

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



**Genetische Assoziationen mit der Hirnstromdichte im anterioren Gyrus cinguli, im
primär auditorischen Kortex und im auditorischen Assoziationskortex**

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

vorgelegt von
Franziska Krampitz
aus
Dresden
Jahr
2023

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Erster Gutachter: PD Dr. Ina Giegling

Zweiter Gutachter: Prof. Dr. Oliver Pogarell

Dritter Gutachter: Prof. Dr. Maria Schuster

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 13.07.2023

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	3
Zusammenfassung.....	5
Abstract	6
Verzeichnis über Abkürzungen.....	7
1 Einleitung.....	9
1.1 Schizophrenie.....	9
1.1.1 Verlauf und Prognose.....	9
1.1.2 Epidemiologie	10
1.1.3 Ätiologie und Pathogenese.....	10
1.2 Aufmerksamkeitsdefizite bei Schizophrenie.....	15
1.2.1 Defizite der selektiven Aufmerksamkeit.....	16
1.2.2 Aktivität des anterioren Gyrus cinguli bei Schizophrenie.....	16
1.2.3 Molekulare Einflüsse auf die Aufmerksamkeitsdefizite bei Schizophrenie	17
1.3 N1 als Endophänotyp	19
1.3.1 Modell des Endophänotypen.....	19
1.3.2 Das ereigniskorrelierte Potential N1	20
1.3.3 Genetische Assoziationen mit dem ereigniskorrelierte Potential N1	21
1.3.4 LORETA.....	21
2 Fragestellung.....	23
3 Material und Methodik.....	24
3.1 Art der Studie und Studienvoraussetzung	24
3.2 Studienkollektiv	24
3.2.1 Fallkollektiv	24
3.2.2 Kontrollkollektiv	25
3.2.3 Demographische Daten	25
3.3 Genotypisierung	26
3.3.1 Auswahl der SNPs	26
3.3.2 DNA-Extraktion.....	28

Inhaltsverzeichnis

3.3.3 Einstellung der DNA-Konzentration.....	29
3.3.4 MALDI-TOF Massenspektrometrie.....	30
3.3.5 Qualitätskontrolle.....	32
3.4 Ermittlung des ereigniskorrelierten Potentials N1 LORETA	34
3.5 Einschätzung der PANSS-Skala	35
3.6 Statistische Auswertungen	35
4 Ergebnisse	37
4.1 Assoziationen der Genotypverteilungen mit dem Endophänotyp N1 LORETA	37
4.2 Zusammenfassung.....	41
5 Diskussion.....	43
5.1 Assoziation der 37 SNPs mit dem Endophänotyp N1 LORETA.....	43
5.1.1 Assoziation der SNPs mit Hirnstromdichten im anterioren Gyrus cinguli	43
5.1.2 Assoziation der SNPs mit Hirnstromdichten im primär auditorischen Kortex und im auditorischen Assoziationskortex	57
5.2 Ausblick.....	60
5.3 Stärken und Limitationen der Arbeit	61
6 Literatur.....	64
7 Anlagen	85
8 Danksagung.....	89
9 Eidesstattliche Versicherung	90

Zusammenfassung

Zusammenfassung

Die Schizophrenie ist eine multifaktorielle, polygenetische Erkrankung, deren Heritabilität auf 47-81% geschätzt wird. In einer der größten genomweiten Assoziationsstudien wurden 2014 128 Single Nucleotid Polymorphismen (SNPs) in 108 unabhängigen Loci mit Schizophrenie in Zusammenhang gebracht. Die prominentesten kognitiven Beeinträchtigungen bei Schizophrenie sind die Defizite der selektiven Aufmerksamkeit. Selektive Aufmerksamkeitsprozesse werden durch den anterioren Gyrus cinguli (ACC), den primär auditorischen Kortex und den auditorischen Assoziationskortex moduliert. Durch elektrophysiologische Untersuchungen lassen sich in diesen Regionen veränderte Aktivitäten bei an Schizophrenie erkrankten Patienten nachweisen. In der vorliegenden Endophänotypenstudie wird erstmals der Zusammenhang zwischen 37 ausgewählten, mit Schizophrenie assoziierten SNPs und aufmerksamkeitsbedingten Aktivitäten in den drei genannten Hirnregionen untersucht.

Von 93 an Schizophrenie erkrankten Patienten, deren Diagnose nach den Kriterien des DSM-IV gesichert wurde, und 289 psychiatrisch gesunden Kontrollpersonen wurde DNA extrahiert. 37 aus der bei Beginn meiner Arbeit größten genomweiten Assoziationsstudie ausgewählte SNPs wurden mittels des iPLEX-Verfahrens genotypisiert. Über eine Elektroenzephalographie wurde das akustisch evozierte Potential N1 abgeleitet und die Hirnstromdichte als Maß der Hirnaktivität über dem ACC, dem primär auditorischen Kortex und dem auditorischen Assoziationskortex mittels LORETA errechnet. Die statistische Auswertung erfolgte mittels linearer Regression.

Zwei SNPs zeigten eine signifikante Assoziation der Hirnstromdichte mit dem Genotyp. Die minoren Allele der Polymorphismen rs4766428 und rs9636107 waren in der Fallgruppe mit signifikant erhöhten Hirnaktivitäten im ACC assoziiert. Bei rs4766428 im Gen ATP2A2 zeigte sich dieser Zusammenhang zudem im gesamten Testkollektiv. Eine veränderte Expression des Gens könnte die synaptische Plastizität durch die Modulation des intraaxonalen Kalziumspiegels beeinträchtigen. rs9636107 liegt im bekannten Suszeptibilitätsgen TCF4. Es beeinflusst die Differenzierung der Nervenzellen und des Neuroepithels und moduliert das sensorische Gating. Durch veränderte Expressionen könnten neuronale Signalwege bei Aufmerksamkeitsprozessen gestört werden. Fünf weitere Polymorphismen zeigten eine Assoziation des Genotyps mit veränderten Aktivitäten im ACC und im primär auditorischen Kortex im nichtsignifikanten Trend.

Die Ergebnisse weisen auf einen Zusammenhang der Polymorphismen mit veränderten Hirnaktivitäten während Aufmerksamkeitsprozessen hin und könnten Hinweise auf die Pathogenese des Defizits der selektiven Aufmerksamkeit geben. Um den Pathomechanismus der veränderten Aktivität zu verstehen, sind weitere Untersuchungen der Genotypvarianten und der kodierten Gene notwendig.

Abstract

Abstract

Schizophrenia is a multifactorial, polygenic disorder with an estimated heritability of 47-81%. In 2014, in one of the largest genome-wide association studies to date, 128 single nucleotide polymorphisms (SNPs) in 108 independent loci were associated with schizophrenia. The most prominent cognitive impairments in schizophrenia are deficits in selective attention. Selective attention processes are modulated by the anterior cingulate gyrus (ACC), primary auditory cortex and auditory association cortex. Electrophysiological studies have shown altered activity in these regions in patients with schizophrenia. In the present endophenotype study, the association between 37 selected SNPs associated with schizophrenia and attention-related activities in the three brain regions mentioned is investigated for the first time.

From 93 patients with schizophrenia, whose diagnosis was confirmed according to the criteria of the DSM-IV, and 289 psychiatrically healthy controls, DNA was extracted. 37 SNPs selected from the largest genome-wide association study to date were genotyped using iPLEX technology. The auditory evoked potential N1 was derived via electroencephalography and the neural current density was calculated as a measure of brain activity over the ACC, the primary auditory cortex and the auditory association cortex using LORETA. Statistical analysis was performed using linear regression.

Two SNPs showed a significant association of current density with genotype. The minor alleles of the polymorphisms rs4766428 and rs9636107 were associated significantly with increased activities in the ACC in the case group. In the case of rs4766428 inside the gene ATP2A2, this association was also seen in the entire test collective. Altered expression of the gene could affect synaptic plasticity by modulating intraaxonal calcium levels. rs9636107 is located inside the known susceptibility gene TCF4. It affects neuronal and neuroepithelial differentiation and modulates sensory gating. Altered expressions could disrupt neuronal signalling pathways in attention processes. Five other polymorphisms showed an association of genotype with altered activities in the ACC and primary auditory cortex in a non-significant trend.

The results indicate an association of the polymorphisms with altered brain activities during attentional processes and may provide clues to the pathogenesis of the selective attention deficit. To understand the pathomechanism of the altered activity, further studies of the genotype variants and the encoded genes are necessary.

Verzeichnis über Abkürzungen

Abkürzung	Bedeutung der Abkürzung
3'-UTR	untranslatierte Region am 3'-Ende der mRNA
A	Adenin
ACC	anteriorer Gyrus cinguli
ANKRD63	für <i>Ankyrin repeat domain-containing protein 63</i> kodierendes Gen
APOPT1	für Apoptogenic 1 kodierendes Gen
ATP2A2	für die Kalzium transportierende ATPase 2 kodierendes Gen
ATPase	Adenosintriphosphatase
ATXN7	für <i>Ataxin7</i> kodierendes Gen
BA	Brodmann-Areal
BDNF	für den <i>Brain-derived Neurotrophic Factor</i> kodierendes Gen
C	Cytosin
CACNA1C	für die L-Typ-Kalziumkanaluntereinheit Alpha 1C kodierendes Gen
CACNA1I	für die T-Typ-Kalziumkanaluntereinheit Alpha 1I kodierendes Gen
CACNB2	für die L-Typ-Kalziumkanaluntereinheit Beta 2 kodierendes Gen
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
CCDC68	für <i>Coiled-Coil Domain Containing 68</i> kodierendes Gen
CREB	<i>cAMP/calcium Response Element Binding Protein</i>
DGCR8	für <i>Microprocessor Complex Subunit</i> kodierendes Gen
DGKZ	für die Diacylglycerol-Kinase zeta kodierendes Gen
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DRD2	für den Dopaminrezeptor D2 kodierendes Gen
DSM-IV (-V)	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i> , 4. (5.) Auflage
EDTA	Ethyldiamintetraessigsäure
EEG	Elektroenzephalographie
ER	Endoplasmatisches Retikulum
ERK	<i>Extracellular-signal Regulated Kinase</i>
ERP	Ereigniskorreliertes Potential
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
FURIN	für Furin kodierendes Gen
G	Guanin
GABA	γ -Aminobuttersäure
GIGYF2	für <i>GRB10 Interacting GYF Protein 2</i> kodierendes Gen
GRM3	für den metabolischen Glutamatrezeptor 3 kodierendes Gen
HWE	Hardy-Weinberg-Gleichgewicht
Id2	Inhibitor der DNA-Bindung 2
IMMP2L	für <i>Inner Mitochondrial Membrane Peptidase Subunit 2</i> kodierendes Gen
KCTD13	für <i>Potassium Channel Tetramerization Domain Containing 13</i> kodierendes Gen

Verzeichnis über Abkürzungen

LD	<i>Linkage Disequilibrium</i>
LORETA	<i>Low Resolution Electromagnetic Tomography</i>
MAD1L1	für <i>Mitotic Arrest Deficient 1-Like Protein 1</i> kodierendes Gen
MALDI-TOF	<i>Matrix Assisted Laser Desorption/ Ionisation</i>
MAPK	Mitogenaktivierte Proteinkinase
MHC	<i>major histocompatibility complex</i>
miRNA	micro-Ribonukleinsäure
mRNA	<i>messenger-Ribonukleinsäure</i>
MSL2	für <i>Male-Specific Lethal-2</i> kodierendes Gen
N1	Minimum des späten ERP ca. 100 ms nach dem akustischen Reiz
NAA	N-Acetyl-Aspartat
NeuroD2	<i>Neuronal Differentiation 2</i>
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NRG1	für <i>Neuregulin 1</i> kodierendes Gen
NRGN	für <i>Neurogranin</i> kodierendes Gen
Olig2	Oligodendrozytentranskriptionsfaktor 2
p	Kurzer Arm des Chromosoms
PBS-Puffer	phosphatgepufferte Salzlösung
PCR	Polymerasekettenreaktion
PGC	<i>Psychiatric Genomics Consortium</i>
PPI	Präpulsinhibition
pter	Ende des kurzen Arms des Chromosoms
q	langer Arm des Chromosoms
R3HDM2	für <i>R3H domain-containing protein 2</i> kodierendes Gen
ROI	<i>Regions of Interest</i>
rpm	Rotationen pro Minute
SD	Standardabweichung
SDCCAG8	für <i>Serologically Defined Colon Cancer Antigen 8</i> kodierendes Gen
SERCA	<i>Sarcoplasmic Endoplasmic Reticulum Calcium-transporting ATPase</i>
SKID	Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV
SNP	<i>Single Nucleotide Polymorphism</i> (Einzelnukleotid-Polymorphismus)
SR	Sarkoplasmatisches Retikulum
T	Thymin
TCF4	für den Transkriptionsfaktor 4 kodierendes Gen
TSNARE1	für <i>Target Synaptosome-associated Protein Receptor 1</i> kodierendes Gen

1 Einleitung

1.1 Schizophrenie

Schizophrenie ist eine psychiatrische Erkrankung, die zur Gruppe der endogenen Psychosen zählt. Durch die starke Beeinträchtigung der Erkrankten, der damit verbundenen erheblich reduzierten Lebensqualität und dem häufig chronischen Verlauf zählt die Schizophrenie zu den schwerwiegendsten Erkrankungen weltweit (WHO, 2008). Charakterisiert ist die Erkrankung durch eine psychopathologische Affektivität, Fehlinterpretationen der Realität sowie Denk- und Wahrnehmungsstörungen, die im Verlauf stark variieren können. Das Erscheinungsbild ist heterogen und umfasst zahlreiche Symptome wie Halluzinationen, Wahn, Ich-Störungen und formale Denkstörungen (Sass, 2003).

Das *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM) definiert in seiner vierten Auflage die Schizophrenie als eine Erkrankung, bei der mindestens zwei der Symptome Wahnvorstellungen, Halluzinationen, desorganisierte Sprechweisen, katatonen oder desorganisiertes Verhalten und Negativsymptome über mindestens einen Monat auftreten und die soziale und berufliche Leistungsfähigkeit beeinträchtigen. Negativsymptome sind u.a. Affektverarmung und Aufmerksamkeitsstörungen. Bei dem Auftreten eines bizarren Wahns oder einer akustischen Halluzination mit kommentierenden bzw. dialogisierenden Stimmen ist dieses einzelne Symptom zur Diagnosestellung ausreichend. Anzeichen der Störungen müssen über mindestens sechs Monate zu finden sein. Das DSM-IV fordert für die Diagnosestellung den Ausschluss einer schizoaffektiven Störung sowie sonstiger, die Schizophrenie verursachende psychische und somatische Erkrankungen sowie einer Substanzeinnahme als Ursache der Symptome (Sass, 2003). In der neuen Überarbeitung des DSM, dem DSM-V, sind im Unterschied zum DSM-IV zur Diagnosestellung zwei Symptome notwendig, von denen mindestens eins Wahn, Halluzination oder desorganisierte Sprechweise sein muss (Falkai & American Psychiatric Association, 2015).

1.1.1 Verlauf und Prognose

Die Mehrheit der an Schizophrenie Erkrankten berichten über eine beeinträchtigende Phase vor Krankheitsausbruch. Diese als Prodromalphase bezeichnete Erkrankungsphase variiert stark in der Dauer und umfasst im Durchschnitt eine Zeitspanne von 4,8 Jahren. Sie ist gekennzeichnet durch unspezifische Symptome wie verminderte Leistungsfähigkeit und sozialen Rückzug und unterscheidet sich meist nicht von einer depressiven Erkrankung bis erste psychotische Symptome auftreten (Häfner, 2015).

Durch eine medikamentöse und psychotherapeutische Therapie klingen die Symptome der ersten Episode bei knapp 50 % der Erkrankten vollständig ab. In mehr als 80 % der Fälle folgt der ersten Episode innerhalb von 20 Jahren im Sinne eines schubhaften Krankheitsverlaufes mindestens eine weitere Episode. 8 % der Betroffenen weisen schwere, schizophrene Residuen

1 Einleitung

auf, was als chronische Verlaufsform bezeichnet wird (Thara, 2004). Eine genaue, individuelle Prognose ist zum Zeitpunkt der Erstmanifestation aufgrund verschiedener Einflussfaktoren auf den Verlauf bisher nicht vorhersagbar (Janssen et al., 2018), die vollständige Genesung ist jedoch sehr selten (Lauronen et al., 2005). So bleiben häufig die soziale und berufliche Leistungsfähigkeit eingeschränkt. Nur 35 % der Betroffenen sind 12 Jahre nach der Erstuntersuchung verheiratet und lediglich 1/3 können einer regelmäßigen Arbeit nachgehen (Häfner, 2005).

1.1.2 Epidemiologie

Die Inzidenz der Schizophrenie wird auf 18,3 Neuerkrankungen pro 100.000 Personenjahre geschätzt. Männer haben im Vergleich zu Frauen ein 1,15-fach erhöhtes relatives Risiko an Schizophrenie zu erkranken (van der Werf et al., 2014). Sie erkranken zudem im jüngeren Alter. Der Inzidenzpeak liegt bei Männern bei 15-24 Jahren, bei Frauen werden die höchsten Inzidenzraten im Alter von 15-29 Jahren sowie 45-49 Jahren gefunden (Häfner, 2015). 4,6 pro 1.000 Personen sind an Schizophrenie erkrankt. In Betrachtung der gesamten Lebenszeit einer Geburtskohorte wird das Lebenszeitrisiko auf 7,2 pro 1.000 Personen geschätzt (Saha et al., 2005).

1.1.3 Ätiologie und Pathogenese

Trotz umfangreicher Untersuchungen ist die Ätiologie der Schizophrenie bisher unklar (Hallak et al., 2015). Der genetische Hintergrund, Umweltfaktoren sowie psychosoziale Belastungen führen zu einer erhöhten Erkrankungswahrscheinlichkeit. Als Umweltfaktoren werden u.a. Stress und Virusinfektionen der Mutter während der Schwangerschaft, perinatale Asphyxie (Pugliese et al., 2019) und das Aufwachsen in Großstädten (Vassos et al., 2016) diskutiert. Kommen im Laufe des Lebens auslösende Faktoren wie Drogenkonsum (Di Forti et al., 2009) oder psychosoziale Stressoren hinzu, kann im Sinne des Vulnerabilität-Stress-Modells eine Schwelle überschritten werden und die Erkrankung ausbrechen. Wie genau die Umweltfaktoren die Pathogenese begünstigen oder protektive Verläufe hemmen, ist unbekannt (Davis et al., 2016).

Genetische Faktoren und Gen-Umwelt-Interaktionen tragen nach derzeitigem Erkenntnisstand schätzungsweise 47-81 % zur Krankheitsentstehung bei (Sullivan et al., 2003; Lichtenstein et al., 2009; Chou et al., 2017; Hilker et al., 2017a). Erstgradig Verwandte eines an Schizophrenie Erkrankten haben ein 6,3-fach erhöhtes Erkrankungsrisiko gegenüber der Allgemeinbevölkerung (Chou et al., 2017). Geschwister besitzen ein 8,6- bis 9-fach erhöhtes Risiko gegenüber der Normalbevölkerung selbst zu erkranken (Lichtenstein et al., 2009; Chou et al., 2017). Eine genetische Komponente in der Ätiologie der Schizophrenie ist damit unbestreitbar, jedoch manifestiert sich die Erkrankung heterogen und unvollständig. So

1 Einleitung

erkranken von einer Stichprobe aus 81 monozygoten Zwillingspaaren 85 % der monozygoten Zwillinge, die die gleichen genetischen Veränderungen tragen, trotz des betroffenen Zwilling nicht an Schizophrenie. Sie haben jedoch ein sechsfach erhöhtes Erkrankungsrisiko im Vergleich zu dizygoten Zwillingen (Hilker et al., 2017b). Dieser unvollständigen Konkordanz müssen folglich nichtgenetische Faktoren zugrunde liegen (Hilker et al., 2017a). Es wird daher davon ausgegangen, dass Schizophrenie durch viele Faktoren und mehrere zusammenwirkende Genveränderungen im Sinne einer polygenetischen, multifaktoriellen Erkrankung verursacht wird (Gottesman & Gould, 2003; Purcell et al., 2009; Quednow et al., 2017). Gene, bei deren Veränderung das Auftreten der Erkrankung wahrscheinlicher wird, werden als Suszeptibilitätsgene bezeichnet. Die Suszeptibilitätsgene liegen vermutlich in einer hohen Frequenz in der Allgemeinbevölkerung vor, besitzen jedoch eine geringe Penetranz (Bethesda & National Institute of Mental Health, 1998). Adoptionsstudien versuchen zwischen dem genetischen und umweltbedingten Einfluss auf die Pathogenese zu differenzieren. Dabei zeigt sich, dass die familiäre Umgebung weniger Einfluss auf die Pathogenese zu nehmen scheint als der genetische Hintergrund (Lehto et al., 2019).

Mit der fortschreitenden Entwicklung der Technologie und Forschung werden molekulargenetische Untersuchungen möglich. Kopplungsanalysen vergleichen das Genom von Familien, in denen mindestens zwei Familienangehörige erkrankt sind. Unter der Annahme, dass die krankheitsauslösenden Veränderungen gemeinsam mit den benachbarten Chromosombereichen vererbt werden, sind lediglich einige hundert Marker notwendig, um das gesamte Genom im Sinne des Gen-Kartierungsverfahrens zu untersuchen und zu vergleichen (Gabriel, 2002; Owen et al., 2004). Die erste Metaanalyse zu genomweiten Kopplungsstudien zeigt Veränderungen in den Regionen 8p, 13q und 22q bei an Schizophrenie Erkrankten (Badner & Gershon, 2002). Eine spätere Metaanalyse aus 32 genomweiten Kopplungsstudien kann nach Ausschluss aller nichteuropäischen Probanden lediglich eine Kopplung für 8p feststellen (Ng et al., 2008). Die geringe Anzahl der benötigten Marker und die geringe Wahrscheinlichkeit, dass falsch-positive Ergebnisse repliziert werden, gehören zu den Vorteilen der Kopplungsanalyse. Allerdings müssen die Gene einen großen Effekt auf die Pathogenese haben, das heißt bei einer großen Anzahl von Erkrankten verändert vorliegen, um entdeckt zu werden (Badner & Gershon, 2002; Owen et al., 2004), was bei polygenetischen und multifaktoriellen Erkrankungen nicht der Fall ist.

Durch Assoziationsstudien gelingt es, auch Gene mit geringen Effekten als Risikofaktoren für multifaktorielle Erkrankungen zu detektieren (Ng et al., 2008). Sie vergleichen das Genom zwischen verwandten bzw. nichtverwandten Probanden und detektieren so Risikoallele, die überzufällig häufig bei Erkrankten vorliegen. Nachteile dieser Methode sind die Notwendigkeit einer großen ethnisch identischen Stichprobe und die hohe Anfälligkeit für falsch-positive Ergebnisse v.a. bei nichtverwandten Probanden, sodass Replikationsarbeiten von großer

1 Einleitung

Bedeutung sind (Owen et al., 2004). Die Anzahl der durchgeföhrten Assoziationsstudien hat in den letzten Jahren durch den Einsatz von Hochdurchsatzmethoden, der Verfügbarkeit ausführlicher Kataloge der menschlichen DNA-Varianten ((International HapMap Consortium, 2005) und dem zunehmenden Materialaustausch zwischen nationalen und internationalen Forschungsgruppen stark zugenommen. Die Auswahl der Marker erfolgt anhand ätiopathologischer Theorien und publizierter Kopplungsstudien. Jedoch ist unter Verwendung einer sehr großen Anzahl von Markern auch eine genomweite Identifikation von Suszeptibilitätsgenen ohne vorherige Hypothesenbildung möglich (Owen et al., 2004). Bisherige Untersuchungen erzielen inhomogene Ergebnisse. Häufig replizierte Suszeptibilitätsgene sind u.a. TCF4 und Gene der MHC-Region (Gurung & Prata, 2015). 2014 publizierten Ripke et al. die bis dahin größte genomweite Assoziationsstudie. Durch die Analyse von 36.989 an Schizophrenie erkrankten und 113.075 gesunden, überwiegend nichtverwandten Probanden detektiert die Forschungsgruppe 128 *Single Nucleotide Polymorphism* (SNPs) in 108 unabhängigen Loci, die mit dem Auftreten von Schizophrenie assoziiert sind (Ripke et al., 2014). SNPs sind Varianten eines Genlokus, die sich durch den Austausch eines Basenpaares von der ursprünglichen Basenfolge unterscheiden und bei denen die selteneren Varianten bei mehr als 1 % der Bevölkerung auftreten (Cichon et al., 2002). Die Genomveränderungen betreffen v.a. im Gehirn exprimierte Gene wie DRD2 (Ripke et al., 2014; Zhang et al., 2015; Vink et al., 2016), TCF4 und Gene wie GRM3, ATP2A2, welches die Kalzium transportierende Adenosintriphosphatase 2 kodiert, und NRGN, die bei der synaptischen Plastizität und glutamatergen Transmission eine Rolle spielen (Wu et al., 2003; Tyszkiewicz et al., 2004) und mit krankheitsbedingten Symptomen im Zusammenhang stehen (Mössner et al., 2008; Fabbri & Serretti, 2017). Von Interesse sind zudem SNPs im Gen KCTD13, innerhalb dessen Duplikationen mit Schizophrenie assoziiert sind (Szatkiewicz et al., 2014; Degenhardt et al., 2016), das Gen ATXN7 (Kumar et al., 2015), DGKZ (Rietschel et al., 2011) und FURIN (Fromer et al., 2016), das die Langzeitpotenzierung beeinflusst (Zhu et al., 2018). Veränderungen der Gene CACNA1I und CACNA1C könnten zu kognitiven Defiziten beitragen (Erk et al., 2014; Manoach et al., 2016). Veränderungen des Gens MAD1L1 stehen mit einer gestörten funktionellen zerebralen Konnektivität im Zusammenhang (Trost et al., 2016). Möglicherweise tragen tausende SNPs zum Erkrankungsrisiko bei (Purcell et al., 2009). Wie viele das Erkrankungsrisiko steigernde Genveränderungen existieren, wie die mit Schizophrenie assoziierten SNPs die Genexpression verändern, wie sie zusammenwirken und welcher SNP welche ätiologische Bedeutung besitzt, ist bisher unklar (Owen et al., 2004). Von besonderer Bedeutung für die Pathogenese der Schizophrenie sind die Neurotransmitter Dopamin und Glutamat. Vermutlich liegt eine präsynaptische Regulationsstörung im Dopaminstoffwechsel bei Schizophrenie vor, die zu einem Dopaminüberschuss im Striatum, einer erhöhten striatalen D₂-Rezeptorempfindlichkeit und einem Dopaminmangel im

1 Einleitung

präfrontalen Kortex führt (Weinstein et al., 2017). Eine Minderaktivität mesokortikaler dopaminerger Projektionen könnte durch die verminderte D₁-Rezeptorstimulation im präfrontalen Kortex die Hypofrontalität verursachen, die für die Negativsymptomatik und kognitiven Störungen der Schizophrenie verantwortlich gemacht wird (Abi-Dargham & Moore, 2003). Die Hypofrontalität wiederum könnte zur Enthemmung der Dopaminfreisetzung im Striatum und damit zur Stimulation der überempfindlichen D₂-Rezeptoren führen, was zur Entstehung der Positivsymptomatik beiträgt (Abi-Dargham & Moore, 2003; Weinstein et al., 2017). Eine erhöhte D₂-Rezeptoraktivität im Striatum ist mit morphologischen Veränderungen (Graham et al., 2014) und wiederum mit Negativsymptomatik (Kellendonk et al., 2006) assoziiert.

Weitere Untersuchungen zeigen eine Unterfunktion von NMDA-Rezeptoren auf inhibitorischen Neuronen im Thalamus bei Schizophrenie, welche zu einer verminderten Freisetzung von γ -Aminobuttersäure (GABA) führt. Durch die fehlende hemmende Wirkung der GABA wird kortikal Glutamat übermäßig freigesetzt (Carlsson, 2006; Plitman et al., 2014). Erhöhte Glutamatkonzentrationen wirken exzitotoxisch, wodurch Synapsen, Dendriten und möglicherweise glutamaterge Neurone und GABAerge Interneurone v.a. im Hippocampus und frontalen Kortex zerstört werden (Benes, 2000; Plitman et al., 2014). In der Folge kommt es zur Unteraktivität des glutamatergen Systems, was wiederum eine Dopaminüberfunktion begünstigt. Zahlreiche Veränderungen weiterer Neurotransmitter wie Serotonin werden im Zusammenhang mit Schizophrenie beschrieben (Carlsson, 2006).

Neuroanatomische Untersuchungen zeigen ein reduziertes Volumen der grauen Substanz bei Schizophrenie (Zhang et al., 2018). Die Reduktionen fallen insbesondere im Gyrus temporalis superior (van Rheenen et al., 2017) und im rostral-medialen frontalen Kortex, der den anterioren Gyrus cinguli beinhaltet, auf (Zhang et al., 2018).

Der anteriore Gyrus cinguli (ACC) liegt im medialen Frontallappen und umfasst die Brodmann-Areale (BA) 24 und 32 sowie die wenig differenzierten Regionen BA 25 und 33 (Vogt et al., 1995). Der ACC ist u.a. beteiligt an Prozessen der Entscheidung und selektiven Aufmerksamkeit sowie an emotionalen Prozessen. Während kognitive Prozesse v.a. in den kaudalen Anteilen der BA 24 und 32 stattfinden, werden bei affektiven Prozessen überwiegend die rostralen Anteile von BA 24 und 32 sowie die BA 25 und 33 aktiviert (Devinsky et al., 1995). Zwischen den beiden Anteilen und zwischen dem ACC und anderen Hirnregionen könnten funktionelle Verbindungen existieren (Ridderinkhof et al., 2004; Margulies et al., 2007), die bei Schizophrenie gestört sind (Wang et al., 2015).

Der N-Acetyl-Aspartat (NAA)-Spiegel kennzeichnet die neuronale Dichte und Integrität (Clark, 1998). Die höchsten Konzentrationen werden in glutamatergen Pyramidenzellen gemessen, wobei die Konzentration abhängig von der Funktion und den strukturellen Veränderungen des Gewebes ist (Moffett et al., 1993; Clark, 1998). NAA könnte neuronale Zellen vor oxidativem

1 Einleitung

Stress schützen (Marenci et al., 2006). Bei Schizophrenie kann ein reduzierter NAA-Spiegel im temporalen und präfrontalen Kortex und im ACC gemessen werden, der auf eine glutamaterg vermittelte Apoptose von Nervenzellen zurückzuführen sein könnte (Abbott & Bustillo, 2006; Reid et al., 2019). Hardy et al. stellen einen niedrigeren NAA/Kreatinin-Spiegel im rostralen ACC im Vergleich zum kaudalen ACC bei an Schizophrenie Erkrankten fest. Die Forschungsgruppe vermutet, dass sich die neuronale Integrität und Dichte zwischen den ACC-Subregionen unterscheiden, was spezifisch für die Erkrankung sein könnte (Hardy et al., 2011). Die verminderte NAA-Konzentration unterstützt die oben beschriebene Glutamathypothese und korreliert mit kognitiven Leistungen (Jessen et al., 2013).

Während kognitiver Prozesse wird die Durchblutung im ACC physiologisch gesteigert. Diese Steigerung kann bei an Schizophrenie erkrankten Patienten nur reduziert gemessen werden (Tammainga & Medoff, 2002). Atypische Neuroleptika steigern die zerebrale Durchblutung im ACC, wodurch sich die regionale Durchblutung bei Schizophrenie der regionalen Durchblutung bei gesunden Probanden angleicht (Lahti et al., 2004; Holcomb et al., 2005). Eine Durchblutungssteigerung kann auch nach Gabe von Ketamin bei gesunden Kontrollen und stärker bei an Schizophrenie Erkrankten beobachtet werden. Ketamin blockiert NMDA-Rezeptoren, die aufgrund der Hypofunktion im ACC bei Schizophrenie eine erhöhte Sensitivität besitzen könnten. Die gesteigerte Durchblutung des ACC steht möglicherweise mit einer erhöhten Glutamatfreisetzung in Verbindung (Holcomb et al., 2005; Rowland et al., 2005). Entsprechend der Glutamathypothese könnte die Hypofunktion der NMDA-Rezeptoren einen entscheidenden Einfluss auf die Volumenreduktion der grauen Substanz und damit auf die Aktivität des ACC bei Schizophrenie besitzen. Ob der NAA-Spiegel tatsächlich mit dem Glutamat/Glutamin-Spiegel korreliert, ist unklar. Bisher wurde im ACC kein solcher Zusammenhang gefunden (Coughlin et al., 2015). Jedoch korrelieren Aufmerksamkeitsdefizite sowohl mit verminderten GABA-Spiegeln im ACC (Reid et al., 2019) als auch mit einem reduzierten Volumen des ACC bei Erkrankten (Ohi et al., 2017).

Histologisch zeigt sich im ACC bei Schizophrenie neben der reduzierten Neuronen- und Synapsendichte u.a. eine reduzierte Mitochondriendichte in Synapsen und neuronalen Zellkörpern (Roberts et al., 2015), eine veränderte Expression synaptischer Proteine (Barksdale et al., 2014) und Veränderungen der intrazellulären G-Protein-gekoppelten Rezeptorkinase 5 assoziierten Signalwege (Funk et al., 2014). Mögliche Ursachen der Veränderungen könnten genetische Faktoren sein. Neben dem Einfluss der Genetik, des Erkrankungsverlaufes und der Medikation auf Hirnstrukturveränderungen könnten Umweltfaktoren die Morphologie modulieren. Beispielsweise kann ein reduziertes Volumen der grauen Substanz im ACC bei männlichen Probanden, die im jungen Alter in einer Stadt wohnten, nachgewiesen werden. Ein möglicher Erklärungsansatz könnte eine durch Stress bedingte morphologische Veränderung sein, die möglicherweise zur Ausprägung der Schizophrenie führt (Haddad et al., 2015).

1 Einleitung

Weitere morphologische Veränderungen bei Schizophrenie finden sich im Gyrus temporalis superior. In ihm liegen die als primär auditorischer Kortex bezeichneten Gyri temporales transversi (BA 41), der sekundär auditorische Kortex (BA 42) und der posterolateral anschließende auditorische Assoziationskortex (BA 22) (Brodmann & Garey, 2006; Kipp & Radlanski, 2017). Die bei an Schizophrenie Erkrankten postulierte Reduktion der grauen Substanz im Gyrus temporalis superior korreliert möglicherweise mit der Positivsymptomatik (Song et al., 2015). Jedoch sind die v.a. linksseitigen Volumenverluste auch bei schwerer Negativsymptomatik ausgeprägt vorhanden (Sigmundsson et al., 2001). In frühen Stadien der Schizophrenie und bei nichterkrankten Verwandten werden die Veränderungen dagegen im rechten Gyrus temporalis superior beschrieben (Yue et al., 2016; Chen et al., 2019). Die unterschiedlichen Studienergebnisse könnten durch die sehr kleinen Veränderungen der Region bedingt sein, die sehr nah an der Detektionsschwelle bisheriger MRT-Methoden liegen (Steen et al., 2006). Möglicherweise kommt es bei Schizophrenie jedoch zu einer Veränderung der Hirnasymmetrie und Hirnseitendominanz (Dragovic et al., 2005; Narayanaswamy et al., 2015), was nicht durchgängig repliziert werden kann (Ohi et al., 2016). Die Reduktionen der grauen Substanz könnten durch Störungen in der neuronalen Entwicklung verursacht sein und mit Suszeptibilitätsgenen wie beispielsweise NRG1 im Zusammenhang stehen (Tosato et al., 2012). Histologisch zeigen sich Veränderungen der Pyramidenzellen (Sweet et al., 2004) und synaptischer Fortsätze (Sweet et al., 2007; Sweet et al., 2009). Zudem werden Veränderungen der synaptischen Plastizität bei Schizophrenie im auditorischen Assoziationskortex beschrieben (Barnes et al., 2011).

1.2 Aufmerksamkeitsdefizite bei Schizophrenie

Ein Kernmerkmal der Schizophrenie ist die kognitive Dysfunktion, die von Goldman-Rakic als das Kerndefizit der Schizophrenie bezeichnet wird (Goldman-Rakic et al., 2004). Diese Dysfunktion umfasst zahlreiche kognitive Domänen wie die Aufmerksamkeit, die Verarbeitungsgeschwindigkeit, die Problemlösung und das verbale Gedächtnis (Aas et al., 2014). Die meisten Erkrankten zeigen kognitive Dysfunktionen vor und nach dem Erkrankungsbeginn unabhängig von anderen klinischen Symptomen. Die Dysfunktion ändert sich im Krankheitsverlauf kaum (Addington et al., 2005; Keefe, Richard S E & Fenton, 2007) und zeigt eine Vererbbarkeit. Der gesunde monozygote Zwilling eines erkrankten Zwillingss zeigt häufiger kognitive Dysfunktionen als ein dizygoter gesunder Zwilling (Cannon et al., 2000). Auch bei anderen gesunden Familienangehörigen können kognitive Defizite nachgewiesen werden (Greenwood et al., 2007; Glahn et al., 2015).

1.2.1 Defizite der selektiven Aufmerksamkeit

Defizite der selektiven Aufmerksamkeit stellen eine prominente kognitive Beeinträchtigung der an Schizophrenie erkrankten Patienten und ihrer Familienangehörigen dar (Cornblatt et al., 1997). Die Betroffenen haben Schwierigkeiten, neue Reize wahrzunehmen, zu verarbeiten und auf sie zu reagieren sowie relevante von irrelevanten Informationen zu selektieren (Luck & Gold, 2008). Das Defizit ist über den Krankheitsverlauf stabil. Es zeigt eine hohe Reliabilität und Heritabilität (Cornblatt & Malhotra, 2001), wodurch Rückschlüsse vom Aufmerksamkeitsdefizit auf Vulnerabilitätsmarker möglich sein könnten. Die selektive Aufmerksamkeit lässt sich nach dem Modell von Posner und Petersen in drei Komponenten unterteilen (Posner & Petersen, 1990). Beim *Alerting*, der Steigerung des Aufmerksamkeitsniveaus, werden v.a. frontoparietale Hirnregionen der linken Hemisphäre, die rechte BA22 und der Thalamus aktiviert (Posner & Petersen, 1990; Fan et al., 2005). Die zweite Komponente umfasst die visuelle Orientierungssituation, die einem Reiz folgt (Posner & Petersen, 1990). Bei dieser als Orientierung bezeichneten Phase sind der linke präzentrale Gyrus sowie obere parietale Hirnregionen aktiv (Fan et al., 2005). In der dritten Komponente, der exekutiven Kontrolle, wird der Reiz verarbeitet, Informationen selektiert, die Aufmerksamkeit willentlich fokussiert und die Reaktion auf den Reiz bewusst initiiert, kontrolliert und reguliert (Posner & Petersen, 1990). Dabei sind neben zahlreichen anderen Regionen der ACC sowie frontale Hirnregionen aktiv (Fan et al., 2005). Ein neueres Modell teilt die selektive Aufmerksamkeit in zwei Phasen: die *bottom up*- und *top down*-Prozesse. Die *bottom up*-Prozesse umfassen den Stimulus wahrnehmende Prozesse (*Alerting* und Orientierung), bei den *top down*-Prozessen steuern die höheren Hirnzentren bewusst die Reaktionen auf den Stimulus (exekutive Kontrolle) (Corbetta & Shulman, 2002). Voraussetzung für die Funktion der selektiven Aufmerksamkeit ist das sensorische und sensomotorische *Gating*. Diese frühe Informationsverarbeitung filtert vorbewusst die Signale, indem Nervenbahnen für relevante Reize aktiviert und für irrelevante Reize inhibiert werden. Die *Gating*-Funktion kann über eine P50-Suppression von auditorisch evozierten Potentialen oder die Präpulsinhibition gemessen werden und ist bei Schizophrenie Erkrankten und deren Familienangehörigen beeinträchtigt (Light & Braff, 1999).

1.2.2 Aktivität des anterioren Gyrus cinguli bei Schizophrenie

In der späteren Informationsverarbeitung, der exekutiven Kontrolle, spielt die Aktivierung des ACC eine bedeutende Rolle (Fan et al., 2005). Der ACC stellt einen Knotenpunkt zwischen verschiedenen Hirnarealen wie dem Motorkortex, dem aufsteigenden retikulären System, dem Thalamus und dem präfrontalen Kortex dar und besitzt einen entscheidenden Einfluss auf die Generierung zielgerichteten Verhaltens durch die Verknüpfung emotionaler und kognitiver Prozesse (Ridderinkhof et al., 2004; Etkin et al., 2011). Zudem ist der ACC an exekutiven

1 Einleitung

Funktionen wie Konfliktlösungen, Fehlerdetektion und Aufmerksamkeitsprozessen beteiligt (Vassena et al., 2017). An Schizophrenie Erkrankte zeigen eine verminderte Aktivierung des ACC bei selektiven Aufmerksamkeitsprozessen. Diese ist bei elektrophysiologischen, auditorischen Aufmerksamkeitsuntersuchungen v.a. 100-140 ms nach dem Reiz sichtbar (Mulert et al., 2001). Im Vergleich zu Untersuchungen, die eine Hypoaktivität im ACC postulieren, zeigen weniger Studien eine Hyperaktivität des ACC bei Schizophrenie. Diese unterschiedlichen Ergebnisse könnten sich laut Adams und David durch die unterschiedliche Methodik und verschiedenen Stichprobencharakteristika der einzelnen Untersuchungen erklären. So sei die Aktivität im ACC abhängig davon, wie gut Probanden den Test absolvieren, welcher Test eingesetzt wird, wie lange die Hirnaktivität gemessen wird (PET>MRT), ob die Patienten typische, atypische oder keine Neuroleptika erhalten, akut psychotisch oder chronisch erkrankt sind (Adams & David, 2007). Es könnte sein, dass die Aktivität des ACC in Ruhe bei Erkrankten erhöht ist, eine Aktivitätssteigerung bei Aufmerksamkeitsprozessen jedoch nicht möglich ist (Callicott et al., 2003; Adams & David, 2007). Andererseits ist das gleichzeitige Auftreten hyper- und hypoaktivierter Areale möglich, wodurch die unterschiedlichen Ergebnisse erklärt werden könnten (Callicott et al., 2003; Wang et al., 2015).

Wie bereits beschrieben, könnten Störungen der Neurotransmission die Funktion des ACC beeinflussen. Als Teil des medialen präfrontalen Kortex könnte im ACC ein Dopaminmangel herrschen (Weinstein et al., 2017), der möglicherweise durch die Minderaktivität mesokortikaler dopaminerger Projektionen (Carlsson, 2006) und eine kompensatorisch erhöhte, aber ineffektive D1-Rezeptorexpression hervorgerufen wird (Abi-Dargham & Moore, 2003). Ebenso könnte die mit Schizophrenie assoziierte DRD2-Überexpression zu einer gesteigerten D1-Rezeptoraktivierung (Kellendonk et al., 2006) und zu reduzierten GABAergen Interneuronen im ACC führen (Graham et al., 2014). Des Weiteren könnten gestörte funktionelle Verbindungen innerhalb des ACC und des ACC mit anderen Hirnregionen zur verminderten Aktivität des ACC bei Schizophrenie beitragen (Wang et al., 2015). Der dorsale ACC ist bei Schizophrenie u.a. vermindert mit dem Gyrus temporalis superior verknüpft (Yoon et al., 2015).

Die im Gyrus temporalis superior liegenden Hirnregionen modulieren ebenfalls die selektiven Aufmerksamkeitsprozesse. Eine verminderte Aktivierung dieser wird bei Schizophrenie beschrieben (Ganguli et al., 1997; Heidrich & Strik, 1997; Gallinat et al., 2002; Chen et al., 2019). Eine gesteigerte Durchblutung des Gyrus temporalis superior bei Schizophrenie, die nicht vollständig repliziert werden kann (Ganguli et al., 1997; Wang et al., 2003), könnte mit Positivsymptomen im Zusammenhang stehen (Zhuo et al., 2017).

1.2.3 Molekulare Einflüsse auf die Aufmerksamkeitsdefizite bei Schizophrenie

Ein wichtiger Modulator der Aufmerksamkeitsprozesse ist der Kalziumhaushalt der Neurone. Über intrazelluläre Signalkaskaden beeinflusst Kalzium als *second messenger* u.a. die

1 Einleitung

Entwicklung und Reifung von neuronalen Zellen, die synaptische Signalübertragung (Britzolaki et al., 2018), die Struktur dendritischer Spines (Padamsey et al., 2017) und die Gentranskription (Roth & Sweatt, 2008). Die größten intrazellulären Kalziumspeicher sind das Sarkoplasmatische und Endoplasmatische Retikulum (SR, ER). Innerhalb eines Neurons befinden sich die ER hauptsächlich in der Nähe von GABAergen axoaxonalen Synapsen. Bei der Depolarisation des Neurons wird der intraaxonale Kalziumspiegel durch Freisetzung von Kalzium aus dem ER erhöht. Dadurch kann die Neurotransmission mit GABA reguliert und die Erregbarkeit der Pyramidenzellen beeinflusst werden (Benedeczky et al., 1994). Der intraaxonale Kalziumspiegel moduliert zudem die synaptische Plastizität (Catterall & Few, 2008) und beeinflusst so die Kognition (Miranda et al., 2011). Für diese Prozesse sind ATPasen notwendig, die Kalzium gegen sein Konzentrationsgefälle aus dem Zytosol in die ER pumpen (Wuytack et al., 2002). Die als SERCA2 bezeichnete Kalzium-ATPase Typ 2 befindet sich in der Plasmamembran des ER und wird vom Gen ATP2A2 kodiert (NCBI, 2020b). Ob Mutationen im Gen ATP2A2 einen Einfluss auf die Pathogenese der Schizophrenie haben, ist bisher unbekannt (Nakamura et al., 2016). Zwei genomweite Assoziationsstudien von Ripke et al. zeigen eine signifikante Assoziation des SNP rs4766428 im Gen ATP2A2 mit Schizophrenie (Ripke et al., 2011; Ripke et al., 2014). In der Ätiologie der Schizophrenie scheint die Veränderung der intrazellulären Kalziumhomöostase, die zu einer Störung kalziumvermittelter Signalübertragungsprozesse führt, eine zentrale Rolle zu spielen. Ein Tiermodell für Schizophrenie postuliert, dass eine Minderexpression von ATP2A2, die zu einem erhöhten intrazellulärem Kalziumspiegel führt, schizophrenietypische kognitive Dysfunktionen hervorrufen könnte (Genis-Mendoza et al., 2018). Es existieren jedoch auch Studien, die eine Assoziation von erhöhter SERCA-Expression mit Schizophrenie belegen. So ist das Erkrankungsrisiko für Schizophrenie bei dem mit kognitiven Beeinträchtigungen assoziierten 22q11-Deletionssyndrom 15-fach erhöht (Schaaf & Zschocke, 2013; Szatkiewicz et al., 2014). Aufgrund der hemizygoten Deletion kommt es zu einem Verlust der reifen miRNAs, wodurch SERCA2b überexprimiert wird. Durch die schnellere Kalziumaufnahme in die ER könnte die neuronale Langzeit-Potenzierung und Neurotransmitterfreisetzung gesteigert werden, wodurch Synapsen verändert und kognitive Defizit bei Schizophrenie hervorgerufen werden könnten. Earls et al. zeigen erhöhte SERCA2-Konzentrationen postmortem im neuronalen Gewebe der Versuchsmäuse, die die Deletion aufweisen. Im nichtneuronalen Gewebe dagegen ist die Konzentration nicht erhöht. Am menschlichen Gehirn untersucht die Forschungsgruppe den Hippocampus und präfrontalen Kortex. Sie finden auch hier erhöhte SERCA2-Konzentrationen bei Schizophrenie (Earls et al., 2012).

Ein ebenfalls wichtiger Modulator der Aufmerksamkeitsprozesse ist der *basic helix-loop-helix*-Transkriptionsfaktor Tcf4 aus der Familie der *T-Zell-Faktor/ Lymphoid Enhancer-Binding Factor 1* (TCF/LEF) - Transkriptionsfaktoren. Die erhöhte Expression von Tcf4 scheint das

1 Einleitung

sensomotorische Gating, das Gedächtnis und verbale Lernen negativ zu beeinflussen (Brzózka et al., 2010). Das Gen wird v.a. bei der Zellreifung exprimiert und beeinflusst die neuronale Migration während der neuronalen Entwicklung (Chen et al., 2016). Zur Bindung an die DNA bildet Tcf4 Homodimere bzw. Heterodimere mit wichtigen Regulatoren und Induktoren der neuronalen Entwicklung, beispielsweise mit Id2. Id2 könnte gemeinsam mit Tcf4 die Genexpression zirkadianer Proteine und die Expression plastizitätsregulierender Gene modulieren. Möglicherweise ist auch die Genexpression von Tcf4 an die Expression von durch den zirkadianen Rhythmus regulierter Gene gekoppelt (Brzózka et al., 2010). Weitere Untersuchungen zeigen eine Verknüpfung von zirkadianen Mechanismen und kognitiven Leistungen (Chaudhury & Colwell, 2002; Karatsoreos, 2014). Dabei könnten Störungen des zirkadianen Rhythmus und des Schlafrhythmus zu Defiziten der Aufmerksamkeit, der kognitiven Flexibilität und der exekutiven Funktionen führen. Bei psychiatrischen Erkrankungen wie Schizophrenie wird eine derartige Störung des zirkadianen Rhythmus angenommen, die Einfluss auf die Pathogenese der Erkrankung haben könnte (Karatsoreos, 2014).

1.3 N1 als Endophänotyp

1.3.1 Modell des Endophänotypen

Der klinische Phänotyp der Schizophrenie ist sehr heterogen und komplex. Er wird aus einem Zusammenspiel verschiedener Genveränderungen und Umwelteinflüsse verursacht, die einzeln betrachtet bei einem Erkrankten vorliegen können, jedoch nicht vorliegen müssen (Purcell et al., 2009). Keine alleinige Genveränderung erscheint ausreichend für die Ätiologie, noch notwendig zur Krankheitsentstehung zu sein (Bethesda & National Institute of Mental Health, 1998).

Die aktuelle Forschung zur Ätiopathogenese der Schizophrenie bedient sich des Modells der Endophänotypen. Der Endophänotyp stellt einen Intermediator zwischen der Genetik, Umweltfaktoren und neurobiologischen Veränderungen einerseits und einem für Schizophrenie typischen klinischen Phänotyp andererseits dar. Als klinischer Phänotyp wird eine krankheitsspezifische Dysfunktion ausgewählt. Diese wird von einer geringeren Anzahl von Genen und Umweltfaktoren beeinflusst und erlaubt somit Rückschlüsse auf ätiologische Faktoren (Leboyer et al., 1998; Gottesman & Gould, 2003). Neben neuroanatomischen, biochemischen, endokrinologischen und neuropsychologischen Endophänotypen spielen insbesondere neurophysiologische Endophänotypen in der Erforschung der Ätiopathogenese der Schizophrenie eine Rolle (Leboyer et al., 1998). Gottesman & Gould definieren fünf Eigenschaften, die ein Endophänotyp erfüllen soll: neben der Assoziation zur Erkrankung soll der Endophänotyp zeitlich stabil ausgeprägt und vererbbar sein, alle erkrankten Familienmitglieder sollen ihn zeigen und im Vergleich mit der Allgemeinbevölkerung soll er bei nichtbetroffenen Familienangehörigen häufiger vorkommen (Gottesman & Gould, 2003).

1.3.2 Das ereigniskorrelierte Potential N1

Ereigniskorrelierte Potentiale (ERP) sind hirnelektrische Aktivitäten, die unmittelbar einem akustischen, visuellen, motorischen oder somatosensiblen Ereignis folgen. Diese mittels Elektroenzephalographie (EEG) messbaren Potentialschwankungen entstehen durch ein Zusammenspiel von exitatorischen und inhibitorischen synaptischen Potentialen. Exzitatorische Potentiale entstehen durch synaptische Ionenströme und extrazelluläre Ausgleichströme bei der Depolarisation von Nervenzellen, die durch die Freisetzung erregender Neurotransmitter wie Glutamat hervorgerufen wird. Inhibitorische Potentiale werden durch die Hyperpolarisation von Neuronen aufgrund der Freisetzung hemmender Neurotransmitter wie GABA gebildet. Durch die synchrone Depolarisation von zahlreichen in einer Kortexschicht oder –säule befindlichen Neuronen werden Spannungsänderungen im Mikrovoltbereich auf der Kopfoberfläche messbar. Die Polarität und Entfernung der Nerven von der Kopfoberfläche bestimmen die Amplituden der Potentialschwankungen (Zschocke & Hansen, 2012). In der Ableitung der Hirnaktivität mittels EEG werden die ereigniskorrelierten Potentialschwankungen von der Grundaktivität des Gehirns überlagert. Durch wiederholte Messungen und deren Mittelung werden die Amplituden der Grundaktivität abgeflacht und das ERP sichtbar (Juckel, 2005). Das akustisch evozierte Potential lässt sich in drei Bereiche gliedern. Die frühe Komponente umfasst alle Spannungsschwankungen mit einer Latenz bis 10 ms nach dem Reiz und bildet die Aktivität im Hörnerv und Hirnstamm ab. Die mittlere Komponente umfasst alle Spannungen mit einer Latenz von 10-50 ms, die späte Komponente alle Spannungen mit einer Latenz von 50-1000 ms (Buettner, 2005). Die mittlere und späte Komponente stellen u.a. die hirnelektrische Aktivität im primär und sekundär auditorischen Kortex sowie im auditorischen Assoziationskortex dar und werden v.a. von endogenen und psychologischen Faktoren wie Konzentration, Motivation und Wachheit moduliert (Juckel, 2005). Die Maxima der Potentialschwankungen der späten Potentiale werden mit P, die Minima mit N bezeichnet. Die an die Buchstaben anschließenden Zahlen sind an die Latenz bis zur Amplitude angelehnt. Somit entspricht beispielsweise N1 dem Minimum ca. 100 ms nach dem akustischen Reiz und P3 dem 300 ms nach dem Reiz folgenden Maximum der Potentialschwankung (Gerloff, 2005).

Die 5-20 μ V große Amplitude des Potentials N1 spielt eine große Rolle in der Erforschung der Aufmerksamkeit. Sie spiegelt die von dem Ausmaß an selektiver Aufmerksamkeit abhängige Wahrnehmung eines qualitativ veränderten Reizes wider. Ist die selektive Aufmerksamkeit auf den Reiz gerichtet, erhöht sich die Amplitude des Potentials. Diese als „N1-Effekt“ bezeichnete Veränderung könnte durch die Aktivität im Gyrus temporalis superior bedingt sein (Gerloff, 2005). Zudem gibt es Hinweise, dass N1 durch die Hirnaktivität im ACC beeinflusst wird (Mulert et al., 2001).

Bei an Schizophrenie Erkrankten zeigt das ereigniskorrelierte Potential N1 eine geringere Amplitude und ein Defizit des N1-Effekts im Vergleich zu gesunden Probanden (Ford et al.,

1 Einleitung

2001; Salisbury et al., 2010; Foxe et al., 2011). Dabei scheint die Amplitudenreduktion im Gegensatz zu P3 spezifisch für Schizophrenie zu sein (Ford et al., 2001).

Um als neurophysiologischer Endophänotyp genutzt zu werden, muss das ereigniskorrelierte Potential N1 die nach Gottesman & Gould definierten Eigenschaften erfüllen. Neben der bereits beschriebenen Assoziation des Potentials mit dem Auftreten von Schizophrenie scheint die Amplitudenreduktion über den Erkrankungsverlauf stabil zu sein. Sie tritt unabhängig von der Chronizität (Salisbury et al., 2010; Foxe et al., 2011) und den Symptomen auf (Rosburg et al., 2008). Lediglich bei dem Auftreten von Halluzinationen könnte die N1-Amplitude vorübergehend stärker reduziert sein (Rosburg et al., 2008; Salisbury et al., 2010). Unklar ist bisher die Beeinflussung durch Medikamente. In einer Metaanalyse aus mehreren Studien scheint der Einfluss jedoch sehr gering und in großen Probandengruppen vernachlässigbar zu sein (Salisbury et al., 2010). In Zwillingsstudien zeigt sich eine hohe Heritabilität der N1-Amplitudenreduktion. Bei monozygoten und dizygoten Zwillingen, von denen ein Zwilling erkrankt ist, zeigen beide Geschwister eine geringere Amplitude (Anokhin et al., 2007). Ob alle erkrankten Familienangehörigen die Reduktion der N1-Amplitude aufweisen, ist bisher ungeklärt. Angehörige ersten Grades zeigen wie ihre erkrankten Verwandten eine Amplitudenreduktion im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung. Die Reduktion der N1-Amplitude scheint somit als Endophänotyp geeignet (Foxe et al., 2011).

1.3.3 Genetische Assoziationen mit dem ereigniskorrelierte Potential N1

Während die Heritabilität der N1-Amplitude in der Literatur oft beschrieben ist (Anokhin et al., 2007; Foxe et al., 2011), ist die genetische Grundlage der unterschiedlich hohen Amplituden des ereigniskorrelierten Potentials N1 weitgehend unbekannt. Bei gesunden Probanden bestehen mögliche Zusammenhänge der N1-Amplitude mit zwei SNPs im CHRNA4-Gen, das für eine Untereinheit des nikotinergen Acetylcholinrezeptors kodiert. Dabei sind die benachbarten SNPs rs1044396 und rs1044397 nur bei weiblichen Probanden mit erhöhten N1-Amplituden assoziiert (Mobascher et al., 2016). Eine weitere Studie beschreibt Assoziationen des ereigniskorrelierten Potentials N1 mit Genotypveränderungen im Serotonin-2A-Rezeptorgen bei an Schizophrenie erkrankten Patienten, wobei unklar ist, welchen Einfluss die medikamentöse Therapie mit Clozapin auf dieses Ergebnis hat (Yu et al., 2001).

1.3.4 LORETA

Um besser auf die Generatoren der N1-Amplitude rückschließen zu können, wird eine dreidimensionale Auflösung der oberflächlich abgeleiteten EEG-Potentiale benötigt. Die Schwierigkeit des Rückschlusses von oberflächlichen Ableitungen auf intrazerebrale Hirnaktivitäten wird als inverses Problem bezeichnet, für das zwei Lösungsansätze existieren. Über den nicht-linearen Ansatz kann mittels Dipolquellenlokalisierung eine vor der

1 Einleitung

Untersuchung definierte Anzahl an Aktivitätsquellen in die Berechnung des Generators einbezogen werden. Der lineare Ansatz dagegen berücksichtigt alle Aktivitätsquellen gleichzeitig in der Berechnung. Durch die extrakranielle Ableitung ergibt sich bei diesem Ansatz jedoch eine Vielzahl von möglichen Anordnungen der Generatoren, die nach außen exakt gleiche Spannungen hervorrufen. Unter allen mathematisch möglichen Anordnungen muss die physiologische ermittelt werden. Die lineare Minimum-Norm-Methode bezeichnet die Generatoranordnung als physiologisch, deren summierte Stromdichte aus allen gemessenen Arealen am geringsten ist (Hämäläinen & Ilmoniemi, 1994). Pascual-Marqui et al. erweitern diese Methode um die *smoothness-assumption* und entwickeln die als LORETA abgekürzte *Low Resolution Electromagnetic Tomography*. Dabei wird die Generatoranordnung ausgewählt, bei der die Voxel eine minimale Stromdichtedifferenz zueinander haben, d.h. die gleiche Aktivität besitzen. Grundannahme ist hierbei die synchrone Aktivität benachbarter Neuronengruppen. Eine erhöhte gemessene Hirnstromdichte entspricht in diesem Verfahren einer erhöhten Aktivität in dem gemessenen Bereich (Pascual-Marqui et al., 1994).

Aufbauend auf dem Talairach-Atlas teilt LORETA das Volumen der Hirnrinde und des Hippocampus in 2394 Einheiten mit je 7 mm Kantenlänge. Diese als Voxel bezeichneten Einheiten müssen mit einer größeren Wahrscheinlichkeit in der grauen Substanz als in der weißen Substanz oder dem Liquor liegen (Pascual-Marqui, 1999). Um jeden menschlichen Kopf an die Volumeneinteilung anzupassen, werden die EEG-Elektrodenkoordinaten nach Towle et al. dreidimensional registriert (Towle et al., 1993).

Durch LORETA gelingt somit nicht nur eine hohe zeitliche, sondern auch eine relativ hohe räumliche Auflösung der Gehirnaktivitäten. Im Vergleich zu Dipolquellenanalysen erscheint die Generatorlokalisierung durch LORETA jedoch unscharf, mit einem in der Lösung enthaltenen Aktivitätsmaximum. Für dieses Maximum können Studien eine Lokalisationsgenauigkeit von mindestens 14 mm und eine hohe Validität ermitteln (Pascual-Marqui, 1999; Pascual-Marqui et al., 2002). Durch die physiologisch unscharfe Begrenzung der aktivierten Gehirnareale, u.a. infolge extrazellulärer Ausgleichströme und synchroner Depolarisation der Neurone, scheint LORETA eine realistische Lösung der Generatoren der Potentiale zu bieten. Zudem zeigt LORETA eine fehlerärmere dreidimensionale Lokalisierung von v.a. in tiefen Hirnregionen liegenden Generatoren im Vergleich mit anderen linearen und nicht-linearen Ansätzen (Pascual-Marqui, 1999).

Aufgrund der beschriebenen Vorteile dieses mathematischen Modells wird LORETA in zahlreichen Studien verwendet (Mulert et al., 2001; Gallinat et al., 2002; Pascual-Marqui et al., 2002) und zu einer standardisierten LORETA (sLORETA) mit noch geringerer Fehlerwahrscheinlichkeit weiterentwickelt (Pascual-Marqui et al., 2002).

2 Fragestellung

Die Ätiologie der Schizophrenie ist nach heutigem Erkenntnisstand noch weitgehend ungeklärt (Hallak et al., 2015). Zahlreiche Studien belegen eine genetische Vererbbarkeit der Erkrankung (Sullivan et al., 2003; Lichtenstein et al., 2009; Chou et al., 2017; Hilker et al., 2017a). Im Sinne einer polygenetischen Erkrankung kann bei an Schizophrenie Erkrankten eine Vielzahl von Genvarianten festgestellt werden, die jedoch einzeln betrachtet einen geringen Effekt besitzen (Purcell et al., 2009).

Ein Kernmerkmal der Schizophrenie ist das Defizit bei selektiven Aufmerksamkeitsprozessen (Goldman-Rakic et al., 2004). Zahlreiche Studien belegen eine verminderte Aktivität des anterioren Gyrus cinguli bei an Schizophrenie Erkrankten, die als Ursache des Defizits vermutet wird (Mulert et al., 2001; Adams & David, 2007; Wang et al., 2015). Eine Möglichkeit, die Hirnaktivität zu messen, bildet die Ableitung des ereigniskorrelierten Potentials N1 und die anschließende mathematische Verrechnung der einzelnen Elektrodenableitungen mit LORETA. Von dem ereigniskorrelierten Potential N1 ist eine Amplitudenreduktion bei Schizophrenie bekannt, die möglicherweise durch die verminderte Aktivität der Generatoren des Potentials verursacht wird (Ford et al., 2001; Salisbury et al., 2010; Foxe et al., 2011). Zu den wichtigsten Generatoren gehören neben dem anterioren Gyrus cinguli der primär auditorische Kortex und der auditorische Assoziationskortex (Mulert et al., 2001; Gerloff, 2005).

Bisher gibt es jedoch kaum Studien dazu, ob Genveränderungen, die mit Schizophrenie assoziiert sind, mit einer verminderten Aktivität des primär auditorischen Kortexes, auditorischen Assoziationskortexes und ACC assoziiert sind. Eine solche Assoziation könnte einen Hinweis über die Bedeutung der Suszeptibilitätsgene und den Pathomechanismus der Schizophrenie liefern. Sind die krankheitsverursachenden Gene und ihr Zusammenwirken bekannt, könnten kausale Therapieansätze entwickelt und die Schizophrenie insbesondere in der Prodromalzeit besser von anderen Erkrankungen abgegrenzt werden.

Anhand von 37 ausgewählten, mit Schizophrenie assoziierten SNPs sollen in der folgenden Arbeit folgende Fragen beantwortet werden:

- Besteht eine Assoziation der ausgewählten SNPs mit einer verminderten Aktivität des ACC?
- Besteht eine Assoziation der ausgewählten SNPs mit einer verminderten Aktivität des primär auditorischen Kortexes?
- Besteht eine Assoziation der ausgewählten SNPs mit einer verminderten Aktivität des auditorischen Assoziationskortexes?

Die Arbeit ist als explorativ anzusehen. Sie soll eine mögliche Assoziation aufdecken. Der Pathomechanismus der auffälligen SNPs und ihr Zusammenwirken sind in weiterführenden Studien zu untersuchen.

3 Material und Methodik

3.1 Art der Studie und Studienvoraussetzung

In der vorliegenden Fall-Kontroll-Assoziationsstudie wurden 37 SNPs genotypisiert, welche im *Psychiatric Genomics Consortium* (PGC) eine signifikante Assoziation zur Erkrankung Schizophrenie aufwiesen. In einem zweiten Schritt wurde ein Teil des Probandenkollektivs neurophysiologisch untersucht. Dabei wurde das ereigniskorrelierte Potential N1 mittels EEG erhoben, die stimulusabhängigen Stromdichten in drei verschiedenen Hirnregionen mit Hilfe von LORETA berechnet und diese auf einen Zusammenhang mit den Genotypvarianten der SNPs untersucht. Die signifikant assoziierten SNPs wurden daraufhin in einer weiteren unabhängigen Stichprobe auf einen möglichen Zusammenhang mit klinischen Parametern der Aufmerksamkeitsleistung, erhoben mittels PANSS, untersucht (Positive and Negative Syndrome Scale, Andreasen & Olsen 1982).

Die lokalen Ethikkommissionen in München und Halle (Saale) stimmten der Studie zu. Alle Probanden wurden über den Ablauf und die Zielsetzung der Forschung sowie die Verwendung der Blutproben und Daten in anonymisierter Form aufgeklärt. Durch ihr schriftliches Einverständnis stimmten sie einer freiwilligen Teilnahme an der Studie zu.

3.2 Studienkollektiv

Alle in die vorliegende Arbeit eingeschlossenen Testpersonen gehören zum PAGES Sample (Phenomics and Genomics Sample), das aus ca. 1300 psychiatrisch erkrankten Patienten und ca. 3000 Kontrollen besteht, die von 1997 bis 2012 in München und seit 2013 in Halle (Saale) rekrutiert wurden.

3.2.1 Fallkollektiv

1) Die Fallgruppe des neurophysiologischen Testkollektivs umfasst an Schizophrenie erkrankte Personen aus München, die zum Zeitpunkt der Studie ambulant betreut wurden. Ausgeschlossen wurden Patienten mit einer organischen oder substanzinduzierten Psychose, einer schizoaffektiven, affektiven oder wahnhaften Störung, aktivem Hepatitis B oder C, HIV, i.v.-Heroinabhängigkeit und nicht-kaukasischer Ethnizität.

Das Strukturierte Klinische Interview für DSM-IV (SKID I) diente der Diagnostik psychischer Syndrome und Störungen, die auf der Achse I des DSM-IV definiert sind (Wittchen et al., 1997). Mit Hilfe dieses Interviews wurden bei den Probanden die Diagnose Schizophrenie gesichert, Subtypen kategorisiert und weitere psychiatrische Störungen ausgeschlossen. Mit dem SKID II wurden Persönlichkeitsstörungen erfasst (Wittchen et al., 1997). Die anschließend durchgeführte *Positive and Negative Syndrome Scale* diente der Symptomerfassung und deren Ausprägung zum Zeitpunkt des Interviews und in der schwersten Krankheitsphase (Kay et al., 1987). Psychosoziale Beeinträchtigungen wurden anhand der DSM-IV-Achse IV und die

3 Material und Methodik

Leistungsfähigkeit anhand der DSM-IV-Achse V beurteilt. Psychiatrische Erkrankungen bei Verwandten ersten bis dritten Grades erfasste das *Family History Assessment Modul* (Rice et al., 1995).

2) Die Patienten der Stichprobe II wurden in Halle (Saale) rekrutiert. Während ihres Klinikaufenthaltes oder der ambulanten Nachbetreuung findet die Aufklärung über die Studie statt. Nach schriftlicher Einwilligung der Probanden wird eine ausführliche Anamnese erhoben, die strukturierten Interviews SKID I und II sowie die *Positive and Negative Syndrome Scale* durchgeführt und die DSM-IV-Achsen IV und V ermittelt. Die Ein- und Ausschlusskriterien sind bis auf den Einschluss auch schizoaffektiver Störungen dieselben wie bei der Fallgruppe der Münchener Patienten.

3.2.2 Kontrollkollektiv

Die Kontrollgruppe der Stichprobe I umfasst Personen aus München, die über das Einwohnermeldeamt randomisiert ausgewählt wurden. Nach schriftlichen Informationen über die Studie und der Bereitschaft der Probanden zur Studienteilnahme wurde zur Prüfung der Einschlusskriterien ein standardisiertes Telefonscreening durchgeführt. Im Anschluss erhielten die geeigneten Probanden einen ausführlichen Anamnesebogen und nahmen am SKID I und II teil. Außerdem wurden die Probanden nach psychosozialen Belastungsfaktoren (Achse IV des DSM-IV) und ihrem Funktionsniveau (Achse V) befragt. Das *Family History Assessment Modul* erfasste psychiatrische Erkrankungen bei Verwandten ersten bis dritten Grades.

In die Studie konnten nur Probanden eingeschlossen werden, bei denen sich kein Hinweis auf eine hirnorganische, neurologische oder psychische Erkrankung sowie auf jetzigen oder früheren Alkohol-, Medikamenten- oder Drogenmissbrauch ergab. Ausschlusskriterien waren zudem Suizidalität und Selbsttötungsversuche in der Anamnese, HIV-Infektionen, eine floride Hepatitis B oder C und andere relevante somatische Erkrankungen. Alle Probanden mussten ausschließlich deutschstämmige Verwandte ersten bis dritten Grades besitzen, die frei von psychiatrischen Erkrankungen und Drogenmissbrauch waren.

3.2.3 Demographische Daten

Die Stichprobe I umfasst 3694 Probanden, wovon 950 Probanden an Schizophrenie erkrankt waren.

Bei 382 ausgewählten Probanden konnte eine neurophysiologische Testung durchgeführt werden. Dabei wurden schwerhörige Personen mit einer Hörschwelle über 31 dB bei einer Tonfrequenz von 1 kHz ausgeschlossen. In Tabelle 1 sind die demographischen Daten des neurophysiologischen Testkollektivs dargestellt. Ein niedriger Bildungsgrad entspricht maximal einem Hauptschulbesuch mit Abschluss bzw. einer Realschulbildung ohne Abschluss, ein mittlerer Bildungsgrad einem Realschulabschluss und ein hoher Bildungsgrad einem Abitur

3 Material und Methodik

oder Fachabitur. Die Patienten des neurophysiologischen Testkollektivs erkrankten im Durchschnittsalter von 24,57 Jahren ($SD = 8,04$) und wurden vor Studieneinschluss durchschnittlich 5,18-mal stationär behandelt ($SD = 4,04$). Im Vergleich zur Kontrollgruppe unterscheidet sich die Fallgruppe hinsichtlich Geschlecht, Alter und Bildung signifikant. Die Probanden der Fallgruppe sind signifikant häufiger männlich ($p = 0,01$), jünger ($p = 1,68 \cdot 10^{-5}$) und niedriger gebildet ($p = 0,04$).

Tab. 1: demographische Verteilung des neurophysiologischen Testkollektivs

	Fallgruppe	Kontrollgruppe	Gesamtkollektiv
Probandenanzahl (%)	93 (24,35)	289 (75,65)	382 (100,00)
davon weiblich n (%)	30 (32,26)	142 (49,13)	172 (45,03)
Alter bei Studieneinschluss M (SD)	39,84 (10,20)	47,30 (14,91)	45,49 (14,26)
Bildungsgrad n (%)			
niedrig	29 (31,18)	56 (19,38)	85 (22,25)
mittel	25 (26,88)	109 (37,72)	134 (35,08)
hoch	39 (41,94)	124 (42,91)	163 (42,67)
Subtypen n (%)			
paranoid	73 (78,49)		
kataton	3 (3,23)		
hebephren	13 (13,98)		
undifferenziert	4 (4,30)		

n: Anzahl, %: Anteil, M: Mittelwert in Jahren, SD: Standardabweichung

Die in Halle (Saale) rekrutierte Stichprobe II bestand aus 85 Patienten, die die Diagnose Schizophrenie oder schizoaffektive Störung nach ICD-10 und DSM-IV gestellt bekamen. In Tabelle 2 sind die demographischen Daten der Stichprobe II dargestellt.

Tab. 2: demographische Verteilung der Stichprobe II

	Stichprobe II
Probandenanzahl	85
davon weiblich n (%)	44 (51,76)
Alter bei Studieneinschluss M (SD)	37,97 (11,24)
Diagnose n (%)	
Schizophrenie	64 (75,29)
schizoaffektive Störung	21 (24,71)

n: Anzahl, %: Anteil, M: Mittelwert in Jahren, SD: Standardabweichung

3.3 Genotypisierung

3.3.1 Auswahl der SNPs

Die Auswahl der Polymorphismen erfolgte auf der Grundlage temporärer Ergebnisse der genomweiten Assoziationsstudie des PGC von 2014 (Ripke et al., 2014). 37 der genomweit

3 Material und Methodik

signifikanten SNPs wurden für die vorliegende Arbeit ausgewählt und genotypisiert (Tabelle 3). Die finale Publikation von Ripke et al., 2014 enthält im Vergleich zu den temporären Ergebnissen eine erweiterte Stichprobe, wodurch sich die Ergebnisse der besten SNPs leicht änderten. Alle 37 SNPs weisen jedoch eine hohe Assoziation mit der Erkrankung Schizophrenie auf und 34 der in der vorliegenden Arbeit untersuchten 37 SNPs sind weiterhin genomweit signifikant assoziiert. Die Odds Ratios und p-Werte der *Discovery Cohort* können der Homepage des PGC unter <https://www.med.unc.edu/pgc/results-and-downloads/> entnommen werden.

Tab. 3: untersuchte SNPs und ihre Position im Genom

SNP	Chromosom	Position auf dem Chromosom in GRCh37.p13	Gen (NCBI, 2020b)
rs10764493	10p12	18727999	CACNB2 Intron 3
rs10838601	11p11	46392825	DGKZ Intron 6
rs11223651	11q25	133841034	nicht kodierender Bereich
rs1157931	11p14	24394101	nicht kodierender Bereich
rs11682175	2p16	57987593	nicht kodierender Bereich
rs11687313	2q33	201146399	nicht kodierender Bereich
rs11717383	3p21	52287468	nicht kodierender Bereich
rs11857340	15q15	40572192	ANKRD63 3'-UTR
rs11874716	18q21	52750688	nicht kodierender Bereich
rs1198588	1p21	98552832	nicht kodierender Bereich
rs1233578	6p22	28712247	nicht kodierender Bereich
rs12532143	7q31	111025948	IMMP2L Intron 4
rs12704290	7q21	86427626	GRM3 Intron 3
rs12887734	14q32	104046834	APOPT1 Intron 2
rs17504622	5q33	152654479	nicht kodierender Bereich
rs17512480	18q21	53173173	TCF4 Intron 3
rs2414718	15q22	61863133	nicht kodierender Bereich
rs2514218	11q23	113392994	nicht kodierender Bereich
rs2910032	5q33	152540354	nicht kodierender Bereich
rs4129585	8q24	143312933	TSNARE1 Intron 12
rs4298967	12p13	2408194	CACNA1C Intron 3
rs4702	15q26	91426560	FURIN 3'-UTR
rs4766428	12q24	110723245	ATP2A2 Intron 2
rs4788190	16p11	29948401	nicht kodierender Bereich
rs5011218	10q24	104401218	nicht kodierender Bereich
rs55661361	11q24	124613957	NRGN Intron 1
rs5995756	22q13	40000313	CACNA1I Intron 3
rs61937595	12q14	57682956	R3HDM2 Intron 8
rs6461049	7p22	2017445	MAD1L1 Intron 15
rs6550435	3p22	36864489	nicht kodierender Bereich
rs6704768	2q37	233592501	GIGYF2 Intron 3
rs6984242	8q12	60700469	nicht kodierender Bereich

SNP	Chromosom	Position auf dem Chromosom in GRCh37.p13	Gen (NCBI, 2020b)
rs704367	3p14	63868777	ATXN7 Intron 1
rs72930787	18q21	53163569	TCF4 Intron 3
rs77149735	1q44	243555105	SDCCAG8 Intron 13
rs9636107	18q21	53200117	TCF4 Intron 3
rs9845457	3q22	135914476	MSL2 5`near gene

3.3.2 DNA-Extraktion

Von allen 3694 Probanden der Stichprobe I wurde ca. 7 ml venöses Blut in EDTA-Monovetten (Sarstedt, Nümbrecht) gewonnen und die Proben mittels Kodierung anonymisiert. Eine 10-minütige Zentrifugation (3000 rpm) in einem 50 ml Zentrifugationsrörchen (Sarstedt, Nümbrecht) trennte den entstandenen Blutkuchen vom Plasma. Das abgenommene Plasma wurde bis zur Weiterverarbeitung der Probe bei -80 °C aufbewahrt. Der Blutkuchen wurde bei -20 °C eingefroren. Für die Weiterverarbeitung wurde der Blutkuchen bei Raumtemperatur aufgetaut und sein Volumen mit 1x PBS-Puffer, bestehend aus 100 ml 10x PBS-Puffer (aus Reagenzien von Carl Roth, Hamburg) und 900 ml Aqua dest., auf etwa 10 ml erhöht. Die Grundlage der anschließenden Extraktion der DNA bildete das Protokoll des Qiagen DNA Blood Maxi Kits (Qiagen, 2002). Bei dieser Methode inaktivieren und denaturieren chaotrope Salze die Proteine der Hydrathüllen, die die Nukleinsäuren umgeben. Somit kann die Hydrathülle von den Nukleinsäuren entfernt und die DNA an eine Silikagelmembran gebunden werden. Durch anschließende Waschschritte lösen sich die Nukleinsäuren in ein wässriges Medium (Grieb et al., 2002). Für diesen Vorgang wurde dem verdünnten Blutkuchen 500 µl Qiagen Protease (Qiagen, Hilden) zugefügt. Diese Proteinase K spaltete die Zellproteine der Leukozyten auf und setzte Nukleinsäuren frei. Der Zusatz von 12 ml Guanidiniumhydrochloridhaltigem Lysepuffer AL (Qiagen, Hilden) begünstigte die Lyse durch Schaffung optimierter Reaktionsbedingungen. Anschließend wurde die Lösung 60 s auf dem Vortexer Genie (Scientific Industries, New York, USA) gemischt und bei 70 °C in einem Wasserbad für 30 min inkubiert. Die Zellyse wurde dabei durch Schütteln optimiert. Der Zusatz von 10 ml Ethanol Rotipur (Carl Roth, Karlsruhe) und die Durchmischung der Lösung mittels Vortexer Genie für 2 min sorgten für die Entfernung der Hydrathüllen. Anschließend wurde das Lysat langsam auf QIAamp Maxi Säulen (Qiagen, Hilden) überführt. Durch eine 3-minütige Zentrifugation bei 3000 rpm blieb die DNA an der Silikagelmembran der Säulen haften. Zur Entfernung von Proteinen, RNA und anderer Zellrückstände wurde 5 ml Puffer AW1 (Qiagen, Hilden) zugegeben und die Lösung für 2 min bei Raumtemperatur zentrifugiert (4000 rpm). Anschließend mussten die Salze des Guanidiniumhydrochlorid mit Hilfe von 5 ml des salzarmen, ethanolhaltigen Waschpuffers AW2 (Qiagen, Hilden) bei einer 15-minütigen Zentrifugation (4000 rpm) ausgewaschen werden. Mit Entfernung des Puffers und der darin

3 Material und Methodik

gelösten Salze wurde die Silikagelmembran getrocknet. Anschließend wurde die DNA von der Silikagelmembran der QIAamp Maxi Säulen gelöst, indem die Membran zweimal für je 5 min in insgesamt 1,5 ml des basischen, Tris-haltigem Buffer AE (Qiagen, Hilden) bei Raumtemperatur ruhte und das Produkt jeweils anschließend für 2 min bei 5000 rpm zentrifugiert wurde.

3.3.3 Einstellung der DNA-Konzentration

Die gewonnene DNA-Konzentration lag im Mittel zwischen 120-150 ng/µl. Für die nachfolgenden Analysen wurde jedoch eine einheitliche Konzentration benötigt. Die Bestimmung der Konzentration erfolgte mittels der PicoGreen Methode. PicoGreen (Invitrogen GmbH, Karlsruhe) ist ein hochselektives Fluorophor, das an doppelsträngige DNA bindet und nur im gebundenen Zustand sichtbares Licht der Wellenlänge 520 nm emittiert (Rengarajan et al., 2002). Die Intensität der Fluoreszenz ist dabei proportional zur vorhandenen doppelsträngigen DNA und kann zur Berechnung der DNA-Konzentration genutzt werden.

Eine humane genomische DNA mit bekannter Konzentration diente der Herstellung der Eichkurve. In den ersten zwei Spalten einer Thermo fast 96 well plate (ABgene, Hamburg) wurde in die Vertiefungen der Reihe A 200 µl humane genomische DNA mit einer Konzentration von 100 ng/µl (Clontech, Mountain View, USA) und in jede Vertiefung von Reihe B bis H 100 µl autoklaviertes, destilliertes Wasser pipettiert. Die Herstellung der 1:2 Verdünnungsreihe geschah wie folgt: 100 µl DNA-Lösung aus Reihe A wurden mit dem Wasser in Reihe B gemischt und anschließend 100 µl aus Reihe B in Reihe C überführt und gemischt. Dieser Vorgang wurde in den Reihen D bis G analog fortgeführt. Reihe H blieb zur Bestimmung des Referenzwertes frei von genomischer DNA. So entstand eine Verdünnungsreihe mit 100 ng/µl; 50 ng/µl; 25 ng/µl; 12,5 ng/µl; 6,75 ng/µl; 3,125 ng/µl; 1,563 ng/µl und 0 ng/µl. Nach Versiegelung und Beschriftung konnte die Standardverdünnungsreihe bei 4 °C gelagert werden.

5 µl der durch die Extraktion gewonnenen DNA-Probe wurde mit 45 µl destilliertem, autoklaviertem Wasser verdünnt, um Konzentrationen im für das verwendete Fluoreszenzmessgerät auswertbaren Bereich zu erhalten. In einer 96 well flat bottom plate black (Greiner Bio-One, Frickenhausen) wurden pro Vertiefung 50 µl destilliertes, autoklaviertes Wasser pipettiert und anschließend je 5 µl der 1:2 Verdünnungsreihe in Reihe 1 und 2 und zweimal je 5 µl jeder verdünnten DNA-Probe in die Reihen 3-12 dazugegeben. Unter Lichtschutz erfolgte direkt vor der Messung die 1:156 Verdünnung des photosensiblen PicoGreens (Invitrogen, Karlsruhe) mit destilliertem, autoklaviertem Wasser. Je 145 µl der Lösung wurden in jede Vertiefung der Messplatte pipettiert, sodass eine PicoGreen-Verdünnung von 1:200 entstand. Der Greifarm der Janus Automated Workstation (Perkin Elmer Inc., Massachusetts, USA) überführte die Messplatte anschließend automatisch in den

3 Material und Methodik

Fluoreszenzmesser Victor 3 Multilabel Counter 1420 (Perkin Elmer Inc., Massachusetts, USA). Dieses Messgerät schwenkte die Platte zunächst für 30 s zur Homogenisierung der Lösungen in den einzelnen Vertiefungen in Doppelellipsen in horizontaler Ebene. Licht der Wellenlänge 485 nm regte das Fluorophor an. Die Intensität der Emission erfasste der Fluoreszenzmesser bei 520 nm. Anhand der Mittelwerte aus den Doppelbestimmungen der Proben wurden die DNA-Konzentrationen mit Hilfe der Standardkurve ermittelt. Somit konnte berechnet werden, welches Volumen an destilliertem, autoklaviertem Wasser einem bestimmten Volumen an Proben-DNA zugefügt werden musste, um eine einheitliche DNA-Endkonzentration von 50 ng/µl zu erhalten. Die Verdünnung erfolgte vollautomatisch durch den Janus Pipettierroboter (Janus Automated Workstation, Perkin Elmer Inc., Massachusetts, USA).

3.3.4 MALDI-TOF Massenspektrometrie

Mit dem iPLEX-Verfahren (Sequenom, San Diego), welches auf der MALDI-TOF Massenspektrometrie basiert, wurden die SNPs der Stichprobe I genotypisiert. Bei dieser Methode hybridisieren Extensionsprimer am 5'-Ende des SNP-Lokus. Durch eine Kettenverlängerung um genau eine Base lagert sich die dem polymorphen Lokus komplementäre Base an den Primer an. Über die molekulare Masse des so entstandenen Primerextensionsprodukts kann der SNP eindeutig identifiziert werden. Die Extensionsprimer dieser Arbeit entwarf die Software AssayDesign 3.1 (Sequenom, San Diego), die zudem zwei PCR-Primer für jeden SNP ermittelte und die für optimale Untersuchungsbedingungen notwendige Konzentration alle Primer berechnete.

Eine konventionelle Multiplex-PCR vervielfältigte die Genombereiche, die die zu untersuchenden SNPs enthielten. Dazu wurde ein Mastermix hergestellt, der inklusive 25 % Überhang pro Vertiefung 1,850 µl autoklaviertes Wasser, 0,625 µl 10x PCR-Puffer, 0,325 µl MgCl₂ 25 mM (beides Qiagen, Hilden), 0,100 µl dNTP Mix 25 mM (ABgene, Hamburg), 1,000 µl Primer Mix 500 nM und 0,100 µl Hotstar Taq Polymerase 5 Einheiten/µl (beides Qiagen, Hilden) enthielt. Ein Pipettierroboter (Microlab, Hamilton) übertrug 4 µl des Mastermixes sowie 2,5 µl der verdünnt vorliegenden DNA (entspricht 12,5 ng DNA) in je eine Vertiefung einer Thermo Fast 384 Well Plate (ABgene, Hamburg). Die 384 Well Platte wurde anschließend zentrifugiert und verschlossen. In einem Thermozykler (Applied Biosystems, Foster City) konnte nun die Multiplex-PCR wie folgt stattfinden:

1. Denaturierung der DNA bei 95 °C für 300 s
2. 45 Zyklen mit:
 - a. Denaturierung bei 95 °C für 20 s
 - b. Annealing bei 56 °C für 30 s
 - c. Elongation bei 72 °C für 60 s
3. letzte Elongation bei 72 °C für 180 s

3 Material und Methodik

4. Aufbewahrung des PCR-Produktes bei 12 °C

Annealing ist das Anlagern der Primer an die durch Denaturierung entstandenen DNA-Einzelstränge. Die Taq-Polymerase kann anschließend durch Katalyse freie Desoxynukleotide an den Primer binden. Dieser als Elongation bezeichnete Vorgang fand im Temperaturoptimum der Polymerase statt.

Die überschüssigen Desoxynukleotidtriphosphate, die während der PCR nicht an die DNA-Stränge gebunden wurden, dephosphorylierte die Shrimp Alkaline Phosphatase (1 Einheit/ μ l) (Sequenom, San Diego, USA), von der 0,300 μ l gemeinsam mit 1,530 μ l autoklaviertem Wasser und 0,170 μ l 10x Shrimp Alkaline Phosphatase -Buffer (Sequenom, San Diego, USA) jedem Well zugeführt wurden. Dadurch konnten die Desoxynukleotide nicht in nachfolgenden Reaktionsschritten in die DNA eingebaut werden. Der Vortexer homogenisierte die Lösung, die anschließend in einem Thermozykler 40 min bei 37 °C inkubiert wurde. Nach dieser Reaktionszeit wurde die Shrimp Alkaline Phosphatase durch eine 10-minütige Erwärmung auf 85 °C irreversibel inaktiviert. Das für die iPLEX-Reaktion fertig vorbereitete PCR-Produkt konnte bei 4 °C bis zur Weiterverarbeitung aufbewahrt werden.

Im zweiten Schritt des iPLEX-Verfahrens fand die Primerextensionsreaktion statt. Hierbei wurde die DNA erneut amplifiziert, diesmal jedoch unter Zusatz von nur einem Primer pro SNP. Dieser Extensionsprimer lagerte sich am 5'-Ende des SNPs an und wurde um genau eine Base verlängert. Für diese Primerextensionsreaktion wurde jedem Well ein iPLEX Cocktail Mix zugefügt. Dieser bestand aus 0,755 μ l autoklaviertem Wasser, 0,200 μ l iPLEX Buffer Plus, 0,200 μ l iPLEX Termination Mix (beides Sequenom, San Diego, USA), 0,804 μ l Primer Mix (7 μ M bis 14 μ M) und 0,041 μ l iPLEX Enzym (Sequenom, San Diego, USA). Nach Zentrifugation der Well Platte wurde die Reaktionslösung nach folgendem Programm inkubiert:

1. Denaturierung der DNA bei 94 °C für 30 s
2. 40 Zyklen mit:
 - a. Denaturierung bei 94 °C für 5 s
 - b. Annealing bei 52 °C für 5 s
 - c. Elongation bei 80 °C für 5 s
 - d. viermalige Wiederholung der Schritte b-c
3. letzte Elongation bei 72 °C für 180 s
4. Aufbewahrung des Extensionsprodukts bei 4 °C

Da im Extensionsprodukt enthaltene Ionen die Massenspektrometrie stören könnten, folgte eine Entsalzung von je 9 μ l des Extensionsproduktes durch die Zugabe von 6 mg Clean Resin (Sequenom, San Diego, USA) und 25 μ l destilliertem, autoklaviertem Wasser. Die Flüssigkeit wurde 10 min in einem Rotor homogenisiert und das ionenfreie Extensionsprodukt durch eine 5-minütige Zentrifugation (4000 rpm) von der Lösung getrennt.

3.3.5 SNP Array

Im dritten Schritt des iPLEX-Verfahren wurden die Extensionsprodukte mittels MALDI-TOF Massenspektrometer identifiziert. Ein MassARRAY POINT Nanodispenser (Sequenom, San Diego, USA), an dessen Edelstahlnadeln ein definiertes Volumen Reaktionslösung haften blieb, transferierte die Lösung von der 384 Well Platte auf einen SpectroCHIP (Sequenom, San Diego, USA). Auf diesem Chip befand sich eine Matrix aus 3-Hydroxypicolinsäure, die die Auskristallisierung der Proben-DNA verhinderte und ermöglichte, dass alle Extensionsprodukte mit einer Laserenergie angeregt werden konnten. Jeder Chip enthielt 384 Spots für die Proben und 8 zur Kalibrierung des Massenspektrometers notwendige Spots, die mit Dreipunkt-Kalibranden (Sequenom, San Diego, USA) einer bestimmten Masse benetzt wurden. Mit einem Chipschlitten wurde der Chip in das MassARRAY Analyzer 4 MALDI-TOF Massenspektrometer (Agena Bioscience, Hamburg) eingeschleust und dort mit einem gepulsten Laser beschossen. Dadurch verdampfte und ionisierte das Extensionsprodukt. Im an das Massenspektrometer angelegten elektromagnetischen Feld beschleunigten sich die Ionen entsprechend ihrer Ladung. Vakuum begünstigte die Bewegung. Durch die genaue Festlegung einer Flugstrecke zwischen Beschleunigungselektrode und Detektor konnte die Geschwindigkeit jedes Teilchens errechnet und entsprechend der Kalibrierungskurve die molare Masse exakt bestimmt werden. Für jeden SNP wurden somit bis zu zwei Massen bestimmt, die auf den Genotyp schließen ließen. Die Identifikation erfolgte automatisch mit der TYPER Analyzer 3.4.0.18 Software (Sequenom, San Diego, USA).

3.3.5 SNP Array

Für die in Halle (Saale) rekrutierte Stichprobe II wurden die jeweiligen SNPs mittels eines genomweiten Chips extern untersucht (Global Screening Array, Illumina). Die von deCODE Genetics übermittelten Rohdaten wurden anschließend einer Qualitätskontrolle unterzogen und die Genotypen der relevanten SNPs aus dem Datensatz extrahiert. Falls diese nicht direkt in den Arrays enthalten waren, wurden LD-abhängige SNPs (Proxies) mit Hilfe von https://snipa.helmholtz-muenchen.de/snipa3/index.php?task=proxy_search ausgewählt (1000 Genomes Phase 3v5). Um die gemeinsame Vererbbarkeit zweier SNPs zu beschreiben, wird das Linkage Disequilibrium (LD) genutzt. Liegen zwei SNPs im kompletten LD ($r^2=1$, $|D'|=1$) zueinander, werden die beiden SNPs gemeinsam vererbt und es ist möglich, von dem Genotyp eines SNPs auf den anderen Genotyp zu schließen. Ein hohes LD ist in der vorliegenden Arbeit mit $r^2>0,8$, $|D'|>0,9$ definiert. Bei $r^2<0,5$ liegt ein niedriges LD vor und ein Zusammenhang mit $r^2<0,1$ wird als fehlendes LD definiert.

3.3.6 Qualitätskontrolle

Erst nach dem Durchlaufen einer strengen Sicherheitskontrolle wurden die ermittelten Ergebnisse in die statistische Auswertung einbezogen.

3.3.5 SNP Array

Für die Stichprobe I durften bei den mitgelaufenen Negativkontrollen keine Genotypen festgestellt werden und die Entschlüsselungen der Kontrollproben mussten den erwarteten Genotyp ergeben. Die durch die TYPER Analyzer Software generierten Clusterplots mussten klar voneinander trennbar und in sich geschlossen sein. Eine weitere Bedingung war, dass bei mindestens 80 % der untersuchten SNPs eines Probanden ein eindeutiger Genotyp ermittelt werden konnte. Wiederum konnten nur solche SNPs in die Auswertung einfließen, bei denen bei mindestens 95 % aller Probanden eindeutige Genotypen identifiziert wurden. Die SNPs wurden außer bei den zu untersuchenden Probanden zusätzlich an einer Auswahl von Referenzproben des Centre d'Etude du Polymorphisme Humain genotypisiert. Die in der Hapmap-Datenbank (International HapMap Consortium, 2005) hinterlegten Genotypen dieser Proben wurden mit den hier ermittelten Genotypen verglichen und bei einer Abweichung der Bestimmung von mehr als 2% aus der weiteren Analyse ausgeschlossen. Des Weiteren wurden SNPs, deren Genotypverteilung vor obiger Qualitätskontrolle mit $p < 10^{-5}$ weit außerhalb des Hardy Weinberg Equilibrium (HWE) lag, als technisch nicht auswertbar eingestuft und ausgeschlossen. Verbliebene SNPs, deren ermittelte Genotypverteilungen in der Kontrolle und Gesamtstichprobe mit $p < 0,01$ von den erwarteten Genotypverteilungen abwichen, wurden nicht ausgeschlossen, wenn sie alle weiteren Qualitätskriterien erfüllten und insbesondere keine Abweichung in der CEPH-Referenzstichprobe detektiert wurde.

Für die Qualitätskontrolle der SNP Array Genotypen (Stichprobe II) wurde die Software PLINK 1.9 verwendet. Ein vorgefiltertes SNP-Set (Callrate $\geq 95\%$) wurde für die Bestimmung der Probanden Callrate und die Überprüfung des DNA-Geschlechts verwendet. Probanden mit einer Callrate $< 98\%$ wurden ausgeschlossen, als auch Probanden, deren SNP basiertes Geschlecht nicht mit dem anamnestischen Geschlecht übereinstimmte. Nach Ausschluss der Probanden wurden die SNPs erneut gefiltert und SNPs mit einer Callrate $\geq 99\%$, MAF $\geq 1\%$ und HWE $\geq 1e-5$ weiterverwendet.

Um doppelte Probanden und Verwandte auszuschließen, sowie Populationsstrifikationsanalysen durchzuführen, wurde ein streng kontrolliertes Set von autosomalen LD-unabhängigen Markern verwendet (MAF $\geq 0,05$, HWE $p \geq 0,05$, Callrate $\geq 0,99$, $r^2 \leq 0,2$ innerhalb 1500 kb, ausgeschlossen wurden Regionen mit bekanntlich sehr hohem LD, wie z.B. die verlängerte MHC-Region). Bei DNA-Paaren mit identischen Genotypen (i.e. Duplikate) und solchen mit $\pi > 0,1875$, bei denen eine Verwandtschaft nicht ausgeschlossen werden konnte, wurde jeweils eine der beiden Proben aus der weiteren Analyse entfernt. Mögliche Populationsstrifikationseffekte wurden mittels einer Hauptkomponentenanalyse anhand von EIGENSTRAT untersucht und Outlier ausgeschlossen. Die laborspezifischen Arbeiten (DNA-Extraktion, Einstellung der DNA-Konzentration, MALDI-TOF Massenspektrometrie sowie Qualitätskontrolle) wurden von geschultem

3.3.5 SNP Array

Fachpersonal der Labore der Ludwig-Maximilians-Universität München, der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg und des deCODE Genetics (Reykjavik, Island) durchgeführt.

3.4 Ermittlung des ereigniskorrelierten Potentials N1 LORETA

Ein Teil des untersuchten Probandenkollektivs nahm unter standardisierten Bedingungen an einem EEG teil. Nach ausführlicher Aufklärung und der Ermittlung der Hörschwelle fand die Untersuchung zwischen 8 und 16 Uhr statt. In einem elektromagnetisch abgeschirmten, abgedunkelten und schalldichten Raum saßen die Probanden bequem, still und entspannt in einem Sessel. Sie sollten ihre Augen ruhig auf ein 2 m entferntes Bild an der Wand richten und ihre Gesichtsmuskulatur nicht bewegen. Auf den Kopf wurde ihnen eine individuell angepasste Elektrodenkappe aus 29 Elektroden aufgesetzt (Inc. (ECI), Eaton, Ohio). Diese beschichteten Silber-Silberchlorid-Ringelektroden waren in Anlehnung an das 10/20-System nach Jaspers ergänzt durch die Elektroden Fc1, Fc2, Fc5, Fc6, T1, T2, Cp5, Cp6, P9 und P10 angeordnet. Drei Zusatzelektroden klebten links und rechts auf dem Mastoid und 1 cm lateral des linken Augenwinkels. Durch sie konnten später Bewegungsartefakte herausgerechnet werden. Die Erdung erfolgte über die Elektrode Fpz. Durch vorherige Reinigung und Entfettung der Elektrodenkontakte auf der Kopfhaut und dem Auftragen von Elektrodengel (Inc. (ECI), Eaton, Ohio) wurden die Hautwiderstände aller Elektroden auf unter $7\text{ k}\Omega$ reduziert. Anschließend zeichnete das digitale 32-Kanal-EEG-Gerät (Neuroscan SynAmps, München) mit einer Abtastrate von 1 kHz die Ableitungen auf. Währenddessen hörten die Probanden 60 Töne über einen Kopfhörer, welche mit Hilfe der Software Brainstim (Brain Products, München) generiert wurden. Diese 250 ms dauernde Töne hatten zu 50 % eine Frequenz von 800 Hz und zu 50 % eine Frequenz von 1,3 kHz bei einem Schalldruckpegel von 85 dB. Die Probanden hörten sie in pseudorandomisierter Reihenfolge mit einem Interstimulusintervall von 2,5 bis 7,5 s. Mit einem Knopf in jeder Hand bekamen die Probanden die Aufgabe, beim Hören der hohen Töne mit der rechten Hand, beim Hören der tiefen Töne mit der linken Hand zu reagieren. Die Messungen der Hirnströme erfolgten in Anlehnung an die Arbeit von Leicht et al. gegen die gemeinsame Referenzelektrode Cz (Leicht et al., 2010). Ein analoger Bandpassfilter verwarf alle Störsignale außerhalb der Frequenzen von 0,16 bis 200 Hz. Während der Aufzeichnung wurden die Reaktionszeit und die Fehlerrate erfasst. Als Fehler galten das Drücken des Knopfes in der anderen Hand und eine fehlende Reaktion innerhalb von 1,5 s.

Die EEG-Rohdaten wurden in die Software Brain Vision Analyzer Version 1.05 (Brain Products, München) eingespeist. Hier erfolgte eine Artefaktkontrolle mit Verwerfen aller EEG-Abschnitte mit Amplituden größer $70\text{ }\mu\text{V}$ und kleiner $-70\text{ }\mu\text{V}$. Die Artefakte entstanden durch Augen- und Lidbewegungen, Gesichtsmuskelkontraktionen sowie bei eingeschränkter Wachheit. Im zweiten Schritt teilte das Programm die verbliebenen Rohdaten in 650 ms lange Segmente. Diese begannen jeweils 200 ms vor dem dargebotenen Stimulus, auf den richtig

3.3.5 SNP Array

geantwortet wurde, und endeten 450 ms nach dessen Erklingen. Anschließend fand die Baseline-Korrektur statt, bei der der Zeitabschnitt 200 bis 50 ms vor dem Stimulus als Basis für die nachfolgende Amplitude definiert wurde. Nun konnten aus den Werten der einzelnen Ableitungssegmente die Mittelwerte der evozierten Potentiale (Averages) errechnet werden. Dabei mittelten sich die Signale der Grundaktivität des Gehirns heraus. Der Datensatz wurde verworfen, wenn für einen Probanden weniger als 30 Segmente vorlagen.

Aus den Ableitungskurven bestimmte die Software Brain Vision Analyzer Version 1.05 (Brain Products, München) die Latenz und den Peak der N1-Amplitude. Als N1-Amplituden-Peak wurde das Minimum des evozierten Potenzials im Zeitraum zwischen 70 und 150 ms nach dem Stimulus bezeichnet (Leicht et al., 2010).

Für die Analyse mit der Software LORETA Version 2/2003 wurden die erstellten Potentialableitungen in Anlehnung an Towle et al. (Towle et al., 1993) weiterverarbeitet. Dieses errechnete aus den Spannungen der einzelnen Elektrodenkoordinaten Stromdichtewerte (in nA/mm²) für jedes Voxel. Für die vorliegende Arbeit wurden drei *Regions of Interest* (ROI) definiert: Die ROI „ACC kognitiv“ ist im ACC (BA 24, 32, 33) lokalisiert und besteht aus 85 Voxeln, die entsprechend dem Talairach Atlas im Talairach-Raum $-10 \leq x \leq 11$, $-18 \leq y \leq 38$ und $15 \leq z \leq 50$ liegen (Brain Imaging Centre, Montreal Neurologic Institute). Die ROI BA22 entspricht dem auditorischen Assoziationskortex (BA 22) und besteht aus 88 Voxeln im Talairach-Raum $46 \leq x \leq 64$ und $-66 \leq x \leq -45$, $-60 \leq y \leq 10$ und $-6 \leq z \leq 22$. Die dritte Region, ROI BA41, spiegelt den primär auditorischen Kortex (BA 41) wider. Diese 10 Voxel große ROI liegt im Talairach-Raum $46 \leq x \leq 60$ und $-59 \leq x \leq -39$, $-39 \leq y \leq -18$ und $8 \leq z \leq 15$. Die Software ROI-Extractor (Centre National de la Recherche Scientifique) ermittelte die mittleren Stromdichtewerte in jedem Voxel einer ROI im gleichen Zeitintervall. Der Mittelwert aus allen mittleren Stromdichten der in der ROI befindlichen Voxel gilt als Maß für die Aktivität der entsprechenden Hirnregion.

3.5 Einschätzung der PANSS-Skala

Die PANSS-Skala wurde auf Grundlage eines 30- bis 40-minütigen Interviews erhoben. Dabei wurden die psychopathologische Symptome aller Patienten der Fallgruppe sowohl für den aktuellen Zeitpunkt als auch für den Zeitpunkt erhoben, an dem die Symptomatik jemals am stärksten ausgeprägt war. In 30 Items wurde der Schweregrad der Symptome mittels einer 7-stufigen Skala vom Interviewer eingeschätzt (1= Merkmal ist nicht vorhanden; 2= sehr gering; 3= gering; 4= mäßig; 5= mäßig stark; 6= stark; 7= extrem stark ausgeprägt) (Kay et al., 1987).

3.6 Statistische Auswertungen

Die statistischen Auswertungen fanden mit den Programmen IBM SPSS Statistics 19, PLINK v1.07 (Purcell et al., 2007), PLINK 1.9 (Chang et al., 2015) und R v 2.13.0 (R Development

3.3.5 SNP Array

Core Team, 2011) statt. Der Signifikanzprüfung der Merkmalsunterschiede Geschlecht und Bildung diente der exakte Test nach Fisher, das Gruppenmerkmal Alter wurde mit dem Kruskal Wallis Test untersucht. Der exakte Test nach Fisher ermöglichte außerdem eine Aussage zur Abweichung der Genotypverteilung vom erwarteten Hardy-Weinberg-Gleichgewicht (HWE), wobei das Signifikanzniveau auf $\alpha = 0,01$ festgelegt wurde. Zur Beurteilung der Assoziation der SNPs mit den Stromdichten in den jeweiligen Hirnregionen wurde eine lineare Regression auf Basis eines additiven Modells durchgeführt. Dabei wurde der Genotyp A1A1 als 0, A1A2 als 1 und A2A2 als 2 kodiert, wobei A1 das majore Allel und A2 das minore Allel darstellte. Die Anzahl des minoren Allels im Genotyp stellte die unabhängige Variable, die Hirnstromdichte die abhängige Variable dar. Als Covariablen der neurophysiologischen Untersuchung wurden Alter, Geschlecht und Bildungsgrad berücksichtigt. Die statistische Auswertung erfolgte für die Fallgruppe, die Kontrollgruppe und das gesamte Testkollektiv. Im gesamten Testkollektiv wurde zusätzlich für den Erkrankungsstatus korrigiert. Für die Assoziationsanalyse wurde das Signifikanzniveau auf $\alpha = 0,05$ festgelegt. Das Signifikanzniveau $0,05 < p < 0,1$ galt als nichtsignifikanter Trend. Um statistische Fehler zu minimieren und normverteilte Residuen zu erhalten, wurden die Stromdichtemittelwerte der ROIs transformiert. Dabei wurden das Reziproke der Quadratwurzel der Stromdichtemittelwerte des ROIs „ACC kognitiv“ und der natürliche Logarithmus der Werte des ROIs BA22 und BA41 errechnet. Somit sprechen niedrige transformierte Stromdichtemittelwerte im ROI „ACC kognitiv“ für eine höhere Hirnaktivität, wohingegen niedrige transformierte Stromdichtemittelwerte in den ROIs BA22 und BA41 eine geringere Hirnaktivität darstellen.

Die Assoziation der signifikanten SNPs mit der Aufmerksamkeitsschwäche (G11) der PANSS-Skala (Kay et al., 1987) erfolgte ebenfalls mittels linearer Regression auf Basis eines additiven Modells. Die G11 PANSS-Skala wurde ausgewählt, da das ereigniskorrelierte Potential N1 eine große Rolle in der Erforschung der Aufmerksamkeit spielt. Die Rohwerte der PANSS-Skala wurden durch eine inverse Rang-Transformation normalisiert und standardisiert. Hohe Werte der Rohdaten korrelierten mit hohen Werten der transformierten Variablen. Dabei wurde der Genotyp A1A1 als 0, A1A2 als 1 und A2A2 als 2 kodiert, wobei A1 das majore Allel und A2 das minore Allel darstellte. Die Anzahl des minoren Allels im Genotyp stellte die unabhängige Variable, die PANSS-Ausprägung die abhängige Variable dar.

4 Ergebnisse

4.1 Assoziationen der Genotypverteilungen mit dem Endophänotyp N1 LORETA

In der vorliegenden Arbeit werden die Genotypverteilungen der in Tabelle 3 genannten SNPs von 93 an Schizophrenie Erkrankten und 289 gesunden Kontrollen auf eine Assoziation mit den aus dem ereigniskorrelierten Potential N1 durch LORETA errechneten Hirnstromdichten im anterioren Gyrus cinguli, im primär auditorischen Kortex und im auditorischen Assoziationskortex geprüft.

Der Genotypisierung der Polymorphismen der im Abschnitt 3.2 beschriebenen insgesamt 3694 Probanden der Stichprobe I folgte ein Vergleich mit dem erwarteten HWE innerhalb der Fallgruppe, der Kontrollgruppe und im Gesamtkollektiv. 34 der 37 SNPs liegen im erwarteten HWE. Bei den Polymorphismen rs1157931, rs5011218 und rs61937595 kommt es zu signifikanten Unterschieden (Tabelle 8). Diese drei SNPs sind daher nicht repräsentativ für eine Gesamtpopulation. Sie ermöglichen keine verlässlichen Aussagen und werden aus diesem Grund nicht in die folgende Auswertung einfließen.

Die folgende Arbeit bezieht sich auf die Genotypen der 382 Probanden des Testkollektivs, die im Abschnitt 3.2.3 beschrieben werden. Die Genotypverteilungen der 34 im HWE liegenden SNPs werden auf eine Assoziation mit den durch LORETA errechneten Hirnstromdichten geprüft. Zwei SNPs zeigen signifikante Zusammenhänge. Bei fünf Polymorphismen kann ein nichtsignifikanter Trend und bei 27 SNPs keine signifikante Assoziation beobachtet werden.

Bei den zwei signifikant assoziierten Polymorphismen und fünf SNPs mit nichtsignifikantem Trend wird zunächst die Genotypverteilung innerhalb der Stichprobe I betrachtet und die beobachtete Verteilung mit dem erwarteten HWE verglichen (Tabelle 4). Die Verteilungen liegen in allen Teilgruppen des Testkollektivs im erwarteten HWE und können daher als repräsentativ für eine Gesamtpopulation betrachtet werden.

Tab. 4: Genotypverteilung der signifikanten SNPs und der SNPs mit nichtsignifikanten Trends

SNP	Allele		Genotypverteilung n A1A1 A1A2 A2A2 (p _{HWE})		
	A1	A2	Fallgruppe	Kontrollgruppe	gesamtes Test- kollektiv
rs4766428	C	T	23 49 20 (0,676)	80 147 58 (0,553)	103 196 78 (0,410)
rs9636107	A	G	24 50 19 (0,535)	77 140 70 (0,723)	101 190 89 (1,000)
rs10838601	C	G	33 51 08 (0,075)	129 130 28 (0,686)	162 181 36 (0,167)
rs2514218	C	T	41 38 13 (0,368)	123 127 36 (0,698)	164 165 49 (0,496)
rs5995756	C	T	28 51 13 (0,283)	99 132 55 (0,396)	127 183 68 (0,916)
rs6461049	T	C	34 46 11 (0,509)	117 117 53 (0,018)	151 163 64 (0,083)
rs704367	C	A	45 40 08 (1,000)	145 115 27 (0,570)	190 155 35 (0,712)

A1: majores Allel, A2: minores Allel, n: Personenanzahl, p_{HWE}: Signifikanzwert des Vergleiches der HWEs

4 Ergebnisse

In Tabelle 5 sind die adjustierten Mittelwerte der transformierten Stromdichte aller SNPs mit signifikanten Assoziationen und Assoziationen im nichtsignifikanten Trend des Genotyps mit der transformierten Stromdichte dargestellt. Tabelle 6 beschreibt die Assoziationen. Tabelle 9 in den Anlagen stellt die nichtsignifikanten Assoziationen der untersuchten, im HWE liegenden SNPs dar.

Tab. 5: Adjustierte Mittelwerte der transformierten Stromdichte in den untersuchten Hirnarealen

SNP	Untersuchte BA	adjustierte Mittelwerte der transformierten Stromdichte		
		Fallgruppe A1A1 A1A2 A2A2	Kontrollgruppe A1A1 A1A2 A2A2	Testkollektiv A1A1 A1A2 A2A2
rs4766428	24; 32; 33	23,024 21,480 19,936	19,398 18,866 18,334	20,235 19,498 18,762
rs9636107	24; 32; 33	22,962 21,521 20,080	19,160 18,918 18,676	20,066 19,562 19,059
rs10838601	24; 32; 33	21,760 21,548 21,336	19,337 18,721 18,105	19,916 19,421 18,926
rs2514218	24; 32; 33	22,019 21,424 20,829	19,340 18,743 18,146	19,970 19,405 18,840
rs4766428	41	-6,147 -6,093 -6,040	-5,864 -5,820 -5,776	-5,929 -5,887 -5,845
rs5995756	24; 32; 33	21,701 21,587 21,473	19,410 18,817 18,224	20,024 19,480 18,936
rs6461049	24; 32; 33	20,475 21,820 23,166	18,945 18,956 18,967	19,336 19,629 19,923
rs704367	24; 32; 33	22,363 21,093 19,823	18,856 18,971 19,086	19,677 19,511 19,344
rs704367	41	-6,136 -6,066 -5,996	-5,797 -5,850 -5,902	-5,878 -5,904 -5,930

A1: majores Allel, A2: minores Allel

Bei dem SNP rs4766428 zeigt sich eine signifikante Assoziation des minoren Allels T mit niedrigeren transformierten Stromdichtemittelwerten und somit höheren Hirnaktivitäten im „ACC kognitiv“ im gesamten Testkollektiv. Werden die Ergebnisse der Fallgruppe betrachtet, ergibt sich ein signifikanter Zusammenhang in gleicher Richtung (Tabelle 6). In Abbildung 1 wird der Zusammenhang graphisch wiedergegeben.

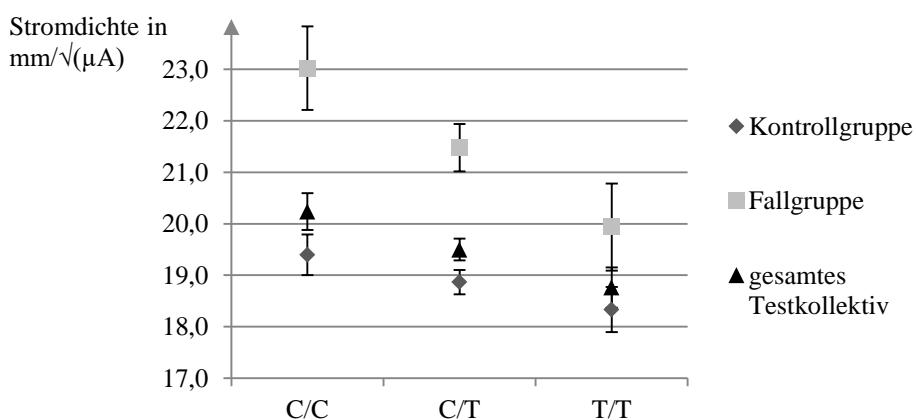


Abb. 1: Darstellung der Genotypen des SNPs rs4766428 in Abhängigkeit der adjustierten Mittelwerte der transformierten Stromdichte im „ACC kognitiv“ (BA 24; 32; 33) im anterioren Gyrus cinguli

Tab. 6: Assoziationen der Genotypvarianten mit den transformierten Stromdichtemittelwerten

SNP	Unter-suchte BA	A2	Frequenz A2			Regression					
			Fall-gruppe	Kontroll-gruppe	Gesamtes Test-kollektiv	Fallgruppe		Kontrollgruppe		Gesamtes Testkollektiv	
						b [CI]	p	b [CI]	p	b [CI]	p
rs4766428	24; 32; 33	T	0,484	0,461	0,467	-1,5440 [-2,8955; -0,1926]	0,0277	-0,5320 [-1,2035; 0,1395]	0,1216	-0,7369 [-1,3403; -0,1336]	0,0172
rs9636107	24; 32; 33	G	0,473	0,488	0,484	-1,4408 [-2,8106; -0,0710]	0,0422	-0,2420 [-0,8905; 0,4066]	0,4652	-0,5033 [-1,0924; 0,0858]	0,0949
rs10838601	24; 32; 33	G	0,364	0,324	0,334	-0,2118 [-1,8265; 1,4029]	0,7977	-0,6161 [-1,3227; 0,0904]	0,0885	-0,4947 [-1,1433; 0,1540]	0,1359
rs2514218	24; 32; 33	T	0,348	0,348	0,348	-0,5951 [-1,9464; 0,7563]	0,3905	-0,5971 [-1,2768; 0,0827]	0,0862	-0,5649 [-1,1730; 0,04318]	0,0694
rs4766428	41	T	0,484	0,461	0,467	0,0537 [-0,0458; 0,1532]	0,2931	0,0436 [-0,0101; 0,0974]	0,1128	0,0421 [-0,0053; 0,0894]	0,0822
rs5995756	24; 32; 33	T	0,418	0,423	0,422	-0,1139 [-1,6081; 1,3803]	0,8816	-0,5934 [-1,2363; 0,0496]	0,0716	-0,5442 [-1,1381; 0,0497]	0,0733
rs6461049	24; 32; 33	C	0,374	0,389	0,385	1,3459 [-0,0223; 2,7142]	0,0572	0,0112 [-0,6210; 0,6435]	0,9722	0,2933 [-0,2849; 0,8715]	0,3207
rs704367	24; 32; 33	A	0,301	0,294	0,296	-1,2699 [-2,7250; 0,1852]	0,0907	0,1151 [-0,5919; 0,8221]	0,7498	-0,1662 [-0,8048; 0,4723]	0,6102
rs704367	41	A	0,301	0,294	0,296	0,0699 [-0,0343; 0,1740]	0,1920	-0,0525 [-0,1092; 0,0041]	0,0703	-0,0260 [-0,0760; 0,0240]	0,3092

A2: minores Allel, b: Regressionskoeffizient, CI: 95%-Konfidenzintervall von b, p: Signifikanzwert, fett: signifikante Assoziationen, kursiv: Assoziationen mit nichtsignifikantem Trend

4 Ergebnisse

Gleichzeitig zeigen T-Träger des SNPs rs4766428 in der Fallgruppe II, die eine unabhängige Stichprobe darstellt, niedrigere Werte im PANSS-Item G11 und damit bei aktueller Bewertung eine bessere Aufmerksamkeit (Tabelle 7).

Tab. 7: Assoziationen der SNPs mit den transformierten Werten der G11 PANSS-Skala

SNP	A2	Frequenz A2	Regression			
			aktueller Zeitpunkt		jemals	
			b (SD)	p	b (SD)	p
rs4766428	T	0,412	-0,318 (0,143)	0,029	-0,149 (0,148)	0,317
rs7240986	A	0,388	0,009 (0,154)	0,952	0,296 (0,150)	0,053

b: Regressionskoeffizient, SD: Standardabweichung, p: Signifikanzwert

Bei dem SNP rs9636107 zeigt sich in der Fallgruppe eine signifikante Assoziation des minoren Allels G mit niedrigeren transformierten Stromdichtemittelwerten und somit höheren Hirnaktivitäten im „ACC kognitiv“. Ein Trend dieses Zusammenhangs kann bei dem gleichen SNP im gesamten Testkollektiv beobachtet werden (Tabelle 6). Der Zusammenhang wird in Abbildung 2 visualisiert.

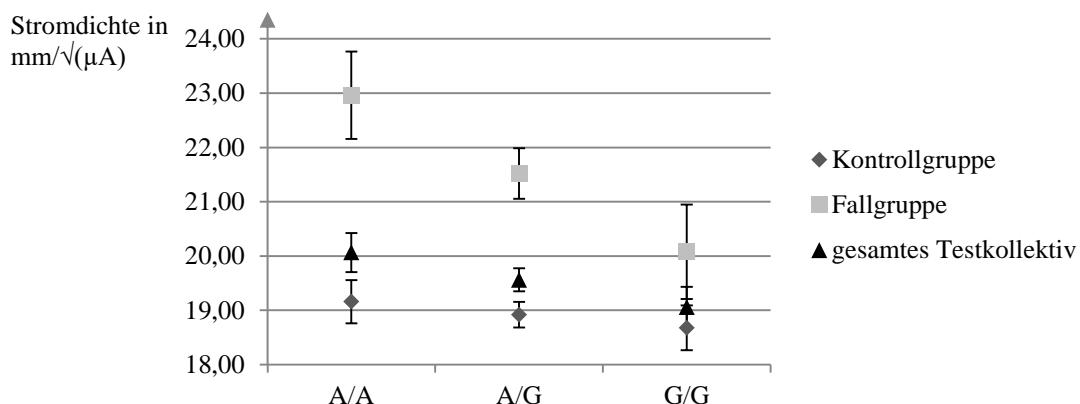


Abb. 2: Darstellung der Genotypen des SNPs rs9636107 in Abhängigkeit der adjustierten Mittelwerte der transformierten Stromdichte im „ACC kognitiv“ (BA 24; 32; 33) im anterioren Gyrus cinguli

Im Gegensatz dazu zeigen A-Träger des SNPs rs7240986 in der Fallgruppe II höhere Werte im PANSS-Item G11 und damit bei Bewertung „jemals“ der PANSS einen Trend zur schlechteren Aufmerksamkeit (Tabelle 7). Der SNP rs7240986 stellt ein proxy zu dem SNP rs9636107 dar (rs9636107 (AG); proxy: rs7240986 (GA); $r^2=0,637$; $D'=1$, basierend auf der Phase 3v5 des 1000 Genomes Projekts in Europäern).

Bei den Polymorphismen rs10838601, rs2514218 und rs5995756 werden in der Ableitung des „ACC kognitiv“ Assoziationen zwischen dem Auftreten des minoren Allels und niedrigeren

4 Ergebnisse

transformierten Stromdichtmittelwerten in der Kontrollgruppe in einem nichtsignifikanten Trend gemessen (Tabelle 6). Für die zwei letztgenannten SNPs kann dieser nichtsignifikante Zusammenhang auch im gesamten Testkollektiv ermittelt werden. Bei dem SNP rs704367 zeigt sich dieser nichtsignifikante Trend in der Fallgruppe. Bei dem Polymorphismus rs6461049 dagegen wird in der Fallgruppe ein nichtsignifikanter Trend der Assoziation des minoren Allels mit höheren transformierten Stromdichtemittelwerten im „ACC kognitiv“ gefunden (Tabelle 6). In der Ableitung des primär auditorischen Kortexes im Gyrus temporalis superior (BA 41) treten nichtsignifikante Trends bei SNP rs4766428 und rs704367 auf. Dabei zeigt sich bei rs4766428 eine Assoziation mit nichtsignifikantem Trend zwischen dem minoren Allels und höheren transformierten Stromdichtemittelwerten und somit einer höheren Hirnaktivität im gesamten Testkollektiv. Bei rs704367 dagegen ist das Auftreten des minoren Allels in der Kontrollgruppe mit einer verminderten Aktivität der Hirnregion, gemessen an reduzierten transformierten Stromdichtemittelwerten, assoziiert (Tabelle 6).

In der Ableitung des auditorischen Assoziationskortexes (BA 22) zeigen sich kein signifikanter Zusammenhang und keine Assoziation mit nichtsignifikantem Trend (Tabelle 9).

Werden alle signifikanten Ergebnisse und Assoziationen mit nichtsignifikantem Trend gemeinsam betrachtet, sind diese über die Teilgruppen etwa gleichverteilt. Die meisten signifikanten Ergebnisse können in der Fallgruppe und die meisten Assoziationen mit nichtsignifikantem Trend in der Kontrollgruppe sowie dem gesamten Testkollektiv gefunden werden. In der Fallgruppe treten zwei signifikante Ergebnisse auf, die beide bei der Untersuchung des „ACC kognitiv“ erhoben wurden. Auch die zwei Ergebnisse mit nichtsignifikantem Trend treten bei Messungen des „ACC kognitiv“ auf. In der Kontrollgruppe können keine signifikanten Ergebnisse gefunden werden. Nichtsignifikante Trends zeigen sich in dieser Teilgruppe v.a. bei den Messungen des „ACC kognitiv“ (drei Ergebnisse bei Messungen des „ACC kognitiv“, ein Ergebnis bei Messungen der BA 41). Im gesamten Testkollektiv tritt ein signifikantes Ergebnis bei der Untersuchung des „ACC kognitiv“ auf. Nichtsignifikante Trends ergeben sich dreimal bei Messungen des „ACC kognitiv“ und einmal bei Untersuchungen des primär auditorischen Kortexes (BA 41).

11 der 13 Ergebnisse können bei der Untersuchung des „ACC kognitiv“ gefunden werden. Dieser scheint damit als Endophänotyp besonders interessant zu sein. Zwei Ergebnisse zeigen sich bei der Messung des primär auditorischen Kortexes. Im auditorischen Assoziationskortex konnte keine Assoziation dargestellt werden.

4.2 Zusammenfassung

Die zwei SNPs rs4766428 und rs9636107 zeigen eine signifikante Assoziation des Genotyps mit der Hirnaktivität im „ACC kognitiv“. Bei der getesteten Fallgruppe werden bei beiden SNPs

4 Ergebnisse

mit zunehmender Häufigkeit des minoren Allels signifikant niedrigere transformierte Stromdichten gemessen, was für eine gesteigerte Hirnaktivität im „ACC kognitiv“ spricht. Bei rs4766428 zeigte sich dieser signifikante Zusammenhang auch im gesamten Testkollektiv. Ein Trend dieses Zusammenhangs kann auch bei rs9636107 im gesamten Testkollektiv beobachtet werden. Beide SNPs sind daher vielversprechende Polymorphismen, die in der folgenden Diskussion betrachtet werden sollen.

5 Diskussion

5.1 Assoziation der 37 SNPs mit dem Endophänotyp N1 LORETA

Eine lineare Regression prüft den Zusammenhang von den aus dem akustisch evozierten Potential N1 durch LORETA errechneten Hirnstromdichten im ACC, dem primär auditorischen Kortex und dem auditorischen Assoziationskortex mit den Genotypen der ausgewählten SNPs. Dabei zeigen sieben SNPs Assoziationen der Hirnstromdichten mit dem Genotyp, wobei drei Assoziationen als signifikant zu werten sind.

5.1.1 Assoziation der SNPs mit Hirnstromdichten im anterioren Gyrus cinguli

11 der 13 gefundenen Assoziationen zwischen den Genotypen von sieben SNPs und der Hirnstromdichte können in der Untersuchung des „ACC kognitiv“ im ACC gezeigt werden. Darunter befinden sich die drei signifikanten Assoziationen der vorliegenden Arbeit. Die von LORETA errechneten Hirnstromdichten sind ein Maß für die Aktivität der Hirnregion während der kognitiven Testung (Pascual-Marqui et al., 2002). Dabei entspricht eine erniedrigte transformierte Stromdichte einer erhöhten Aktivität im „ACC kognitiv“. Unter der Annahme, dass der ACC bei Schizophrenie vermindert aktiv ist, müssten die mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko assoziierten Allele der mit Schizophrenie assoziierten SNPs mit einer erhöhten transformierten Hirnstromdichte im „ACC kognitiv“ im Zusammenhang stehen. Die drei signifikanten Ergebnisse bei den Polymorphismen rs4766428 und rs9636107 zeigen jedoch eine Assoziation zwischen dem Auftreten des minoren Allels und einer erhöhten Aktivität im „ACC kognitiv“ (Tabellen 5 und 6). Vier SNPs (rs10838601, rs2514218, rs5995756 und rs704367) zeigen diesen Zusammenhang in einem nichtsignifikanten Trend. Bei dem SNP rs6461049 ist das Auftreten des minoren Allels in einem nichtsignifikanten Trend mit einer erniedrigten Aktivität im „ACC kognitiv“ assoziiert (Tabellen 4 und 5). Für keinen der sieben auffälligen Polymorphismen sind bisher Untersuchungen zur Assoziation des Genotyps mit der Aktivität des ACC während Aufmerksamkeitstestungen bekannt.

Das minore Allel des SNPs rs4766428 ist signifikant mit erhöhten Aktivitäten im „ACC kognitiv“ in der Fallgruppe und im gesamten Testkollektiv assoziiert (Tabelle 6). Der Polymorphismus befindet sich auf Chromosom 12q24.12 im Intron 2 des Gens ATP2A2 (NCBI, 2020a). Dieses Gen kodiert die als SERCA2 bezeichnete Kalzium-ATPase Typ 2, die sich in der Plasmamembran des Sarkoplasmatischen und Endoplasmatischen Retikulums (SR, ER) befindet (NCBI, 2020b). Die ATPase pumpst Kalzium gegen das Konzentrationsgefälle aus dem Zytosol in die größten zellulären Kalziumspeicher, das SR bzw. ER. Durch alternatives Spleißen können aus dem Gen ATP2A2 vier verschiedene mRNAs transkribiert werden. Die häufigste Form ist die SERCA2a. Sie wird v.a. im SR der Herzmuskelzellen und der langsamen Skelettmuskelzellen exprimiert, wenig auch in den zerebellären Purkinjezellen und in der Formatio reticularis des Hirnstamms. Die drei anderen Varianten werden als SERCA2b

5 Diskussion

zusammengefasst und kommen im ER der meisten Körperzellen vor (Wuytack et al., 2002; Britzolaki et al., 2018). In Neuronen und Gliazellen wird ausschließlich die Variante SERCA2b exprimiert. Die höchste Dichte der SERCA2b im Gehirn kann im Zerebellum, Hippocampus, zerebralen Kortex und Nucleus olivaris inferior gefunden werden (Baba-Aissa et al., 1997; Britzolaki et al., 2018).

Der untersuchte SNP rs4766428 liegt im Intron des Gens. Bisher fehlen Hinweise darauf, wie und ob der SNP rs4766428 die Genmodulation von SERCA2b beeinflusst. Intronische SNPs könnten die Genexpression durch Veränderung der Sekundärstruktur der DNA in der unmittelbaren Umgebung, durch Bindung von Transkriptionsfaktoren an die DNA, durch Veränderung beim Spleißen der mRNA oder Hervorrufen alternativen Spleißens oder die Modulation der DNA-Methylierung im Rahmen epigenetischer Mechanismen indirekt beeinflussen. Auch könnte der SNP rs4766428 im Kopplungsungleichgewicht (LD) mit funktionellen SNPs liegen. Die derzeit bekannten, im moderaten LD mit dem SNP rs4766428 liegenden Polymorphismen liegen jedoch ebenfalls außerhalb des codierenden Bereiches (Helmholtz Zentrum München, 2018).

Eine signifikante Assoziation des SNPs rs4766428 mit Schizophrenie belegen große genomweite Assoziationsstudien. Dabei zeigt sich ein erhöhtes Erkrankungsrisiko bei dem Auftreten des Allels T (OR = 1,07) (Ripke et al., 2011; Ripke et al., 2014; Psychiatric Genomics Consortium, 2019). Die vorliegende Arbeit legt einen Zusammenhang des Allels T von SNP rs4766428 mit einer erhöhten Aktivität im ACC nahe. Die Ergebnisse sprechen somit für einen Zusammenhang zwischen der Erkrankung Schizophrenie und einer erhöhten Aktivität im ACC, die über die Kalzium-ATPase SERCA2 vermittelt werden könnte, und unterstreichen einen möglichen Einfluss des SNPs rs4766428 auf die Pathogenese der Schizophrenie.

In früheren Studien konnten bei an Schizophrenie erkrankten Probanden postmortem erhöhte SERCA2-Konzentrationen u.a. im präfrontalen Kortex festgestellt werden. Die Autoren vermuten, dass eine Modulation der miRNAs diese SERCA2-Überexpression ähnlich wie beim 22q11-Deletionssyndrom verursachen könnte (Earls et al., 2012; Fénelon et al., 2013). Beim 22q11-Deletionssyndrom führt die Deletion einer 1,5-3 Mb großen Region zu multiplen physischen und psychischen Symptomen. Häufig entwickeln die Erkrankten kognitive Beeinträchtigungen (Schaaf & Zschocke, 2013). Sie besitzen zudem ein 15-fach erhöhtes Erkrankungsrisiko für Schizophrenie (Szatkiewicz et al., 2014). Betroffene zeigen eine erhöhte SERCA2b-Expression im präfrontalen Kortex. Aufgrund der hemizygoten Deletion von dem auf 22q11 liegenden Gen DGCR8, das das dsRNA-Bindeprotein Dgcr8 kodiert, werden die miRNAs hsa-miR-25, hsa-miR-98 und hsa-miR-185 nicht prozessiert. Diese binden im physiologischen Zustand an die 3'-untranslatierte Region der mRNA von ATP2A2 und hemmen die Translation. Durch den Verlust der reifen miRNAs wird SERCA2b somit überexprimiert. Dadurch kann Kalzium in größeren Mengen und schneller in die ER aufgenommen werden, was

5 Diskussion

bei Depolarisation einen vermehrten Kalziumeinstrom in das präsynaptische Zytoplasma bewirkt (Earls et al., 2012). Intraaxonale Kalziumspiegel modulieren die synaptischen Plastizität (Catterall & Few, 2008) und beeinflussen die Kognition (Miranda et al., 2011). Durch erhöhte intraaxonale Kalziumspiegel könnte die neuronale Langzeit-Potenzierung und Neurotransmitterfreisetzung gesteigert werden. Die damit hervorgerufenen synaptischen Veränderungen bewirken möglicherweise das kognitive Defizit bei Schizophrenie (Earls et al., 2012).

Eine andere Studie beschreibt eine verminderte Expression von SERCA2 bei Mutationen im ATP2A2. Nakamura et al. beschreiben eine heterozygote Mutation im Intron 10, die durch ein vorzeitiges Stopcodon eine verminderte Genexpression bewirkt. Die Studie umfasst lediglich einen Patienten mit Bipolarer Störung, der einen Sohn mit Morbus Darier besitzt. Über eine veränderte Genexpression bei Schizophrenie kann die Forschungsgruppe keine Aussage treffen, legt eine Assoziation der Erkrankung mit einer Mutation im ATP2A2 jedoch nahe (Nakamura et al., 2016). Morbus Darier entsteht durch Mutationen im ATP2A2, die die SERCA-Funktion beeinträchtigen (Dang & Rao, 2015). Patienten zeigen ein signifikant, 6,2-fach erhöhtes Risiko für geistige Behinderungen (Cederlöf et al., 2015b). Eine andere Forschungsgruppe stellt fest, dass 41 % der 76 untersuchten Erkrankten Lernbehinderungen aufweisen. Zudem beschreiben sie Defizite in der Lese- und Rechenfähigkeit und eine eingeschränkte Konzentrationsfähigkeit (Dodiuk-Gad et al., 2014). Da diese kognitiven Fähigkeiten im ACC moduliert werden, könnten die Einschränkungen im Zusammenhang mit SERCA2b-Expressionen im ACC stehen. Durch ein 2,3-fach erhöhtes Erkrankungsrisiko für Schizophrenie bei Erkrankten des Morbus Darier gegenüber der Gesamtbevölkerung scheinen die Mutationen einen Einfluss auf die Pathogenese der Schizophrenie zu haben. Gegenüber gesunden Verwandten ist das Erkrankungsrisiko nicht erhöht, was für ein ebenfalls erhöhtes Risiko dieser Gruppe gegenüber der Gesamtbevölkerung spricht (Cederlöf et al., 2015a). Daher könnte es sein, dass die mit Schizophrenie assoziierten SNPs und die Morbus Darier auslösenden Mutationen sich auf bisher unbekannter Weise beeinflussen. Entgegen der Überlegungen von Earls et al. könnte die Langzeit-Potenzierung somit durch eine Beeinträchtigung der Kalziumspeicherung und somit einer verminderten Kalziumfreisetzung bei Depolarisation aufgrund Veränderungen im ATP2A2 gestört sein. Der veränderte intrazelluläre Kalziumspiegel könnte die Aktivität der kalziumabhängige Adenylatcyclase und damit eine Signalkaskade über cAMP, ERK und CREB beeinträchtigen, wodurch die Gentranskription vermindert wird (Roth & Sweatt, 2008). Ein Tiermodell für Schizophrenie zeigt, dass eine Minderexpression von ATP2A2 zu einem erhöhten intrazellulärem Kalziumspiegel führt, wodurch schizophreniertypische kognitive Dysfunktionen hervorrufen werden könnten (Genis-Mendoza et al., 2018).

5 Diskussion

Da die Methodik der bisherigen Studien sich stark unterscheidet, ist keine gültige Aussage zu dem Einfluss des intrazellulären Kalziumspiegels und der Kalziumfreisetzung aus dem ER auf die Langzeit-Potenzierung möglich. Ein Zusammenhang ist jedoch sehr wahrscheinlich.

Der SNP rs4766428 könnte andere Gene in der Umgebung von ATP2A2 beeinflussen. Möglicherweise verändert der Genotyp des SNPs die Expression von C12orf76, VPS29 und TCTN1 (Amlie-Wolf et al., 2018). C12orf76 wird vorwiegend im Gehirn exprimiert. Seine Bedeutung ist bisher unklar (NCBI, 2020b). VPS29 ist Teil des Retromers, der den retrograden Proteintransport von Endosomen zum Golgi-Apparat ermöglicht (NCBI, 2020b). Retromere sind an der präsynaptischen Membran beispielsweise dran beteiligt, Dopamintransporter zum erneuten Einbau in die Plasmamembran aufzubereiten. Durch eine Störung des Retromers kommt es zu einer deutlichen Abnahme von Dopamintransportern an der Plasmamembran (Wu et al., 2017), wodurch Dopamin unzureichend aus dem synaptischen Spalt wiederaufgenommen werden und die Dopaminwirkung verlängert sein könnte. Somit könnte die veränderte Aktivität der Retromere zum veränderten Dopaminstoffwechsel bei Schizophrenie beitragen. TCTN1 kodiert für Transmembranproteine und sekretierte Proteine, die an der Bildung von Zilien beteiligt sind (NCBI, 2020b).

Zusammenfassend gibt es bisher keine Untersuchungen, auf welche Weise der Polymorphismus rs4766428 die Aktivität im ACC moduliert, das Gen ATP2A2 beeinflusst und die Expression der SERCA2b verändert, zur Funktion der SERCA2 im ACC, zur Assoziation der SERCA mit Aufmerksamkeitsdefiziten bei Schizophrenie und zum genauen Einfluss der SERCA auf den Pathomechanismus bei Schizophrenie. Aufgrund der dargestellten Literaturergebnisse scheint eine Assoziation des Polymorphismus in ATP2A2 mit der Funktion des ACC wahrscheinlich. In der vorliegenden Arbeit ist das mit Schizophrenie assoziierte minore Allel mit einer erhöhten Aktivität im „ACC kognitiv“ während Aufmerksamkeitsprozessen assoziiert. Dieses Ergebnis könnte Hinweise auf eine Hyperaktivität des ACC während kognitiver Testungen bei Schizophrenie geben, die in wenigen Studien gefunden wird (Adams & David, 2007). Mehr Studien postulieren dagegen eine verminderte Aktivierung des ACC im Vergleich zu gesunden Kontrollen während Aufmerksamkeitsprozessen bei erhöhten Hirnaktivitäten in Ruhe (Mulert et al., 2001; Adams & David, 2007). Eine Hyperaktivität vor Beginn der Testung könnte sich dabei in eine Hypoaktivität im Vergleich zu gesunden Kontrollen wandeln (Callicott et al., 2003). Die fehlende Aktivitätssteigerung könnte zu kognitiven Defiziten führen (Adams & David, 2007). Demnach wäre in der vorliegenden Arbeit eine verminderte Aktivität des „ACC kognitiv“ in Assoziation mit dem minoren Allel während der kognitiven Testung zu erwarten gewesen. Eine mögliche Erklärung für die unterschiedlichen Ergebnisse könnte die ganzheitliche Betrachtung der BA 24, 32 und 33 des ACC sein. Diese Hirnregion besteht jedoch aus verschiedenen Subregionen, die sich in der neuronalen Integrität und Dichte unterscheiden (Hardy et al., 2011). Demnach könnten die einzelnen Subregionen bei

5 Diskussion

Aufmerksamkeitsprozessen unterschiedlich aktiviert werden. Da die Hirnaktivitäten sehr klein sind, könnten fehlerhafte Ergebnisse durch die Summierung der einzelnen Aktivitäten der Subregionen auftreten. In weiterführenden Studien sollten daher die rostralen und kaudalen Anteile getrennt untersucht werden. Von besonderem Interesse könnte dabei der rostrale Anteil sein, in dem verminderte NAA-Spiegel bei Schizophrenie gemessen wurden (Hardy et al., 2011), die wiederum mit verminderten Aufmerksamkeitsleistungen assoziiert scheinen (Jessen et al., 2013). Der reduzierte NAA-Spiegel ist ein Maß für eine reduzierte neuronale Dichte (Clark, 1998) und spricht insbesondere für eine verminderte Aktivität oder Degeneration glutamaterger Neurone (Moffett et al., 1993; Abbott & Bustillo, 2006). Entsprechend der Glutamathypothese könnte eine erhöhte Glutamatausschüttung zu dieser Degeneration führen (Benes, 2000). Die im EEG gemessenen Potentiale zeigen die durch Glutamat und andere Neurotransmitter vermittelte Aktivität der Neurone einer Region an (Zschocke & Hansen, 2012). Möglicherweise kommt es durch eine Überexpression von SERCA in den frühen Krankheitsphasen zu einer verstärkten Neurotransmitterfreisetzung und synaptischen Veränderungen im präfrontalen Kortex, wodurch eine erhöhte Aktivität des ACC während Aufmerksamkeitsprozessen möglich wäre, die mit Aufmerksamkeitsdefiziten einhergehen könnte (Earls et al., 2012). Der mögliche Einfluss des SNPs rs4766428 auf die Genexpression von VPS29 (Amlie-Wolf et al., 2018) könnte zu einer gestörten Neurotransmitterwiederaufnahme führen, durch die ebenfalls eine erhöhte Aktivität des ACC möglich wäre. Welche Bedeutung diese Hypothesen in Bezug auf die Pathogenese der Schizophrenie besitzen, ist unklar und muss durch weiterführende Studien gezeigt werden.

Da in der Kontrollgruppe der vorliegenden Arbeit keine signifikanten Zusammenhänge gefunden werden, werden die signifikanten Assoziationen möglicherweise durch andere krankheitsbedingte Faktoren stärker beeinflusst als durch das minore Allel des SNPs rs4766428. Auch hierfür sind weitere Untersuchungen notwendig, die die Ergebnisse replizieren und Assoziationen zu anderen krankheitsbedingten Faktoren aufdecken können.

Bei der Untersuchung des SNPs rs4766428 auf eine Assoziation mit Aufmerksamkeitsdefiziten, gemessen am PANSS-Item G11, zeigen die T-Träger eine bessere Aufmerksamkeit bei aktueller Betrachtung. In der Bewertung des gesamten bisherigen Krankheitsverlaufes zeigt sich jedoch kein Hinweis auf eine bessere Aufmerksamkeit oder Aufmerksamkeitsdefizite. Die Untersuchung gibt somit erneut Hinweise auf die allenfalls sehr geringe Beeinflussung der Ätiopathogenese der Aufmerksamkeitsdefizite bei Schizophrenie durch diesen SNP. Möglicherweise ist die gefundene signifikante Assoziation ein statistischer Fehler, der auf die geringe Fallzahl der Stichprobe II zurückzuführen ist.

Weiterhin weist die vorliegende Arbeit auf eine mögliche Bedeutung des Transkriptionsfaktors Tcf4 in der Pathogenese der Schizophrenie hin. Tritt das minore Allel G im SNP rs9636107 auf,

5 Diskussion

werden in der Fallgruppe signifikant reduzierte transformierte Hirnstromdichten im „ACC kognitiv“ bei selektiven Aufmerksamkeitsprozessen berechnet und somit eine höhere Hirnaktivität dargestellt. Ein Trend dieses Zusammenhangs lässt sich im gesamten Testkollektiv darstellen (Tabelle 6).

Der Polymorphismus rs9636107 liegt im Intron 3 des Gens TCF4 auf Chromosom 18 (NCBI, 2020a). TCF4 kodiert für einen gleichnamigen *basic helix-loop-helix*-Transkriptionsfaktor aus der Familie der *T-Zell-Faktor/ Lymphoid Enhancer-Binding Factor 1* (TCF/LEF)-Transkriptionsfaktoren (Henthorn et al., 1990; NCBI, 2020b). In menschlichen Zellen kommt Tcf4 ubiquitär vor, jedoch erfüllt der Transkriptionsfaktor in jeder Zelle spezifische Funktionen. Diese werden durch alternatives Spleißen, das Vorhandensein eines Kernlokalisierungssignals und die Fähigkeit zur Aktivierung einer Transkription gesteuert (Sepp et al., 2011). Tcf4 wird v.a. bei der Zellreifung exprimiert. Er ist u.a. beteiligt an der Entwicklung von B- und T-Lymphozyten (Pooter & Kee, 2010) und plasmazytoiden dendritischen Zellen (Reizis, 2010). Tcf4 hemmt die Expression von E-Cadherin und ermöglicht somit die epithelial-mesenchymale Transition während der embryonalen Entwicklung, der Wundheilung und Tumorgenese (Cano & Portillo, 2010). Besonders stark wird Tcf4 im fetalen Gehirn und adulten Neuronen exprimiert (Sepp et al., 2011; Chen et al., 2016). Es scheint eine wichtige, noch unzureichend erforschte Rolle in der neuronalen Entwicklung zu spielen, indem es u.a. die neuronale Migration beeinflusst (Chen et al., 2016).

Zur Bindung an die DNA bildet Tcf4 Homodimere bzw. Heterodimere mit wichtigen Regulatoren und Induktoren der neuronalen Entwicklung. Das Heterodimer von Tcf4 mit Id2 könnte die Genexpression plastizitätsregulierender und zirkadianer Gene beeinflussen (Brzózka et al., 2010). NeuroD2 steuert das Überleben der Nervenzellen (Olson et al., 2001) und induziert die neuronale Differenzierung (Noda et al., 2006). Bmp7, das durch die Bindung an Tcf4 supprimiert wird, beeinträchtigt die neuronale Migration (Chen et al., 2016). Zahlreiche weitere Proteine interagieren mit Tcf4 (Navarrete et al., 2013). Im adulten Gehirn wird TCF4 v.a. in Regionen mit hoher Plastizität beispielsweise dem Kleinhirn, Hippocampus und zerebralem Kortex exprimiert (Brzózka et al., 2010; Navarrete et al., 2013).

Eine veränderte Expression des Gens TCF4 bei Schizophrenie und deren Einfluss auf die Ätiopathogenese ist umstritten (Navarrete et al., 2013). Es gibt Hinweise sowohl auf eine erhöhte Expression bei Erkrankten (Wirgenes et al., 2012; Cattane et al., 2015) als auch auf eine reduzierte Expression (Kurian et al., 2011; Navarrete et al., 2013; Alizadeh et al., 2017). In verschiedenen Untersuchungen von Gehirnen postmortem kann keine Assoziation zwischen dem mRNA-Spiegel von TCF4 und Schizophrenie gefunden werden (Maycox et al., 2009; Barnes et al., 2011; Umeda-Yano et al., 2014).

Das Gen TCF4 wurde als eines der ersten genomweit signifikanten Suszeptibilitätsgene für Schizophrenie gefunden. 18.636 Polymorphismen befinden sich im Genbereich, wovon 67 % in

5 Diskussion

möglicherweise regulatorischen Regionen liegen. 64 SNPs befinden sich in Exons (Navarrete et al., 2013). Eine genomweit signifikante Assoziation zwischen TCF4 und Schizophrenie wird u.a. für den in der vorliegenden Arbeit untersuchten SNP rs9636107 beschrieben. Das Auftreten des Allels A ist dabei mit einem geringeren Erkrankungsrisiko für Schizophrenie (OR = 0,93 (Ripke et al., 2014; Psychiatric Genomics Consortium, 2019)) sowie einem niedrigeren Ersterkrankungsalter (Wirgenes et al., 2012) assoziiert. Der SNP liegt im niedrigen LD zu rs2958182 ($r^2=0,4$, $D'=0,92$) (Helmholtz Zentrum München, 2018), dessen Allel A in einer Han-Chinesischen Stichprobe mit einem reduzierten Krankheitsrisiko assoziiert ist (Li et al., 2010). In unmittelbarer Nähe von rs2958182 liegt der SNP rs9960767. Er wurde als einer der ersten Polymorphismen, die mit der Erkrankung Schizophrenie assoziiert sind, identifiziert. Das Auftreten des Allels C des im Intron 4 von TCF4 liegenden SNPs scheint signifikant mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko assoziiert zu sein (Stefansson et al., 2009; Steinberg et al., 2011). Zudem werden in der Literatur die komplett im LD liegenden Polymorphismen rs12966547 und rs4309482 ($r^2=1$, $D=1$) zwischen den Genen TCF4 und CCDC68 beschrieben (Helmholtz Zentrum München, 2018). Das Auftreten ihrer minoren Allele ist signifikant mit einem verringerten Erkrankungsrisiko für Schizophrenie assoziiert (Steinberg et al., 2011; Ripke et al., 2011). Mit SNP rs9636107 liegen sie nicht im LD (Helmholtz Zentrum München, 2018). Auch mit rs9960767 liegen sie in keinem LD, sodass sie unabhängig von diesem eine Assoziation mit Schizophrenie anzeigen könnten (Navarrete et al., 2013).

Eine Auswahl der verschiedenen genomweit signifikant mit Schizophrenie assoziierten SNPs innerhalb des Gens oder in dessen Nähe unterstreicht die Bedeutung des TCF4 in der Pathogenese. Die ausgewählten SNPs sind in Tabelle 10 in den Anlagen dargestellt. Die Gegenüberstellung der Studien hinsichtlich Stichprobengröße und Ethnizität zeigt, dass genomweit signifikante Assoziationen ($p < 5 \times 10^{-8}$) erst in sehr großen Stichproben identifiziert werden können (Tabelle 10). Ein wichtiger Unterschied zwischen den Studien ist zudem die Ethnizität. Die unterschiedlichen für eine Ethnizität typischen Varianten könnten fälschlicherweise als Risikoallele für die Erkrankung betrachtet oder Risikoallele fälschlicherweise herausgerechnet werden. Daher ist eine Homogenität in der Stichprobe vorteilhaft, die jedoch nicht in allen Studien umgesetzt werden konnte. Die Ergebnisse der bisherigen Studien sind teilweise nicht unabhängig voneinander, da die Probandenkollektive überlappen (Stefansson et al., 2009; Steinberg et al., 2011; Ripke et al., 2011; Ripke et al., 2014). Auch das in der vorliegenden Arbeit untersuchte Probandenkollektiv überlappt mit der Arbeit von Ripke et al., jedoch ist aufgrund der Probandenzahl der Einfluss der durch uns rekrutierten Probanden auf das Studienergebnis in Bezug auf das Gesamtkollektiv der Arbeit von Ripke et al. als gering zu werten. In Betrachtung der Odds Ratio-Werte zwischen 0,78 und 1,23 wird der sehr geringe Effekt der SNPs auf das Erkrankungsrisiko deutlich. Die SNPs im Gen TCF4 und in dessen Umgebung scheinen nur zu einem kleinen Teil des Gesamtrisikos

5 Diskussion

beizutragen. Andere genetische Faktoren und Umweltfaktoren könnten die Ätiologie folglich in einem größeren Maße beeinflussen. Es könnte jedoch auch eine Subpopulation unter der in Bezug auf die Krankheitssymptome heterogenen Gruppe der an Schizophrenie Erkrankten geben, bei denen eine Veränderung im TCF4 den Hauptsrisikofaktor für die Erkrankung darstellt. Durch die in den bisherigen Assoziationsstudien heterogene Fallgruppe könnten die einzelnen Subpopulationen vermischt und der Geneffekt folglich klein sein. Subpopulationen könnten sich durch ähnliche Symptome und neurophysiologische Auffälligkeiten auszeichnen. Stefansson et al. stellen beispielsweise eine stärkere Assoziation zwischen dem Allel C von rs9960767 und der reduzierten PPI (OR = 4,81) als zwischen dem Allel C und Schizophrenie fest (OR = 1,23) (Stefansson et al., 2009). Diese Feststellung unterstützt die Hypothese, dass Veränderungen des TCF4 lediglich in einer Subpopulation der Schizophrenie einen großen Einfluss auf die Ätiopathogenese haben. Endophänotypenstudien zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen dem Genotyp der mit der Erkrankung assoziierten SNPs und neurophysiologischen Testungen scheinen daher bedeutend für die Erforschung der Ätiopathogenese der Schizophrenie zu sein (Greenwood et al., 2007).

Bisherige Endophänotypenstudien untersuchen u.a. einen Zusammenhang zwischen mit Schizophrenie assoziierten SNPs im TCF4 und dem sensomotorischen und sensorischen Gating als Marker für Aufmerksamkeitsprozesse, die über verschiedene neurophysiologische Methoden gemessen werden können. Hierbei zeigt sich eine mit dem minoren Allel von rs9960767 assoziierte reduzierte PPI im Sinne eines reduzierten sensomotorischen Gatings und einer reduzierten Aufmerksamkeit bei Schizophrenie (Stefansson et al., 2009; Quednow et al., 2017). In einer anderen Studie zeigen die minoren Allele der SNPs rs9960767, rs17512836, rs17597926 und rs10401120 eine Assoziation mit einer reduzierten P50-Suppression als Maß eines reduzierten sensorischen Gatings (Quednow et al., 2012). Im Gegensatz dazu können Lennertz et al. keinen Zusammenhang zwischen dem Genotyp der SNPs in TCF4 und Aufmerksamkeitsdefiziten feststellen (Lennertz et al., 2011). Gründe für die unterschiedlichen Ergebnisse könnten in der Stichprobengröße, den unterschiedlichen Probandenkollektiven, einem nur geringen Einfluss der minoren Allele auf das Aufmerksamkeitsdefizit und in der Nutzung unterschiedlicher neurophysiologischer Verfahren liegen. Eine sich in der Ethnizität von den anderen Studien unterscheidende Untersuchung zeigt eine Assoziation des SNPs rs2958182 mit Aufmerksamkeitsdefiziten bei an Schizophrenie erkrankten Han-Chinesen. Das Allel A, das mit einem erniedrigten Erkrankungsrisiko assoziiert ist, steht mit einer höheren Aufmerksamkeit in der Fallgruppe und reduzierten Aufmerksamkeit in der Kontrollgruppe im Zusammenhang. Zhu et al. erklären diese Ergebnisse damit, dass das minore Allel A des SNPs die kognitive Fähigkeit bei Erkrankten normalisieren könnte (Zhu et al., 2012). Es könnte demnach zu einem symptomärmeren Verlauf beitragen. Bei Kontrollen könnte das Auftreten des minoren Allels jedoch die Fähigkeit verschlechtern. Möglicherweise entsteht der

5 Diskussion

Zusammenhang durch eine veränderte Interaktion mit anderen bHLH-Transkriptionsfaktoren, wodurch Genexpressionen aktiviert oder gehemmt werden könnten (Zhu et al., 2012). Hui et al. zeigen dagegen mit dem minoren Allel von rs2958182 assoziierte größere kognitive Defizite der an Schizophrenie erkrankten Probanden (Hui et al., 2015). Dieses Ergebnis erscheint jedoch gegenläufig zu der Annahme der Assoziation des minoren Allels mit einem reduzierten Erkrankungsrisiko. Mögliche Ursachen der unterschiedlichen Ergebnisse sehen die Autoren in der unterschiedlichen Probandenzahl aus unterschiedlichen Bevölkerungsschichten, in geographischen Unterschieden und der Heterogenität der Diagnose Schizophrenie (Hui et al., 2015). Untersuchung späterer Prozesse des sensorischen und sensomotorischen Gatings zeigen eine signifikante Assoziation zwischen einer reduzierten auditorischen P3-Amplitude und dem minoren Allel des SNPs rs17512836, jedoch keine Assoziation zwischen rs9960767 und P3 sowie den SNPs und N1. Möglicherweise beeinflussen die SNPs in TCF4 v.a. die frühen Prozesse des sensorischen und sensomotorischen Gatings (Hall et al., 2014). Weitere Untersuchungen zu einer Assoziation der SNPs in TCF4 und N1 wurden bisher nicht publiziert. Die vorliegende Studie legt einen Zusammenhang durch die signifikante Assoziation des Allels G im SNP rs9636107 mit einer aus dem ereigniskorrelierten Potential N1 errechneten reduzierten transformierten Hirnstromdichte im „ACC kognitiv“ bei selektiven Aufmerksamkeitsprozessen in der Fallgruppe nahe. Im PGC ist das Allel G des SNPs rs9636107 mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko für Schizophrenie assoziiert (Ripke et al., 2014). Das scheinbar krankheitsfördernde Allel ist somit in der vorliegenden Arbeit mit einer erhöhten Aktivität des ACC sowie einer Aufmerksamkeitsschwäche *lifet ime* assoziiert. Dieses Ergebnis könnte die Studien unterstützen, die, wie bereits beschrieben, eine Hyperaktivität im ACC bei Schizophrenie beschreiben (Adams & David, 2007). Mehr Studien postulieren jedoch aufbauend auf verschiedener Methodik eine Hypoaktivität des Hirnbereichs bei Schizophrenie (Mulert et al., 2001; Adams & David, 2007).

Im menschlichen Gehirn scheint Tcf4 eine noch unzureichend erforschte Rolle in der neuronalen Entwicklung zu spielen. Möglicherweise beeinflusst es die neuronale Migration und Differenzierung der neuronalen Vorläuferzellen (Chen et al., 2016) und somit die Neurotransmitterbildung und -freisetzung. Im Gehirn des Erwachsenen wird TCF4 v.a. im Neokortex und Hippocampus exprimiert. Möglicherweise besteht eine signifikant erhöhte Expression von TCF4 in Fibroblasten (Cattane et al., 2015) und ein erhöhter mRNA-Spiegel im Blut (Wirgenes et al., 2012) bei an Schizophrenie Erkrankten im Vergleich zu gesunden Kontrollen, wobei sich letzteres nicht vollständig replizieren lässt (Cattane et al., 2015). Alizadeh et al. zeigen eine signifikant erniedrigte Expression von TCF4 im Blut (Alizadeh et al., 2017). Auch Navarrete et al. berichten über eine um 20 % reduzierte Expression des TCF4 in Lymphozyten von an Schizophrenie Erkrankten (Navarrete et al., 2013). Im Vergleich von Erkrankten mit und ohne akuten Wahnvorstellungen wird ein reduzierter Blutspiegel von Tcf4

5 Diskussion

während psychotischen Phasen beobachtet (Kurian et al., 2011). Wirgenes et al. beschreiben eine positive Korrelation zwischen dem TCF4-mRNA-Spiegel im Blut und Negativsymptomen (Wirgenes et al., 2012). Kein Zusammenhang zwischen der TCF4-Expression und Schizophrenie kann in der Untersuchung des Gewebes des auditorischen Assoziationskortexes (BA 22) (Barnes et al., 2011), dorsolateralen präfrontalen Kortexen (BA 46) (Umeda-Yano et al., 2014) und anterioren präfrontalen Kortexen (BA 10) (Maycox et al., 2009) postmortal gefunden werden. Eine veränderte Expression bei Schizophrenie bleibt somit bisher umstritten (Navarrete et al., 2013). Die Studien arbeiten mit unterschiedlichen Methoden und untersuchen die TCF4-Expression in verschiedenen Geweben. Eine Vergleichbarkeit ist daher kaum möglich. Möglicherweise liegen die Veränderungen nahe der Detektionsschwellen der einzelnen Verfahren oder werden durch Medikamente, Drogen oder Nikotin beeinflusst (Maycox et al., 2009; Barnes et al., 2011; Alizadeh et al., 2017). Zudem könnte der TCF4-mRNA-Spiegel bei den Untersuchungen der Gehirnregionen postmortem aufgrund der langen Lagerung und Konservierung der Gehirne verändert sein. Ergebnisse der mRNA-Spiegel in Lymphozyten können möglicherweise nicht auf das Gehirn übertragen werden (Wirgenes et al., 2012). Eine weitere Ursache der unterschiedlichen Ergebnisse könnte die zirkadiane Expression von TCF4 sein (Brzózka et al., 2010). Zusammenfassend bleibt es zu erforschen, ob die Expression bei Schizophrenie generell erhöht, vermindert oder nur in bestimmten Regionen verändert ist oder lediglich Subpopulationen der an Schizophrenie Erkrankten eine Veränderung aufweisen. Ebenso ist die genaue Funktion des Transkriptionsfaktors im adulten Gehirn unbekannt. Brzózka et al. untersuchen einen möglichen Effekt der TCF4-Überexpression in einem Mausmodell. Mäuse, die postnatal TCF4 im Gehirn 1,5-fach überexprimieren, zeigen keine Entwicklungsstörungen, keine Veränderung des Verhaltens und keine offensichtlichen histologischen Auffälligkeiten der Gehirnstruktur. In Versuchen zur PPI fällt jedoch ein signifikant reduziertes sensomotorisches Gating auf. Dieses Defizit könnte mit Aufmerksamkeitsdefiziten bei Schizophrenie zu vergleichen sein. Erhöhte Expressionen finden sich bei den Mäusen v.a. im Kortex, Hippocampus und der Amygdala (Brzózka et al., 2010).

Der in der vorliegenden Arbeit untersuchte SNP rs9636107 liegt intronisch. Er könnte über veränderte Gen- und Transkriptionsfaktorinteraktionen, posttranskriptionale Mechanismen oder Gen-Umwelt-Interaktionen zu einer veränderten Expression des TCF4 führen, wodurch es zu Veränderungen in neuronalen Verbindungen und damit in neuronalen Signalwegen bei Aufmerksamkeitsprozessen kommen könnte (Brzózka et al., 2010). Diese wiederum könnten sich in einer gesteigerten Gehirnaktivität ausdrücken und protektiv auf den Erkrankungsbeginn und -verlauf wirken. Mögliche Mechanismen der protektiv wirkenden Veränderung neuronaler Signalwege könnten u.a. eine veränderte Differenzierung des neuronalen Gewebes, veränderte Interaktionen der Hirnregionen oder eine veränderte Neurotransmitterbildung und -freisetzung sein. Auch könnte eine veränderte TCF4-Expression über den Entwicklungsprozess von B- und

5 Diskussion

T-Zellen und dendritischen Zellen das Immunsystem beeinflussen (Pooter & Kee, 2010; Reizis, 2010), welches wiederum Einfluss auf die Pathogenese der Schizophrenie nehmen könnte. Auf welche Weise der SNP rs9636107 die Genexpression des TCF4 tatsächlich beeinflusst und auf welchem Wege die veränderte Expression die gesteigerte Aktivität im ACC hervorruft, bleibt unklar. Ein Zusammenhang zwischen dem SNP s9636107 und der Gehirnaktivität scheint jedoch wahrscheinlich zu sein. Da sich eine signifikante Assoziation lediglich in der Fallgruppe zeigt, im gesamten Testkollektiv der Zusammenhang in einem nichtsignifikanten Trend steht und in der Kontrollgruppe nicht nachgewiesen werden kann (Tabelle 6), lässt vermuten, dass der Einfluss des Polymorphismus auf die Hirnaktivität gering ist und es möglicherweise stärkere Einflussfaktoren gibt. Dennoch könnte TCF4, wie bereits andere Forschungsgruppen vermuten, zur Ätiopathogenese der Schizophrenie und Ausprägung kognitiver Defizite beitragen (Brzózka et al., 2010; Hall et al., 2014).

Für die Untersuchung des SNPs rs9636107 auf eine Assoziation mit Aufmerksamkeitsdefiziten, gemessen am PANSS-Item G11, wird in dieser Arbeit der proxy SNP rs7240986 verwendet. Träger des minoren Allels A zeigen einen Trend zu Aufmerksamkeitsdefiziten in der Bewertung des gesamten bisherigen Krankheitsverlaufes. Dieses Ergebnis unterstreicht den möglichen Einfluss des SNP rs9636107 auf Aufmerksamkeitsdefizite bei Schizophrenie. Auf welche Weise der SNP jedoch die Hirnaktivität und Aufmerksamkeitsprozesse beeinflusst, muss in weiterführenden Studien untersucht werden.

Der SNP rs10838601, dessen minores Allel in der vorliegenden Arbeit mit reduzierten transformierten Hirnstromdichten im „ACC kognitiv“ in der Kontrollgruppe in einem nichtsignifikanten Trend assoziiert ist, befindet sich im Intron 6 des für die Diacylglycerol-Kinase zeta kodierenden Gens DGKZ auf Chromosom 11 (NCBI, 2020a). Diese Kinase ist ein wichtiger Bestandteil verschiedener Signaltransduktionswege und gilt als Suszeptibilitätsgen der Schizophrenie (Ripke et al., 2011; Rietschel et al., 2011). Rietschel et al. stellen einen Zusammenhang zwischen einem 360 kb großen Bereich auf Chromosom 11, in dem sich verschiedene, im LD zueinander liegende SNPs befinden, und der durch fMRT aufgezeichneten Aktivität des ACC während kognitiven Testungen fest. Dabei zeigen die untersuchten SNPs eine Assoziation der minoren Allele mit gesteigerten Aktivitäten im ACC (Rietschel et al., 2011). Innerhalb des Bereichs liegt auch rs10838601, der von der Forschungsgruppe nicht untersucht wird. Für ihn findet sich die gleiche Assoziation in der vorliegenden Studie. Das Allel C des Polymorphismus rs10838601 steht in großen genomweiten Assoziationsstudien signifikant mit einem reduzierten Auftreten von Schizophrenie in Verbindung (OR = 0,94) (Ripke et al., 2014; Psychiatric Genomics Consortium, 2019). Entsprechend der Theorie, dass die mit dem erhöhten Erkrankungsrisiko assoziierten Allele der mit Schizophrenie assoziierten SNPs mit einer erniedrigten Aktivitäten im Zusammenhang stehen, müsste das Allel C demnach

5 Diskussion

mit erhöhten Aktivitäten im ACC während Aufmerksamkeitsprozessen assoziiert sein. Die vorliegende Arbeit zeigt diesen Zusammenhang jedoch für das Allel G. Ein Zusammenhang zwischen dem Polymorphismus und der aufmerksamkeitsbedingten Aktivität des ACC scheint in Betrachtung der Ergebnisse von Rietschel et al. und der vorliegenden Arbeit dennoch wahrscheinlich zu sein (Rietschel et al., 2011). Der entgegen der Annahme stehende Zusammenhang ist möglicherweise analog zu den signifikanten Ergebnissen der Arbeit mit unterschiedlichen Aktivitäten in den Subregionen des ACC oder einer analog zu anderen Studien gefundenen Hyperaktivität des ACC bei Schizophrenie zu erklären (Adams & David, 2007; Hardy et al., 2011). Da die Assoziation lediglich in der Kontrollgruppe auftritt und keine Signifikanz erreicht, ist von einem schwachen Zusammenhang oder einem stärkeren Zusammenhang in einer Subpopulation der Schizophrenie auszugehen. Dazu sind weitere Untersuchungen notwendig. Unklar ist zudem, auf welchem Weg und in welcher Weise die intronischen SNPs das Gen DGKZ beeinflussen und wie die Genveränderungen zu Aktivitätsänderungen im ACC führen.

Das minore Allel des SNPs rs2514218 ist in der vorliegenden Arbeit im nichtsignifikanten Trend mit einer erhöhten Aktivität des „ACC kognitiv“ in der Kontrollgruppe und dem gesamten Testkollektiv assoziiert. Der SNP liegt im unkodierten Bereich auf Chromosom 11 in der Nähe des für den Dopaminrezeptor D₂ kodierenden Gens DRD2 (NCBI, 2020a). Ein Zusammenhang des SNPs mit der Genexpression konnte bisher nicht nachgewiesen werden, dennoch zeigen Untersuchungen Assoziationen des SNPs mit erhöhten Aktivitäten im Striatum, einer gestörten Funktion dieser Region bei Schizophrenie (Vink et al., 2016) sowie mit einem verbesserten Ansprechen der Positivsymptomatik auf atypische Neuroleptika, die die striatalen D₂-Rezeptoren hemmen (Zhang et al., 2015). Bei Schizophrenie können erhöhte D₂-Rezeptorempfindlichkeiten im Striatum gezeigt werden (Weinstein et al., 2017). Der Dopaminrezeptor D₂ ist entscheidend für die korrekte neuronale Entwicklung. In Knockout-Versuchen wird ersichtlich, dass D₂-Rezeptoren die Expression von Interneuronen im ACC regulieren und damit möglicherweise die Funktion dieser Hirnregion beeinflussen. Eine mit Schizophrenie assoziierte DRD2-Überexpression könnte zu einer reduzierten GABAergen Interneuronenanzahl im ACC führen (Graham et al., 2014), wodurch depressionsähnliche Symptome hervorgerufen werden könnten. Eine Assoziation des minoren Allels C des SNPs rs2514218 mit dem vermehrten Auftreten von Freud- und Antriebslosigkeit sowie mit einer reduzierten Dicke des striatalen Kortexes unterstützt diese Hypothese (Alfimova et al., 2019). Aufgrund der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit erscheint der Zusammenhang des minoren Allels des untersuchten SNPs rs2514218 mit einer veränderten DRD2-Genexpression wahrscheinlich. Eine DRD2-Überexpression könnte dabei die Aktivität des ACC beeinflussen. Große genomweite Assoziationsstudien zeigen eine signifikante Assoziation des Allels T von SNP rs2514218 mit einem geringeren Auftreten der Schizophrenie (OR = 0,93) (Ripke et al.,

5 Diskussion

2014; Psychiatric Genomics Consortium, 2019). Das Allel T könnte demnach protektiv bezüglich der Schizophrenie sein. In der vorliegenden Arbeit ist es in einem nichtsignifikanten Trend mit erhöhten Hirnaktivitäten im „ACC kognitiv“ assoziiert. Dieses Ergebnis könnte auf einen Zusammenhang des Allels C, das mit einem höheren Erkrankungsrisiko einhergehen könnte, mit reduzierten Hirnstromdichten im ACC und Aufmerksamkeitsdefiziten bei Schizophrenie schlussfolgern lassen. Jedoch sind auch hier weiterführende Untersuchungen notwendig.

Das Allel T des Polymorphismus rs5995756 ist im nichtsignifikanten Trend mit einer erhöhten Aktivität des „ACC kognitiv“ in der Kontrollgruppe und dem gesamten Testkollektiv assoziiert. Der Polymorphismus liegt im Intron 3 des Gens CACNA1I (NCBI, 2020a). Dieses kodiert die porenbildende T-Typ-Kalziumkanaluntereinheit Alpha 1I, die an den Kalziumsignalen in Neuronen beteiligt sein könnte (NCBI, 2020b). Eine Assoziation des SNPs oder des Gens mit veränderten Aktivitäten im ACC ist bisher nicht bekannt. Untersuchungen des Einflusses von Mutationen im CACNA1I bzw. vom Knockout des CACNA1I zeigen Veränderungen der Schlafspindeln, die bei Schizophrenie typisch sind und mit kognitiven Defiziten im Zusammenhang stehen (Manoach et al., 2016). Eine weitere mit Schizophrenie assoziierte Kalziumkanaluntereinheit ist Alpha 1C. Varianten im Gen CACNA1C könnten zu Dysfunktionen des ACC führen (Erk et al., 2014). Aufgrund der bisherigen Forschung und der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit scheint ein Zusammenhang zwischen dem SNP rs5995756 und der Aktivität des ACC möglich. Ob dieser Zusammenhang direkt oder über CACNA1C vermittelt ist, bleibt unklar. In einer der größten genomweiten Assoziationsstudien tritt das Allel T des SNPs rs5995756 signifikant häufiger bei Schizophrenie auf (OR = 1,07) (Psychiatric Genomics Consortium, 2019). Daher wäre ein Zusammenhang zwischen dem Allel T und einer reduzierten Aktivität im ACC zu erwarten gewesen. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sprechen jedoch für einen gegenteiligen Zusammenhang. Eine mögliche Erklärung der Werte ist die in einigen Studien postulierte Hyperaktivität des ACC während kognitiven Testungen bei Schizophrenie (Adams & David, 2007). Mehr Studien beschreiben jedoch eine Hypoaktivität der Hirnregion, die die kognitiven Defizite hervorrufen könnte (Mulert et al., 2001; Callicott et al., 2003; Adams & David, 2007). Analog zu SNP rs4766428 könnten die Ergebnisse aber auch durch die unterschiedliche Aktivität der einzelnen Subregionen während Aufmerksamkeitsprozessen entstehen (Hardy et al., 2011).

Bei dem Polymorphismus rs6461049 ist das Auftreten des Allels C mit reduzierten Hirnaktivitäten im „ACC kognitiv“ in einem nichtsignifikanten Trend in der Fallgruppe assoziiert. Der SNP befindet sich im Intron 15 des Gens MAD1L1 (NCBI, 2020a). Dieses Gen kodiert das für einen Mitosekontrollpunkt wichtige *Mitotic Arrest Deficient 1-Like Protein 1* (NCBI, 2020b). MAD1L1 stellt ein Suszeptibilitätsgen für Schizophrenie in der kauasischen Population dar (Ripke et al., 2014). In einer Assoziationsstudie zeigt sich ein Zusammenhang

5 Diskussion

zwischen dem minoren Allel des SNPs rs11764590, der ebenfalls in einem Intron des MAD1L1 liegt, und einer Hypoaktivität des Striatums sowie des Frontal- und Parietalkortexes. Zudem ist das minore Allel signifikant mit einer gestörten funktionellen Konnektivität zwischen dem Striatum und präfrontalen Kortex während Aufmerksamkeitsprozessen assoziiert (Trost et al., 2016). Ein Zusammenhang zwischen den MAD1L1-Varianten und der Aktivität des ACC während Aufmerksamkeitsprozessen wäre über die veränderte funktionelle Verknüpfung der Hirnregionen denkbar. Für den SNP rs6461049 kann das PGC eine signifikante Assoziation des Allels T mit einem erhöhten Auftreten der Schizophrenie zeigen (OR = 1,08) (Psychiatric Genomics Consortium, 2019). Die vorliegende Arbeit zeigt eine Assoziation zwischen dem scheinbar protektivem Allel C und reduzierten Hirnaktivitäten im nichtsignifikanten Trend, was auf eine Hyperaktivität des ACC bei Auftreten des krankheitsbeeinflussenden Allels hindeuten könnte. Wie auch bei den anderen Polymorphismen dieser Arbeit ist unklar, über welchen Weg die Aktivitäten dieser Hirnregion mit den SNPs im Zusammenhang steht.

Der SNP rs704367 zeigt in der vorliegenden Arbeit eine Assoziation im nichtsignifikanten Trend zwischen dem Allel A und erhöhten Hirnaktivitäten des „ACC kognitiv“ in der Fallgruppe. Rs704367 ist ein SNP im Intron des Gens ATXN7 auf Chromosom 3 (NCBI, 2020a). Das kodierte Protein Ataxin 7 ist für seine pathogenetische Bedeutung bei der spinozerebellären Ataxie Typ 7 bekannt (NCBI, 2020b). Genom- und methylomweiten Assoziationsstudien zeigen ein Zusammenhang zwischen ATXN7 und Schizophrenie (Ripke et al., 2011; Kumar et al., 2015). Neben zahlreichen intronischen SNPs liegen die exonischen SNPs rs3774729 ($r^2=0,85$, $D^{\prime}=-0,94$) und rs13272 ($r^2=0,82$, $D^{\prime}=-1$) im hohen LD mit SNP rs704367 (Helmholtz Zentrum München, 2018). Zudem könnte der SNP rs704367 durch die Beeinflussung des Spleißens der mRNA, durch Veränderungen der Sekundärstruktur der DNA, durch veränderte DNA-Methylierung und eine veränderte Bindung von Transkriptionsfaktoren Einfluss auf die Genexpression haben. Eine Assoziation zwischen dem Gen und aufmerksamkeitsbedingten Hirnaktivitäten wurde bisher nicht untersucht. Die vorliegende Arbeit lässt eine solche Assoziation vermuten. Das Allel A tritt in der Untersuchung des PGC signifikant häufiger bei Erkrankten der Schizophrenie auf (OR = 1,06) (Psychiatric Genomics Consortium, 2019). Wie auch bei vorhergehenden Ergebnissen wäre eine Assoziation des Allels A mit einer reduzierten Aktivität des ACC wahrscheinlicher gewesen. Die vorliegende Arbeit gibt jedoch gegenteilige Hinweise.

In Zusammenschau der Ergebnisse zeigen neun der 11 aufgezeigten Assoziationen einen Zusammenhang zwischen dem Risikoallel für Schizophrenie und erhöhten Hirnaktivitäten im „ACC kognitiv“ bei Aufmerksamkeitsprozessen. Darunter befinden sich alle signifikanten Assoziationen. Für eine Hypoaktivität des „ACC kognitiv“ sprechen dagegen zwei aufgezeigte Assoziationen im nichtsignifikanten Trend. Die vorliegende Arbeit unterstützt somit frühere Forschungen, die eine mit Schizophrenie assoziierte Hyperaktivität des ACC postulieren

5 Diskussion

(Adams & David, 2007). Da der ACC aus verschiedenen Subregionen besteht, die sich in der neuronalen Integrität und Dichte unterscheiden (Hardy et al., 2011), könnten die einzelnen Subregionen analog zu den bisherigen Überlegungen bei Aufmerksamkeitsprozessen unterschiedlich aktiv sein. Bei Summierung der einzelnen Aktivitäten könnten emotionale Prozesse, die zur Aktivitätssteigerung einzelner Subregionen führen, die durch Aufmerksamkeit entstehende Aktivität überdecken oder verändern. Möglicherweise ist die metabolische und strukturelle Veränderung einer Region für die kognitiven Defizite bei Schizophrenie verantwortlich, auf deren Aktivität jedoch durch die Summierung keine Rückschlüsse gezogen werden können. Des Weiteren könnte die Verknüpfung der Regionen untereinander gestört sein. Daher sollten die Subregionen getrennt untersucht werden, was jedoch einer sehr hohen zeitlichen und räumlichen Auflösung bedarf, die die derzeitigen Untersuchungstechniken schwer ermöglichen. In weiterführenden Studien könnten daher vorerst der kaudale und rostrale Anteil getrennt betrachtet werden. Wie die SNPs die Aktivität im ACC beeinflussen, ist unklar. Es sind Replikationen der Daten in unabhängigen Stichproben und die Untersuchung der Einflüsse der SNPs auf die Genexpressionen notwendig.

5.1.2 Assoziation der SNPs mit Hirnstromdichten im primär auditorischen Kortex und im auditorischen Assoziationskortex

Zwei weitere für die selektive Aufmerksamkeit wichtige Hirnregionen sind der primär auditorische Kortex und der auditorische Assoziationskortex. In der vorliegenden Arbeit zeigt der SNP rs704367 eine Assoziation im nichtsignifikanten Trend zwischen der steigenden Häufigkeit des Allels A und reduzierten transformierten Stromdichtemittelwerten im primär auditorischen Kortex (BA 41) in der Kontrollgruppe. Die reduzierten transformierten Stromdichtemittelwerte sind dabei ein Maß für eine erniedrigte Aktivität im primär auditorischen Kortex. Bei SNP rs4766428 kann eine Assoziation im nichtsignifikanten Trend zwischen der steigenden Häufigkeit des Allels T und höheren Hirnaktivitäten im primär auditorischen Kortex im gesamten Testkollektiv gefunden werden. Alle anderen in der vorliegenden Arbeit getesteten SNPs zeigen nichtsignifikante Assoziationen. Signifikante Assoziationen oder Assoziationen im nichtsignifikanten Trend zwischen den minoren Allelen der getesteten SNPs und den Hirnstromdichten im auditorischen Assoziationskortex können in der vorliegenden Arbeit nicht gezeigt werden.

Der SNP rs704367, der in der vorliegenden Arbeit neben der Assoziation im nichtsignifikanten Trend zwischen der steigenden Häufigkeit des Allels A und erniedrigten Aktivität im primär auditorischen Kortex in der Kontrollgruppe eine Assoziation im nichtsignifikanten Trend zwischen dem Allel A und erhöhten Aktivitäten des „ACC kognitiv“ zeigt, wird unter 5.1.1 beschrieben. Frühere Untersuchungen zu Zusammenhängen zwischen dem Gen und aufmerksamkeitsbedingten Hirnaktivitäten liegen derzeit nicht vor. Möglicherweise kommt es

5 Diskussion

zu einer veränderten Genexpression des ATXN7 durch das Auftreten des Allels A oder durch die im LD mit dem SNP liegenden exonischen SNPs rs3774729 und rs13272 (Helmholtz Zentrum München, 2018). Durch das minore Allel im SNP rs3774729 entsteht ein Missense, bei dem das Codon für eine andere Aminosäure kodiert. Der SNP rs13272 liegt im 3'-UTR-kodierenden Bereich. Das Genprodukt Ataxin-7 könnte dadurch in der Stabilität und Funktion verändert werden. Ataxin-7 ist wichtig für die mikrotubuläre Zytoskelettstabilisation in neuronalen Zellen (Nakamura et al., 2012). Durch eine verminderte Stabilität könnte die synaptische Plastizität beeinflusst werden, deren Veränderungen sich wiederum in der Untersuchung der Hirnaktivität widerspiegeln könnten. Da das Allel A von rs704367 in den Untersuchungen des PGC signifikant häufiger bei an Schizophrenie Erkrankten auftritt (Psychiatric Genomics Consortium, 2019), könnte das Ergebnis der vorliegenden Arbeit für eine erniedrigte Aktivität des primär auditorischen Kortex bei Schizophrenie sprechen.

Der SNP rs4766428 zeigt in der vorliegenden Arbeit neben der Assoziation im nichtsignifikanten Trend zwischen dem Genotyp und der Hirnstromdichte im primär auditorischen Kortex im gesamten Testkollektiv eine signifikante Assoziation des Genotyps mit der Hirnstromdichte im „ACC kognitiv“. Er wird in 5.1.1 beschrieben. Möglicherweise moduliert der intronische SNP oder bisher unbekannte, im LD liegende SNPs die Genexpression von ATP2A2. Das verändert vorkommende Genprodukt SERCA2 könnte einen veränderten intrazellulären Kalziumspiegel bewirken und damit die synaptische Plastizität beeinflussen (Earls et al., 2012). Das Allel T von rs4766428 ist mit einem gehäuften Auftreten von Schizophrenie assoziiert (Psychiatric Genomics Consortium, 2019). Das Ergebnis der vorliegenden Arbeit könnte im Gegensatz zu dem Ergebnis von dem SNP rs704367 auf eine erhöhte Aktivität des primär auditorischen Kortex bei Schizophrenie hinweisen.

Bisher ist eine mit Aufmerksamkeitsdefiziten verbundene Aktivitätsänderung des primär auditorischen Kortexes unabhängig von Halluzinationen bei Schizophrenie nicht bekannt. Die beiden Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen einen gegenläufigen Effekt und treten nur in je einer untersuchten Probandengruppe auf. Es ist daher zu vermuten, dass diese Hirnregion trotz ihrer bekannten Modulation des akustisch evozierten Potenzials N1, das bei Schizophrenie verändert ist, einen geringen Einfluss auf die Pathogenese der Erkrankung besitzt.

Der auditorische Assoziationskortex gilt gemeinsam mit dem primär und sekundär auditorischen Kortex als der stärkste Modulator des akustisch evozierten Potenzials N1 (Gallinat et al., 2002). Während selektiven Aufmerksamkeitsprozessen werden im Gyrus temporalis superior verminderte Aktivitäten bei Erkrankten u.a. mittels MEG (Chen et al., 2019) und EEG (Gallinat et al., 2002) gemessen. Bei Aufmerksamkeitsprozessen wird zudem die zerebrale Durchblutung dieser Hirnstrukturen bei Schizophrenie vermindert gesteigert (Ganguli et al., 1997), was jedoch nicht in allen Studien gezeigt werden kann (Wang et al., 2003). Andere Studien postulieren eine gesteigerte Durchblutung des Gyrus temporalis superior während

5 Diskussion

Positivsymptomen (Zhuo et al., 2017). Ein Vergleich der Studien ist durch die Verwendung unterschiedlicher Verfahren zur Detektion von Hirnaktivitäten, die unterschiedliche neuronale Aktivitäten repräsentieren, erschwert (Gallinat et al., 2002). Ein weiterer Nachteil bisheriger Studien ist die schwierige und nur unvollständig mögliche Trennung der Signale im primär und sekundär auditorischen Kortex und auditorischen Assoziationskortex, die bei Aufmerksamkeitsprozessen in einem unterschiedlichen Maß moduliert werden. Daher ist die Aktivierung bzw. Durchblutung nur schwer einem der drei Hirnareale zuordenbar und kann durch Verrechnung mit den Signalen des benachbarten Gebietes erhöht oder erniedrigt erscheinen. Zudem könnten die aufmerksamkeitsbedingten Aktivitäten durch andere Symptome überdeckt werden. Da akustisch evozierte Potentiale die kortikale Aktivität in einer wenige Millisekunden dauernden Zeitspanne wiedergeben, sind lediglich zeitlich und örtlich hoch auflösende Methoden geeignet, die aufmerksamkeitsbedingten Aktivitäten in den Hirnarealen voneinander zu trennen. Mittels N1 LORETA versuchen wenige Studien diese Limitation zu minimieren, wobei die einzelnen Funktionseinheiten des auditorischen Kortexes exakter, jedoch nicht vollständig voneinander getrennt werden können (Gallinat et al., 2002). Die Studien zeigen eine reduzierte Aktivität des ACC, jedoch keine Aktivitätsreduktion im auditorischen Kortex (Mulert et al., 2001; Gallinat et al., 2002).

Des Weiteren wird eine Seitendifferenz der Aktivität des auditorischen Assoziationskortex bei gerichteter Aufmerksamkeit bei Schizophrenie beschrieben. Linkshirnig könnte eine dominierende reduzierte Aktivierung bei akustisch evozierten Potentialen bestehen (Heidrich & Strik, 1997). Zudem zeigen sich morphologisch seitendifferente Volumen des Gyrus temporalis superior, wobei sowohl linkshirnige (Sigmundsson et al., 2001; Narayanaswamy et al., 2015) als auch rechtshirnige Verluste beschrieben sind (Yue et al., 2016). Dragovic et al. beschreiben eine Assoziation zwischen der Dominanz der rechten Hirnhälfte, die bei an Schizophrenie Erkrankten häufiger auftritt als bei gesunden Kontrollen, mit kognitiven Defiziten (Dragovic et al., 2005). Eine Veränderung der Hirnseitendominanz und eine Hirnasymmetrie könnten somit in der Pathogenese der Schizophrenie eine Rolle spielen (Ohi et al., 2016).

Postmortem kann im auditorischen Assoziationskortex eine umfassende Störung der synaptischen Plastizität bei an Schizophrenie erkrankte Patienten gefunden werden, die einen erhöhten synaptischen Kontakt, eine erhöhte Synaptogenese, eine gestörte Apoptose und Autophagie in synaptischen Bereichen sowie eine gestörte synaptische Transmission umfasst (Barnes et al., 2011). Andere Studien beschreiben verkleinerte Pyramidenzellen (Sweet et al., 2004) und eine geringere Dichte von Dendritenfortsätzen (Sweet et al., 2009) und axonaler Endknöpfchen (Sweet et al., 2007) im auditorischen Assoziationskortex. An Schizophrenie erkrankte Patienten könnten aufgrund der strukturellen Veränderungen unfähig zu einer gesteigerten neuronalen Synchronisation in Bereichen des Temporallappens während aufmerksamkeitsverlangender auditorischer Reaktionstests sein (Gallinat et al., 2002).

5 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit kann kein signifikanter Zusammenhang sowie keine Assoziation in nichtsignifikantem Trend zwischen den Genotypen der ausgewählten SNPs und dem auditorischen Assoziationskortex gefunden werden. Möglicherweise werden die Zusammenhänge durch das gleichzeitige Betrachten beider Gehirnhemisphären oder das Überlappen der Aktivitäten aus anderen Hirnbereichen überdeckt. Es könnten SNPs existieren, die mit jeweils kleinem Effekt die Hirnaktivität verändern. Auch die Ergebnisse der Assoziation der Hirnstromdichte im primär auditorischen Kortex mit den Genotypen der ausgewählten SNPs sprechen für einen kleinen Effekt der zwei SNPs auf die Hirnaktivität. Beide Assoziationen treten lediglich im nichtsignifikanten Trend auf. Weiterhin auffällig ist, dass der SNP rs704367 die Assoziation nur in der Kontrollgruppe und der SNP rs4766428 die Assoziation nur im gesamten Testkollektiv zeigt. Möglicherweise gibt es SNPs, Genveränderungen oder Umwelteinflüsse, die die Hirnaktivität im primär auditorischen Kortex und auditorischen Assoziationskortex bei Schizophrenie in einem stärkeren Ausmaß beeinflussen als die in dieser Arbeit untersuchten Polymorphismen. Die hier dargestellten Ergebnisse geben lediglich einen Hinweis auf mögliche ätiologische Faktoren. Inwieweit die SNPs tatsächlich Einfluss auf die Aufmerksamkeitsprozesse haben und auf welche Weise die SNPs die Hirnaktivität verändern, muss durch zukünftige Studien untersucht werden.

In allen untersuchten Hirnregionen kommt es zu einer Modulation der synaptischen Plastizität bei Aufmerksamkeitsprozessen. Durch die signifikanten Assoziationen der SNPs rs4766428 und rs9636107 mit der Hirnstromdichte im „ACC kognitiv“ wäre ein Zusammenhang dieser SNPs mit den Hirnstromdichten im primär auditorischen Kortex und im auditorischen Assoziationskortex wahrscheinlich gewesen. Diese traten jedoch nur für den Polymorphismus rs4766428 im gesamten Testkollektiv im nichtsignifikanten Trend auf. Möglicherweise ist die Modulation in jeder untersuchten Hirnregion spezifisch und unterscheidet sich im Zusammenspiel einzelner beeinflussender Komponenten auf molekularbiologischer Ebene von den anderen Hirnregionen. Inwieweit diese These zutrifft, muss durch weiterführende Arbeiten gezeigt werden.

Wahrscheinlich wird die Hirnaktivität bei Schizophrenie erst durch ein Zusammenspiel vieler Polymorphismen und äußerer Einflüsse moduliert. Aufgrund der geringen Power sind in der vorliegenden Arbeit keine sicheren Aussagen möglich und die Assoziationen der SNPs mit den Hirnstromdichten als deskriptiv zu werten.

5.2 Ausblick

Möglicherweise umfasst die Erkrankung Schizophrenie verschiedene, miteinander verwandte Störungen, die durch unterschiedliche genetische Veränderungen hervorgerufen werden. Es ist daher sinnvoll, bei zukünftigen Studien auf ätiologisch homogene Patientengruppen zu achten.

5 Diskussion

Ziel der weiterführenden Untersuchung ist es, den Einfluss der Genveränderungen auf die Pathogenese zu verstehen, um eine kausale Therapie der Schizophrenie zu finden. Somit könnten Medikamente entsprechend der genetischen Basis gefunden werden, die die bisher unspezifische, nebenwirkungsreiche Therapie ersetzen könnten. Untersuchungen von krankheitsspezifischen genetischen Veränderungen könnten zudem eine zuverlässigere und frühere Diagnosestellung und gezielte präventive Maßnahmen ermöglichen.

5.3 Stärken und Limitationen der Arbeit

Anhand der in der Literatur publizierten Daten eignet sich das akustisch evozierte Potential N1 als Endophänotyp (Foxe et al., 2011) und ist ein guter Marker für selektive Aufmerksamkeitsprozesse (Gerloff, 2005). Defizite der selektiven Aufmerksamkeit gelten als eine der prominentesten kognitiven Beeinträchtigung der an Schizophrenie erkrankten Patienten und ihren Familienangehörigen (Cornblatt et al., 1997). Durch die bekannte hohe Reliabilität und Heritabilität ist eine Untersuchung auf Assoziation zwischen mit Schizophrenie assoziierten SNPs und Aufmerksamkeitsprozessen zur Erforschung der Ätiologie der Schizophrenie zielführend. Da verschiedene Hirnregionen unterschiedlichen Modulationen während Aufmerksamkeitsprozessen unterliegen, ist die einzelne Betrachtung der Aktivitäten der die Aufmerksamkeit am meisten beeinflussenden Hirnregionen notwendig. Diese Regionen beinhalten den ACC, den primär auditorischen Kortex und den auditorischen Assoziationskortex (Gallinat et al., 2002; Fan et al., 2005). Die Untersuchung auf Assoziationen der 37 mit Schizophrenie assoziierten SNPs mit dem Endophänotyp N1 LORETA scheint daher ein guter Ansatz zur Erforschung der Ätiologie der Schizophrenie zu sein. Um die kleinen Effekte der Polymorphismen im Sinne der polygenetischen, multifaktoriellen Erkrankung nicht zu überdecken, wurden lediglich Probanden kaukasischer Ethnizität in die Arbeit eingeschlossen. Hierdurch können falsch-positive Zusammenhänge durch ethnizitätstypische SNPs minimiert werden.

Die Schizophrenie gilt als eine polygenetische, multifaktorielle Erkrankung (Gottesman & Gould, 2003; Purcell et al., 2009), bei der die einzelnen genetischen Veränderungen einen kleinen Effekt auf die Pathogenese besitzen. Es ist daher eine sehr große Stichprobengröße notwendig, um einzelne, mit Schizophrenie assoziierte SNPs zu untersuchen. Die vorliegende Arbeit umfasst 93 Fall- und 289 Kontrollpersonen und besitzt daher eine geringe statistische Power. Es handelt sich um eine explorative Studie mit dem Ziel mögliche Assoziationen aufzudecken, die in unabhängigen Stichproben repliziert werden müssen. Deshalb wird in der vorliegenden Arbeit auf eine Bonferroni-Korrektur für multiples Testen verzichtet und das nominale Signifikanzniveau angewandt. Alle gezeigten signifikanten Assoziationen würden der Bonferroni-Korrektur nicht standhalten. Die Bonferroni-Korrektur ist allerdings auch sehr

5 Diskussion

konservativ, da sowohl SNPs als auch Phänotypen korrelieren können und damit nicht alle Tests komplett unabhängig sind.

Mögliche Störgrößen wurden versucht zu minimieren. Da die Ein- und Ausschlusskriterien jedoch zum Teil auf subjektiven Einschätzungen und Aussagen der Probanden beruhen, sind Effekte durch Störgrößen möglich. Zudem könnten die Ergebnisse abhängig von der Motivation der Teilnehmer, dem unterschiedlichen Ausmaß der Positivsymptomatik und Auftreten von Halluzinationen in der Fallgruppe und der Einnahme von Antipsychotika sein (Adams & David, 2007). Die Probanden der Fallgruppe werden nicht nach der Dauer der Erkrankung und dem Krankheitsverlauf unterschieden. Beide Faktoren könnten jedoch einen Einfluss auf die molekularen und strukturellen Veränderungen der Hirnregionen, unter anderem der Degeneration glutamaterger Neurone, besitzen. Dadurch könnten Zusammenhänge zwischen den Polymorphismen und der Hirnaktivitäten verdeckt werden.

Trotz der sorgfältigen Genotypisierung können Genotypisierungsfehler nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Die in der vorliegenden Arbeit untersuchte Fallgruppe ist signifikant häufiger männlich, jünger und niedriger gebildet. Alter, Geschlecht und Bildung werden als Covariablen in der logistischen Regression zur Assoziationsprüfung berücksichtigt, dennoch können Fehler durch diese Gruppeneigenschaften nicht ausgeschlossen werden. Durch das höhere Alter der Kontrollgruppe wird der Einschluss von Probanden, die zu Studienbeginn noch nicht an Schizophrenie erkrankt sind, aber im Verlauf erkranken würden, vermieden.

Derzeit ist es technisch kaum möglich die sehr kurzen und kleinen Aktivitäten der Hirnregionen exakt aufzuzeichnen und voneinander zu trennen. Es bedarf zukünftig genauere zeitlich und örtlich auflösende Verfahren. Bei LORETA verwischen einzelne Regionen und könnten möglicherweise durch multiple Dipolverfahren besser abgebildet werden (Gallinat et al., 2002). Die uneinheitliche Definition der zugehörigen BA erschwert zusätzlich die genaue Abgrenzung der Regionen. So werden zum ACC teilweise lediglich die Areale 24 und 32 (Brodmann & Garey, 2006) oder 24 und 25 (Gallinat et al., 2002) und teilweise die BA 24, 25, 32 und 33 gezählt (Vogt et al., 1995) oder in der vorliegenden Arbeit analog vorheriger Publikationen die Areale 24, 32 und 33 betrachtet. Des Weiteren sind die Funktionseinheiten des Gyrus temporalis superior, die bei Aufmerksamkeitsprozessen unterschiedlich aktiviert werden, schwer voneinander zu trennen. Möglicherweise werden die Hirnareale seitendifferent aktiviert (Heidrich & Strik, 1997) und weisen symptomassoziierte Veränderungen der Hirnasymmetrie und Hirnseitendominanz auf (Sigmundsson et al., 2001; Dragovic et al., 2005; Narayanaswamy et al., 2015; Yue et al., 2016). Eine seitendifferente Untersuchung wird in der vorliegenden Arbeit nicht vorgenommen. Möglicherweise bleiben seitendifferente Hirnaktivitäten durch die Summierung beider Seiten verdeckt.

5 Diskussion

Des Weiteren wird in der vorliegenden Arbeit nur die Aktivität der Hirnregionen bei selektiven Aufmerksamkeitsprozessen gemessen. Somit kann keine Aussage zur Ruheaktivität der Regionen und zur Aktivierung getroffen werden. Weiterführende Studien sollten eine Messung der Ruheaktivität einschließen, um die Aktivierung der Hirnareale in Bezug auf Genotypvarianten detektieren zu können.

Da die Testdurchläufe zwischen 8 und 16 Uhr stattfanden, könnten zirkadiane Effekte der Genexpression die Ergebnisse beeinflussen. Frühere Studien zeigen einen Zusammenhang zwischen zirkadianen Mechanismen und kognitiven Leistungen (Chaudhury & Colwell, 2002; Karatsoreos, 2014). Zur Untersuchung der zirkadianen Effekte könnten in zukünftigen Studien die Probanden mehrfach zu verschiedenen, definierten Tageszeiten getestet werden.

6 Literatur

Aas M, Dazzan P, Mondelli V, Melle I, Murray RM, Pariante CM (2014): A systematic review of cognitive function in first-episode psychosis, including a discussion on childhood trauma, stress, and inflammation. *Frontiers in psychiatry* 4: 182.

Abbott C, Bustillo J (2006): What have we learned from proton magnetic resonance spectroscopy about schizophrenia? A critical update. *Curr Opin Psychiatry* 19 (2): 135–139.

Abi-Dargham A, Moore H (2003): Prefrontal DA transmission at D1 receptors and the pathology of schizophrenia. *The Neuroscientist a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry* 9 (5): 404–416.

Adams R, David AS (2007): Patterns of anterior cingulate activation in schizophrenia: a selective review. *Neuropsychiatr Dis Treat* (3): 87–101.

Addington J, Saeedi H, Addington D (2005): The course of cognitive functioning in first episode psychosis: changes over time and impact on outcome. *Schizophr Res* 78 (1): 35–43.

Alfimova MV, Kondratyev NV, Tomyshev AS, Lebedeva IS, Lezheiko TV, Kaleda VG, Abramova LI, Golimbet VE (2019): Effects of a GWAS-Supported Schizophrenia Variant in the DRD2 Locus on Disease Risk, Anhedonia, and Prefrontal Cortical Thickness. *Journal of molecular neuroscience MN* 68 (4): 658–666.

Alizadeh F, Tavakkoly-Bazzaz J, Bozorgmehr A, Azarnezhad A'a, Tabrizi M, Shahsavand Ananloo E (2017): Association of transcription factor 4 (TCF4) gene mRNA level with schizophrenia, its psychopathology, intelligence and cognitive impairments. *Journal of neurogenetics* 31 (4): 344–351.

Amlie-Wolf A, Tang M, Mlynarski EE, Kuksa PP, Valladares O, Katanic Z, Tsuang D, Brown CD, Schellenberg GD, Wang L-S (2018): INFERNO: inferring the molecular mechanisms of noncoding genetic variants. *Nucleic Acids Research* 46 (17): 8740–8753.

Anokhin AP, Vedeniapin AB, Heath AC, Korzyukov O, Boutros NN (2007): Genetic and environmental influences on sensory gating of mid-latency auditory evoked responses: a twin study. *Schizophr Res* 89 (1-3): 312–319.

Baba-Aissa F, Raeymaekers L, Wuytack F, Dode L, Casteels R (1997): Distribution and isoform diversity of the organellar Ca 2+ pumps in the brain. *Mol Chem Neuropathol* 33: 199–208.

Badner JA, Gershon ES (2002): Meta-analysis of whole-genome linkage scans of bipolar disorder and schizophrenia. *Molecular Psychiatry* 7 (4): 405–411.

Barksdale KA, Lahti AC, Roberts RC (2014): Synaptic proteins in the postmortem anterior cingulate cortex in schizophrenia: relationship to treatment and treatment response. *Neuropsychopharmacology official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 39 (9): 2095–2103.

6 Literatur

Barnes MR, Huxley-Jones J, Maycox PR, Lennon M, Thornber A, Kelly F, Bates S, Taylor A, Reid J, Jones N, Schroeder J, Scorer CA, Davies C, Hagan JJ, Kew, James N C, Angelinetta C, Akbar T, Hirsch S, Mortimer AM, Barnes, Thomas R E, Belleroche J de (2011): Transcription and pathway analysis of the superior temporal cortex and anterior prefrontal cortex in schizophrenia. *Journal of neuroscience research* 89 (8): 1218–1227.

Benedeczky I, Molnár E, Somogyi P (1994): The cisternal organelle as a Ca(2+)-storing compartment associated with GABAergic synapses in the axon initial segment of hippocampal pyramidal neurones. *Experimental brain research* 101 (2): 216–230.

Benes F (2000): Emerging principles of altered neural circuitry in schizophrenia. *Brain Res Brain Res Rev* 31 (2-3): 251–269.

Bethesda MD, National Institute of Mental Health: Report of the National Report of the National Institute of Mental Health's Genetics Workgroup; 1998. <https://www.nimh.nih.gov/about/advisory-boards-and-groups/namhc/reports/genetics-and-mental-disorders-report-of-the-national-institute-of-mental-healths-genetics-workgroup.shtml>[accessed 17.02.18].

Britzolaki A, Saurine J, Flaherty E, Thelen C, Pitychoutis PM (2018): The SERCA2: A Gatekeeper of Neuronal Calcium Homeostasis in the Brain. *Cellular and molecular neurobiology* 38 (5): 981–994.

Brodmann K, Garey LJ: Localisation in the Cerebral Cortex. Springer, New York, 2006, pp. 119-124.

Brzózka MM, Radyushkin K, Wichert SP, Ehrenreich H, Rossner MJ (2010): Cognitive and Sensorimotor Gating Impairments in Transgenic Mice Overexpressing the Schizophrenia Susceptibility Gene Tcf4 in the Brain. *Biol Psychiatry* 68 (1): 33–40.

Buettner UW: Akustisch evozierte Potenziale (AEP). In: Bach, M., Stöhr, M., Stöhr-Dichgans-Buettner-Hess (eds.): *Evozierte Potenziale: SEP - VEP - AEP - EKP - MEP* ; mit 50 Tabellen. Springer Medizin, Heidelberg, 2005, S. 378-382, 504-506.

Callicott JH, Mattay VS, Verchinski BA, Marenco S, Egan MF, Weinberger DR (2003): Complexity of prefrontal cortical dysfunction in schizophrenia: more than up or down. *The American journal of psychiatry* 160 (12): 2209–2215.

Cannon TD, Bearden CE, Hollister JM, Rosso IM, Sanchez LE, Hadley T (2000): Childhood cognitive functioning in schizophrenia patients and their unaffected siblings: a prospective cohort study. *Schizophrenia bulletin* 26 (2): 379–393.

Cano A, Portillo F (2010): An emerging role for class I bHLH E2-2 proteins in EMT regulation and tumor progression. *Cell adhesion & migration* 4 (1): 56–60.

Carlsson A (2006): The neurochemical circuitry of schizophrenia. *Pharmacopsychiatry* 39 Suppl 1: S10-4.

6 Literatur

Cattane N, Minelli A, Milanesi E, Maj C, Bignotti S, Bortolomasi M, Bocchio Chiavetto L, Gennarelli M (2015): Altered gene expression in schizophrenia: findings from transcriptional signatures in fibroblasts and blood. *PLoS one* 10 (2): e0116686.

Catterall WA, Few AP (2008): Calcium channel regulation and presynaptic plasticity. *Neuron* 59 (6): 882–901.

Cederlöf M, Bergen SE, Långström N, Larsson H, Boman M, Craddock N, Östberg P, Lundström S, Sjölander A, Nordlind K, Landén M, Lichtenstein P (2015a): The association between Darier disease, bipolar disorder, and schizophrenia revisited: a population-based family study. *Bipolar disorders* 17 (3): 340–344.

Cederlöf M, Karlsson R, Larsson H, Almqvist C, Magnusson PKE, Nordlind K, Landén M, Lichtenstein P (2015b): Intellectual disability and cognitive ability in Darier disease: Swedish nation-wide study. *British Journal of Dermatology* 173 (1): 155–158.

Chang CC, Chow CC, Tellier LC, Vattikuti S, Purcell SM, Lee JJ (2015): Second-generation PLINK: rising to the challenge of larger and richer datasets. *GigaScience* 4: 7. <https://gigascience.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13742-015-0047-8>.

Chaudhury D, Colwell CS (2002): Circadian modulation of learning and memory in fear-conditioned mice. *Behav Brain Res* 133 (1): 95–108.

Chen T, Wu Q, Zhang Y, Lu T, Yue W, Zhang D (2016): Tcf4 Controls Neuronal Migration of the Cerebral Cortex through Regulation of Bmp7. *Front Mol Neurosci* 9 (23): 573.

Chen Y-H, Howell B, Edgar JC, Huang M, Kochunov P, Hunter MA, Wootton C, Lu BY, Bustillo J, Sadek JR, Miller GA, Cañive JM (2019): Associations and Heritability of Auditory Encoding, Gray Matter, and Attention in Schizophrenia. *Schizophrenia bulletin* 45 (4): 859–870.

Chou I-J, Kuo C-F, Huang Y-S, Grainge MJ, Valdes AM, See L-C, Yu K-H, Luo S-F, Huang L-S, Tseng W-Y, Zhang W, Doherty M (2017): Familial Aggregation and Heritability of Schizophrenia and Co-aggregation of Psychiatric Illnesses in Affected Families. *Schizophrenia bulletin* 43 (5): 1070–1078.

Cichon S, Freudenberg J, Propping P, Nöthen MM (2002): Variabilität im menschlichen Genom: Bedeutung für die Krankheitsforschung. *Dtsch Arztbl* 99 (46): A 3091–3101.

Clark JB (1998): N-acetyl aspartate: a marker for neuronal loss or mitochondrial dysfunction. *Dev Neurosci* (20): 271–276.

Corbetta M, Shulman GL (2002): Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nature reviews. Neuroscience* 3 (3): 201–215.

Cornblatt B, Obuchowski M, Schnur DB, O'Brien JD (1997): Attention and Clinical Symptoms in Schizophrenia. *Psychiatr Q* 68 (4): 343–359.

Cornblatt BA, Malhotra AK (2001): Impaired attention as an endophenotype for molecular genetic studies of schizophrenia. *American journal of medical genetics* 105 (1): 11–15.

6 Literatur

Coughlin JM, Tanaka T, Marsman A, Wang H, Bonekamp S, Kim PK, Higgs C, Varvaris M, Edden, R A E, Pomper M, Schretlen D, Barker PB, Sawa A (2015): Decoupling of N-acetyl-aspartate and glutamate within the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. *Current molecular medicine* 15 (2): 176–183.

Dang D, Rao R (2015): Calcium-ATPases: Gene disorders and dysregulation in cancer. *Biochim Biophys Acta* 1863: 1344–1350.

Davis J, Eyre H, Jacka FN, Dodd S, Dean O, McEwen S, Debnath M, McGrath J, Maes M, Amminger P, McGorry PD, Pantelis C, Berk M (2016): A review of vulnerability and risks for schizophrenia: Beyond the two hit hypothesis. *Neurosci Biobehav Rev* 65: 185–194.

Degenhardt F, Heinemann B, Strohmaier J, Pfohl MA, Giegling I, Hofmann A, Ludwig KU, Witt SH, Ludwig M, Forstner AJ, Albus M, Schwab SG, Borrman-Hassenbach M, Lennertz L, Wagner M, Hoffmann P, Rujescu D, Maier W, Cichon S, Rietschel M, Nöthen MM (2016): Identification of rare variants in KCTD13 at the schizophrenia risk locus 16p11.2. *Psychiatric genetics* 26 (6): 293–296.

Devinsky O, Morrell MJ, Vogt BA (1995): Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain a journal of neurology* 118 (Pt 1): 279–306.

Di Forti M, Morgan C, Dazzan P, Pariante C, Mondelli V, Marques TR, Handley R, Luzi S, Russo M, Paparelli A, Butt A, Stilo SA, Wiffen B, Powell J, Murray RM (2009): High-potency cannabis and the risk of psychosis. *British Journal of Psychiatry* 195 (06): 488–491.

Dodiuk-Gad R, Lerner M, Breznitz Z, Cohen-Barak E, Ziv M, Shani-Adir A, Amichai B, Zlotogorski A, Shalev S, Rozenman D (2014): Learning disabilities in Darier's disease patients. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology JEADV* 28 (3): 314–319.

Dragovic M, Hammond G, Badcock JC, Jablensky A (2005): Laterality phenotypes in patients with schizophrenia, their siblings and controls: associations with clinical and cognitive variables. *The British journal of psychiatry the journal of mental science* 187: 221–228.

Earls LR, Fricke RG, Yu J, Berry RB, Baldwin LT, Zakharenko SS (2012): Age-Dependent MicroRNA Control of Synaptic Plasticity in 22q11 Deletion Syndrome and Schizophrenia. *J Neurosci* 32 (41): 14132–14144.

Erk S, Meyer-Lindenberg A, Linden DEJ, Lancaster T, Mohnke S, Grimm O, Degenhardt F, Holmans P, Pocklington A, Schmierer P, Haddad L, Mühleisen TW, Mattheisen M, Witt SH, Romanczuk-Seiferth N, Tost H, Schott BH, Cichon S, Nöthen MM, Rietschel M, Heinz A, Walter H (2014): Replication of brain function effects of a genome-wide supported psychiatric risk variant in the CACNA1C gene and new multi-locus effects. *NeuroImage* 94: 147–154.

Etkin A, Egner T, Kalisch R (2011): Emotional processing in anterior cingulate and medial prefrontal cortex. *Trends Cogn Sci* 15 (2): 85–93.

6 Literatur

Fabbri C, Serretti A (2017): Role of 108 schizophrenia-associated loci in modulating psychopathological dimensions in schizophrenia and bipolar disorder. *Am J Med Genet* 174 (7): 757–764.

Falkai P, American Psychiatric Association: *Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen: DSM-5*. Hogrefe, Göttingen [u.a.], 2015, S. 133-135.

Fan J, McCandliss BD, Fossella J, Flombaum JI, Posner MI (2005): The activation of attentional networks. *NeuroImage* 26 (2): 471–479.

Fénelon K, Xu B, Lai CS, Mukai J, Markx S, Stark KL, Hsu P-K, Gan W-B, Fischbach GD, MacDermott AB, Karayiorgou M, Gogos JA (2013): The Pattern of Cortical Dysfunction in a Mouse Model of a Schizophrenia-Related Microdeletion. *J Neurosci* 33 (37): 14825–14839.

Ford JM, Mathalon DH, Kalba S, Marsh L, Pfefferbaum A (2001): N1 and P300 abnormalities in patients with schizophrenia, epilepsy, and epilepsy with schizophrenialike features. *Biol Psychiatry* 49 (10): 848–860.

Foxe JJ, Yeap S, Snyder AC, Kelly SP, Thakore JH, Molholm S (2011): The N1 auditory evoked potential component as an endophenotype for schizophrenia: high-density electrical mapping in clinically unaffected first-degree relatives, first-episode, and chronic schizophrenia patients. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 261 (5): 331–339.

Fromer M, Roussos P, Sieberts SK, Johnson JS, Kavanagh DH, Perumal TM, Ruderfer DM, Oh EC, Topol A, Shah HR, Klei LL, Kramer R, Pinto D, Gümüş ZH, Cicek AE, Dang KK, Browne A, Lu C, Xie L, Readhead B, Stahl EA, Xiao J, Parvizi M, Hamamsy T, Fullard JF, Wang Y-C, Mahajan MC, Derry, Jonathan M J, Dudley JT, Hemby SE, Logsdon BA, Talbot K, Raj T, Bennett DA, De Jager, Philip L, Zhu J, Zhang B, Sullivan PF, Chess A, Purcell SM, Shinobu LA, Mangravite LM, Toyoshiba H, Gur RE, Hahn C-G, Lewis DA, Haroutunian V, Peters MA, Lipska BK, Buxbaum JD, Schadt EE, Hirai K, Roeder K, Brennand KJ, Katsanis N, Domenici E, Devlin B, Sklar P (2016): Gene expression elucidates functional impact of polygenic risk for schizophrenia. *Nature Neuroscience* 19 (11): 1442–1453.

Funk AJ, Haroutunian V, Meador-Woodruff JH, McCullumsmith RE (2014): Increased G protein-coupled receptor kinase (GRK) expression in the anterior cingulate cortex in schizophrenia. *Schizophr Res* 159 (1): 130–135.

Gabriel SB (2002): The Structure of Haplotype Blocks in the Human Genome. *Science* 296 (5576): 2225–2229.

Gallinat J, Mulert C, Bajbouj M, Herrmann WM, Schunter J, Senkowski D, Moukhtieva R, Kronfeldt D, Winterer G (2002): Frontal and Temporal Dysfunction of Auditory Stimulus Processing in Schizophrenia. *NeuroImage* 17 (1): 110–127.

6 Literatur

Ganguli R, Carter C, Mintun M, Brar J, Becker J, Sarma R, Nichols T, Bennington E (1997): PET brain mapping study of auditory verbal supraspan memory versus visual fixation in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 41 (1): 33–42.

Genis-Mendoza A, Gallegos-Silva I, Tovilla-Zarate CA, López-Narvaez L, González-Castro TB, Hernández-Díaz Y, López-Casamichana M, Nicolini H, Morales-Mulia S (2018): Comparative Analysis of Gene Expression Profiles Involved in Calcium Signaling Pathways Using the NLVH Animal Model of Schizophrenia. *Journal of molecular neuroscience* MN 64 (1): 111–116.

Gerloff C: Ereignis-korrelierte Potenziale (EKP). In: Bach, M., Stöhr, M., Stöhr-Dichgans-Buettner-Hess (eds.): *Evozierte Potenziale: SEP - VEP - AEP - EKP - MEP*; mit 50 Tabellen. Springer Medizin, Heidelberg, 2005, S. 378-382, 504-506.

Glahn DC, Williams JT, McKay DR, Knowles EE, Sprooten E, Mathias SR, Curran JE, Kent JW, Carless MA, Göring, Harald H H, Dyer TD, Woolsey MD, Winkler AM, Olvera RL, Kochunov P, Fox PT, Duggirala R, Almasy L, Blangero J (2015): Discovering schizophrenia endophenotypes in randomly ascertained pedigrees. *Biol Psychiatry* 77 (1): 75–83.

Goldman-Rakic PS, Castner SA, Svensson TH, Siever LJ, Williams GV (2004): Targeting the dopamine D1 receptor in schizophrenia: insights for cognitive dysfunction. *Psychopharmacology* 174 (1): 3–16.

Gottesman II, Gould TD (2003): The Endophenotype Concept in Psychiatry: Etymology and Strategic Intentions. *Am J Psychiatry* 160 (4): 636–645.

Graham DL, Durai HH, Garden JD, Cohen EL, Echevarria FD, Stanwood GD (2014): Loss of Dopamine D2 Receptors Increases Parvalbumin-Positive Interneurons in the Anterior Cingulate Cortex. *ACS Chem Neurosci* 6 (2): 297–305.

Greenwood TA, Braff DL, Light GA, Cadenhead KS, Calkins ME, Dobie DJ, Freedman R, Green MF, Gur RE, Gur RC, Mintz J, Nuechterlein KH, Olincy A, Radant AD, Seidman LJ, Siever LJ, Silverman JM, Stone WS, Swerdlow NR, Tsuang DW, Tsuang MT, Turetsky BI, Schork NJ (2007): Initial heritability analyses of endophenotypic measures for schizophrenia: the consortium on the genetics of schizophrenia. *Archives of general psychiatry* 64 (11): 1242–1250.

Grieß E, Mecklein B, Schulz K, Seransi P, Setzke E: Isolierung von DNA. In: Schrimpf, G. (ed.): *Gentechnische Methoden: Eine Sammlung von Arbeitsanleitungen für das molekularbiologische Labor*. Spektrum, Akad. Verl., Heidelberg-Berlin, 2002.

Gurung R, Prata DP (2015): What is the impact of genome-wide supported risk variants for schizophrenia and bipolar disorder on brain structure and function? A systematic review. *Psychol Med* 45 (12): 2461–2480.

6 Literatur

Haddad L, Schäfer A, Streit F, Lederbogen F, Grimm O, Wüst S, Deuschle M, Kirsch P, Tost H, Meyer-Lindenberg A (2015): Brain structure correlates of urban upbringing, an environmental risk factor for schizophrenia. *Schizophrenia bulletin* 41 (1): 115–122.

Häfner H: Das Rätsel Schizophrenie: Eine Krankheit wird entschlüsselt. Beck, München, 2005, S. 177.

Häfner H (2015): What is schizophrenia? 25 years of research into schizophrenia - the Age Beginning Course Study. *World Journal of Psychiatry* 5 (2): 167.

Hall M-H, Levy DL, Salisbury DF, Haddad S, Gallagher P, Lohan M, Cohen B, Öngür D, Smoller JW (2014): Neurophysiologic effect of GWAS derived schizophrenia and bipolar risk variants. *Am J Med Genet* 165 (1): 9–18.

Hallak JEC, Paula ALD, Chaves C, Bressan RA, Machado-de-Sousa JP (2015): An Overview on the Search for Schizophrenia Biomarkers. *CNS & neurological disorders drug targets* 14 (8): 996–1000.

Hämäläinen MS, Ilmoniemi RJ (1994): Interpreting magnetic fields of the brain: minimum norm estimates. *Medical & biological engineering & computing* 32 (1): 35–42.

Hardy CJ, Tal A, Babb JS, Perry NN, Messinger JW, Antonius D, Malaspina D, Gonon O (2011): Multivoxel proton MR spectroscopy used to distinguish anterior cingulate metabolic abnormalities in patients with schizophrenia. *Radiology* 261 (2): 542–550.

Heidrich A, Strik WK (1997): Auditory P300 topography and neuropsychological test performance: evidence for left hemispheric dysfunction in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 41 (3): 327–335.

Helmholtz Zentrum München: Single Nucleotide Polymorphisms Annotator: Linkage Disequilibrium; 2018. http://snipa.helmholtz-muenchen.de/snipa/?task=proxy_search[accessed 01.08.19].

Henthorn P, Kiledjian M, Kadesch T (1990): Two distinct transcription factors that bind the immunoglobulin enhancer microE5/kappa 2 motif. *Science (New York, N.Y.)* 247 (4941): 467–470.

Hilker R, Helenius D, Fagerlund B, Skytthe A, Christensen K, Werge TM, Nordentoft M, Glenthøj B (2017a): Heritability of Schizophrenia and Schizophrenia Spectrum Based on the Nationwide Danish Twin Register. *Biol Psychiatry* 83: 492–498.

Hilker R, Helenius D, Fagerlund B, Skytthe A, Christensen K, Werge TM, Nordentoft M, Glenthøj B (2017b): Is an Early Age at Illness Onset in Schizophrenia Associated With Increased Genetic Susceptibility? Analysis of Data From the Nationwide Danish Twin Register. *EBioMedicine* 18: 320–326.

Holcomb HH, Lahti AC, Medoff DR, Cullen T, Tamminga CA (2005): Effects of noncompetitive NMDA receptor blockade on anterior cingulate cerebral blood flow in

6 Literatur

volunteers with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* official publication of the American College of Neuropsychopharmacology 30 (12): 2275–2282.

Hui L, Rao W-W, Yu Q, Kou C, Wu JQ, He JC, Ye MJ, Liu JH, Xu XJ, Zheng K, Ruan LN, Liu HY, Hu WM, Shao TN, AngRabanes MB, Soares JC, Zhang XY (2015): TCF4 gene polymorphism is associated with cognition in patients with schizophrenia and healthy controls. *J Psychiatr Res* 69: 95–101.

International HapMap Consortium (2005): A haplotype map of the human genome. *Nature* 437 (7063): 1299–1320.

Janssen RJ, Mourão-Miranda J, Schnack HG (2018): Making Individual Prognoses in Psychiatry Using Neuroimaging and Machine Learning. *Biological psychiatry. Cognitive neuroscience and neuroimaging* 3 (9): 798–808.

Jessen F, Fingerhut N, Sprinkart AM, Kühn K-U, Petrovsky N, Maier W, Schild H-H, Block W, Wagner M, Träber F (2013): N-acetylaspartylglutamate (NAAG) and N-acetylaspartate (NAA) in patients with schizophrenia. *Schizophrenia bulletin* 39 (1): 197–205.

Juckel G: Serotonin und akustisch evozierte Potentiale: Auf der Suche nach einem verlässlichen Indikator für das zentrale 5-HT-System. Steinkopff, Darmstadt, 2005, S. 18-19.

Karatsoreos IN (2014): Links between Circadian Rhythms and Psychiatric Disease. *Front Behav Neurosci* 8 (Suppl. 4): 628.

Kay SR, Fiszbein A, Opler LA (1987): The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia bulletin* 13 (2): 261–276.

Keefe, Richard S E, Fenton WS (2007): How should DSM-V criteria for schizophrenia include cognitive impairment? *Schizophrenia bulletin* 33 (4): 912–920.

Kellendonk C, Simpson EH, Polan HJ, Malleret G, Vronskaya S, Winiger V, Moore H, Kandel ER (2006): Transient and Selective Overexpression of Dopamine D2 Receptors in the Striatum Causes Persistent Abnormalities in Prefrontal Cortex Functioning. *Neuron* 49 (4): 603–615.

Kipp M, Radlanski K: Neuroanatomie: Nachschlagen Lernen Verstehen. KMV, Berlin, 2017, S. 358.

Kumar G, Clark SL, McClay JL, Shabalin AA, Adkins DE, Xie L, Chan R, Nerella S, Kim Y, Sullivan PF, Hultman CM, Magnusson, Patrik K E, Aberg KA, van den Oord, Edwin J C G (2015): Refinement of schizophrenia GWAS loci using methylome-wide association data. *Human genetics* 134 (1): 77–87.

Kurian SM, Le-Niculescu H, Patel SD, Bertram D, Davis J, Dike C, Yehyawi N, Lysaker P, Dustin J, Caligiuri M, Lohr J, Lahiri DK, Nurnberger JI, Faraone SV, Geyer MA, Tsuang MT, Schork NJ, Salomon DR, Niculescu AB (2011): Identification of blood biomarkers for psychosis using convergent functional genomics. *Molecular Psychiatry* 16 (1): 37–58.

6 Literatur

Lahti AC, Holcomb HH, Weiler MA, Medoff DR, Frey KN, Hardin M, Tamminga CA (2004): Clozapine but not haloperidol Re-establishes normal task-activated rCBF patterns in schizophrenia within the anterior cingulate cortex. *Neuropsychopharmacology official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 29 (1): 171–178.

Lauronen E, Koskinen J, Veijola J, Miettunen J, Jones PB, Fenton WS, Isohanni M (2005): Recovery from schizophrenic psychoses within the northern Finland 1966 Birth Cohort. *The Journal of clinical psychiatry* 66 (3): 375–383.

Leboyer M, Leboyer M, Bellivier F, Jouvent R, Nosten-Bertrand M, Mallet J, Pauls D (1998): Psychiatric genetics: search for phenotypes. *Trends Neurosci* 21 (3): 102–105.

Lehto K, Hägg S, Lu D, Karlsson R, Pedersen NL, Mosing MA (2019): Childhood Adoption and Mental Health in Adulthood: The Role of Gene-Environment Correlations and Interactions in the UK Biobank. *Biological psychiatry*.

Leicht G, Kirsch V, Giegling I, Karch S, Hantschk I, Möller H-J, Pogarell O, Hegerl U, Rujescu D, Mulert C (2010): Reduced early auditory evoked gamma-band response in patients with schizophrenia. *Biological Psychiatry* 67 (3): 224–231.

Lennertz L, Rujescu D, Wagner M, Frommann I, Schulze-Rauschenbach S, Schuhmacher A, Landsberg MW, Franke P, Möller H-J, Wölwer W, Gaebel W, Häfner H, Maier W, Mössner R (2011): Novel Schizophrenia Risk Gene TCF4 Influences Verbal Learning and Memory Functioning in Schizophrenia Patients. *Neuropsychobiology* 63 (3): 131–136.

Li T, Li Z, Chen P, Zhao Q, Wang T, Huang K, Li J, Li Y, Liu J, Zeng Z, Feng G, He L, Shi Y (2010): Common variants in major histocompatibility complex region and TCF4 gene are significantly associated with schizophrenia in Han Chinese. *Biol Psychiatry* 68 (7): 671–673.

Lichtenstein P, Yip BH, Björk C, Pawitan Y, Cannon TD, Sullivan PF, Hultman CM (2009): Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study. *Lancet* 373 (9659): 234–239.

Light GA, Braff DL (1999): Human and animal studies of schizophrenia-related gating deficits. *Current psychiatry reports* 1 (1): 31–40.

Luck SJ, Gold JM (2008): The construct of attention in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 64 (1): 34–39.

Manoach DS, Pan JQ, Purcell SM, Stickgold R (2016): Reduced Sleep Spindles in Schizophrenia: A Treatable Endophenotype That Links Risk Genes to Impaired Cognition? *Biol Psychiatry* 80 (8): 599–608.

Marenco S, Bertolino A, Weinberger DR (2006): In vivo NMR measures of NAA and the neurobiology of schizophrenia. *Advances in experimental medicine and biology* 576: 227–40; discussion 361-3.

6 Literatur

Margulies DS, Kelly, A M Clare, Uddin LQ, Biswal BB, Castellanos FX, Milham MP (2007): Mapping the functional connectivity of anterior cingulate cortex. *NeuroImage* 37 (2): 579–588.

Maycox PR, Kelly F, Taylor A, Bates S, Reid J, Logendra R, Barnes MR, Larminie C, Jones N, Lennon M, Davies C, Hagan JJ, Scorer CA, Angelinetta C, Akbar MT, Akbar T, Hirsch S, Mortimer AM, Barnes, T R E, Belleroche J de (2009): Analysis of gene expression in two large schizophrenia cohorts identifies multiple changes associated with nerve terminal function. *Molecular Psychiatry* 14 (12): 1083–1094.

Miranda MI, González-Cedillo FJ, Díaz-Muñoz M (2011): Intracellular calcium chelation and pharmacological SERCA inhibition of Ca²⁺ pump in the insular cortex differentially affect taste aversive memory formation and retrieval. *Neurobiol Learn Mem* 96 (2): 192–198.

Mobascher A, Diaz-Lacava A, Wagner M, Gallinat J, Wienker TF, Drichel D, Becker T, Steffens M, Dahmen N, Gründer G, Thürauf N, Kiefer F, Kornhuber J, Toliat MR, Thiele H, Nürnberg P, Steinlein O, Winterer G (2016): Association of Common Polymorphisms in the Nicotinic Acetylcholine Receptor Alpha4 Subunit Gene with an Electrophysiological Endophenotype in a Large Population-Based Sample. *PloS one* 11 (4): e0152984.

Moffett JR, Namboodiri MA, Neale JH (1993): Enhanced carbodiimide fixation for immunohistochemistry: application to the comparative distributions of N-acetylaspartylglutamate and N-acetylaspartate immunoreactivities in rat brain. *The journal of histochemistry and cytochemistry official journal of the Histochemistry Society* 41 (4): 559–570.

Mössner R, Schuhmacher A, Schulze-Rauschenbach S, Kühn K-U, Rujescu D, Rietschel M, Zobel A, Franke P, Wölwer W, Gaebel W, Häfner H, Wagner M, Maier W (2008): Further evidence for a functional role of the glutamate receptor gene GRM3 in schizophrenia. *European neuropsychopharmacology the journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 18 (10): 768–772.

Mulert C, Gallinat J, Pascual-Marqui R, Dorn H, Frick K, Schlattmann P, Mientus S, Herrmann WM, Winterer G (2001): Reduced Event-Related Current Density in the Anterior Cingulate Cortex in Schizophrenia. *NeuroImage* 13 (4): 589–600.

Nakamura T, Kazuno A-a, Nakajima K, Kusumi I, Tsuboi T, Kato T (2016): Loss of function mutations in ATP2A2 and psychoses: A case report and literature survey. *Psychiatry Clin Neurosci* 70: 342–350.

Nakamura Y, Tagawa K, Oka T, Sasabe T, Ito H, Shiwaku H, La Spada, Albert R., Okazawa H (2012): Ataxin-7 associates with microtubules and stabilizes the cytoskeletal network. *Hum Mol Gen* 21 (5): 1099–1110.

6 Literatur

Narayanaswamy JC, Kalmady SV, Venkatasubramanian G, Gangadhar BN (2015): Clinical correlates of superior temporal gyrus volume abnormalities in antipsychotic-naïve schizophrenia. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences* 27 (2): e128-33.

Navarrete K, Pedroso I, Jong S de, Stefansson H, Steinberg S, Stefansson K, Ophoff RA, Schalkwyk LC, Collier DA (2013): TCF4 (e2-2; ITF2): A schizophrenia-associated gene with pleiotropic effects on human disease. *Am J Med Genet* 162 (1): 1–16.

NCBI: Database of single nucleotide polymorphisms (SNPs) and multiple small-scale variations; 2020a. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/> [accessed 17.01.20].

NCBI: Gene; 2020b. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/> [accessed 17.01.20].

Ng MYM, Levinson DF, Faraone SV, Suarez BK, DeLisi LE, Arinami T, Riley B, Paunio T, Pulver AE, Irmansyah, Holmans PA, Escamilla M, Wildenauer DB, Williams NM, Laurent C, Mowry BJ, Brzustowicz LM, Maziade M, Sklar P, Garver DL, Abecasis GR, Lerer B, Fallin MD, Gurling, H M D, Gejman PV, Lindholm E, Moises HW, Byerley W, Wijsman EM, Forabosco P, Tsuang MT, Hwu H-G, Okazaki Y, Kendler KS, Wormley B, Fanous A, Walsh D, O'Neill FA, Peltonen L, Nestadt G, Lasseter VK, Liang KY, Papadimitriou GM, Dikeos DG, Schwab SG, Owen MJ, O'Donovan MC, Norton N, Hare E, Raventos H, Nicolini H, Albus M, Maier W, Nimgaonkar VL, Terenius L, Mallet J, Jay M, Godard S, Nertney D, Alexander M, Crowe RR, Silverman JM, Bassett AS, Roy M-A, Mérette C, Pato CN, Pato MT, Roos JL, Kohn Y, Amann-Zalcenstein D, Kalsi G, McQuillin A, Curtis D, Brynjolfson J, Sigmundsson T, Petursson H, Sanders AR, Duan J, Jazin E, Myles-Worsley M, Karayiorgou M, Lewis CM (2008): Meta-analysis of 32 genome-wide linkage studies of schizophrenia. *Molecular Psychiatry* 14 (8): 774–785.

Noda T, Kawamura R, Funabashi H, Mie M, Kobatake E (2006): Transduction of NeuroD2 protein induced neural cell differentiation. *Journal of biotechnology* 126 (2): 230–236.

Ohi K, Matsuda Y, Shimada T, Yasuyama T, Oshima K, Sawai K, Kihara H, Nitta Y, Okubo H, Uehara T, Kawasaki Y (2016): Structural alterations of the superior temporal gyrus in schizophrenia: Detailed subregional differences. *European psychiatry the journal of the Association of European Psychiatrists* 35: 25–31.

Ohi K, Shimada T, Nemoto K, Kataoka Y, Yasuyama T, Kimura K, Okubo H, Uehara T, Kawasaki Y (2017): Cognitive clustering in schizophrenia patients, their first-degree relatives and healthy subjects is associated with anterior cingulate cortex volume. *NeuroImage. Clinical* 16: 248–256.

Olson JM, Asakura A, Snider L, Hawkes R, Strand A, Stoeck J, Hallahan A, Pritchard J, Tapscott SJ (2001): NeuroD2 is necessary for development and survival of central nervous system neurons. *Developmental biology* 234 (1): 174–187.

Owen MJ, Williams NM, O'Donovan MC (2004): The molecular genetics of schizophrenia: new findings promise new insights. *Molecular Psychiatry* 9 (1): 14–27.

6 Literatur

Padamsey Z, McGuinness L, Emptage NJ (2017): Inhibition of lysosomal Ca 2+ signalling disrupts dendritic spine structure and impairs wound healing in neurons. *Commun Integr Biol* 10 (5-6): e1344802.

Pascual-Marqui RD (1999): Review of Methods for Solving the EEG Inverse Problem. *Int J Bioelectromagn* (1): 75–86.

Pascual-Marqui RD, Esslen M, Kochi K, Lehmann D (2002): Functional imaging with low-resolution brain electromagnetic tomography (LORETA): a review. *Methods and findings in experimental and clinical pharmacology* 24 Suppl C: 91–95.

Pascual-Marqui RD, Michel CM, Lehmann D (1994): Low resolution electromagnetic tomography: a new method for localizing electrical activity in the brain. *Int J Psychophysiol* 18 (1): 49–65.

Plitman E, Nakajima S, La Fuente-Sandoval C de, Gerretsen P, Chakravarty MM, Kobylianskii J, Chung JK, Caravaggio F, Iwata Y, Remington G, Graff-Guerrero A (2014): Glutamate-mediated excitotoxicity in schizophrenia: a review. *European neuropsychopharmacology the journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 24 (10): 1591–1605.

Pooter RF de, Kee BL (2010): E proteins and the regulation of early lymphocyte development. *Immunological reviews* 238 (1): 93–109.

Posner MI, Petersen SE (1990): The attention system of the human brain. *Annual review of neuroscience* 13: 25–42.

Psychiatric Genomics Consortium: SCZ2: Full SNP results: MD5 Checksum: af7b9b521a196ce711d99060426fe01e; 2019. https://www.med.unc.edu/pgc/results-and-downloads/data-use-agreement-forms/SCZSNP_data_download_agreement[accessed 31.07.19].

Pugliese V, Bruni A, Carbone EA, Calabò G, Cerminara G, Sampogna G, Luciano M, Steardo L, Fiorillo A, Garcia CS, Fazio P de (2019): Maternal stress, prenatal medical illnesses and obstetric complications: Risk factors for schizophrenia spectrum disorder, bipolar disorder and major depressive disorder. *Psychiatry research* 271: 23–30.

Purcell S, Neale B, Todd-Brown K, Thomas L, Ferreira MAR, Bender D, Maller J, Sklar P, de Bakker, Paul I.W., Daly MJ, Sham PC (2007): PLINK: A Tool Set for Whole-Genome Association and Population-Based Linkage Analyses. *Am J Hum Genet* 81 (3): 559–575.

Purcell SM, Wray NR, Stone JL, Visscher PM, O'Donovan MC, Sullivan PF, Sklar P, Purcell Shaun M., Ruderfer DM, McQuillin A, Morris DW, O'Dushlaine CT, Corvin A, Holmans PA, O'Donovan MC, Macgregor S, Gurling H, Blackwood, Douglas H. R., Craddock NJ, Gill M, Hultman CM, Kirov GK, Lichtenstein P, Muir WJ, Owen MJ, Pato CN, Scolnick EM, St Clair D, Williams NM, Georgieva L, Nikolov I, Norton N, Williams H, Toncheva D, Milanova V, Thelander EF, Sullivan P, O'Dushlaine CT, Kenny E, Quinn EM, Choudhury K, Datta S, Pimm J, Thirumalai S, Puri V, Krasucki R, Lawrence J, Quested D, Bass N,

6 Literatur

Crombie C, Fraser G, Leh Kuan S, Walker N, McGhee KA, Pickard B, Malloy P, Maclean AW, van Beck M, Pato MT, Medeiros H, Middleton F, Carvalho C, Morley C, Fanous A, Conti D, Knowles JA, Paz Ferreira C, Macedo A, Helena Azevedo M, Kirby AN, Ferreira, Manuel A. R., Daly MJ, Chambert K, Kuruvilla F, Gabriel SB, Ardlie K, Moran JL (2009): Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature* 97: 12.

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

Quednow BB, Brinkmeyer J, Mobsacher A, Nothnagel M, Musso F, Grunder G, Savary N, Petrovsky N, Frommann I, Lennertz L, Spreckelmeyer KN, Wienker TF, Dahmen N, Thuerauf N, Clepce M, Kiefer F, Majic T, Mossner R, Maier W, Gallinat J, Diaz-Lacava A, Toliat MR, Thiele H, Nurnberg P, Wagner M, Winterer G (2012): Schizophrenia risk polymorphisms in the TCF4 gene interact with smoking in the modulation of auditory sensory gating. *Proc Natl Acad Sci* 109 (16): 6271–6276.

Quednow BB, Ejebe K, Wagner M, Giakoumaki SG, Bitsios P, Kumari V, Roussos P (2017): Meta-analysis on the association between genetic polymorphisms and prepulse inhibition of the acoustic startle response. *Schizophr Res*: Epub ahead of print.

R Development Core Team: R: A Language and Environment for Statistical Computing; 2011. <http://www.R-project.org> [accessed 24.01.18].

Reid MA, Salibi N, White DM, Gawne TJ, Denney TS, Lahti AC (2019): 7T Proton Magnetic Resonance Spectroscopy of the Anterior Cingulate Cortex in First-Episode Schizophrenia. *Schizophrenia bulletin* 45 (1): 180–189.

Reizis B (2010): Regulation of plasmacytoid dendritic cell development. *Current opinion in immunology* 22 (2): 206–211.

Rengarajan K, Cristol SM, Mehta M, Nickerson JM (2002): Quantifying DNA concentrations using fluorometry: a comparison of fluorophores. *Molecular vision* 8: 416–421.

Rice JP, Reich T, Bucholz KK, Neuman RJ, Fishman R, Rochberg N, Hesselbrock VM, Nurnberger JI, Schuckit MA, Begleiter H (1995): Comparison of direct interview and family history diagnoses of alcohol dependence. *Alcoholism, clinical and experimental research* 19 (4): 1018–1023.

Ridderinkhof KR, Ullsperger M, Crone EA, Nieuwenhuis S (2004): The role of the medial frontal cortex in cognitive control. *Science (New York, N.Y.)* 306 (5695): 443–447.

Rietschel M, Mattheisen M, Degenhardt F, Kahn RS, Linszen DH, van Os J, Wiersma D, Bruggeman R, Cahn W, Haan L de, Krabbendam L, Myint-Germeys I, Mühleisen TW, Kirsch P, Esslinger C, Herms S, Demontis D, Steffens M, Strohmaier J, Haenisch B, Breuer R, Czerski PM, Giegling I, Strengman E, Schmael C, Mors O, Mortensen PB, Hougaard DM, Ørntoft T, Kapelski P, Priebe L, Basmanav FB, Forstner AJ, Hoffmann P, Meier S, Nikitopoulos J, Moebus S, Alexander M, Mössner R, Wichmann H-E, Schreiber S,

Rivandeneira F, Hofman A, Uitterlinden AG, Wienker TF, Schumacher J, Hauser J, Maier W, Cantor RM, Erk S, Schulze TG, Stefansson H, Steinberg S, Gustafsson O, Sigurdsson E, Petursson H, Kong A, Stefansson K, Pietiläinen, Olli P H, Tuulio-Henriksson A, Paunio T, Lonnqvist J, Suvisaari J, Peltonen L, Ruggeri M, Tosato S, Walshe M, Murray R, Collier DA, Clair DS, Hansen T, Ingason A, Jakobsen KD, Duong L, Werge T, Melle I, Andreassen OA, Djurovic S, Bitter I, Réthelyi JM, Abramova L, Kaleda V, Golimbet V, Jönsson EG, Terenius L, Agartz I, van Winkel R, Kenis G, Hert M de, Veldink J, Wiuf C, Didriksen M, Craddock N, Owen MJ, O'Donovan MC, Børglum AD, Rujescu D, Walter H, Meyer-Lindenberg A, Nöthen MM, Ophoff RA, Cichon S (2011): Association between genetic variation in a region on chromosome 11 and schizophrenia in large samples from Europe. *Molecular Psychiatry* 17 (9): 906–917.

Ripke S, Neale BM, Corvin A, Walters, James T. R., Farh K-H, Holmans PA, Lee P, Bulik-Sullivan B, Collier DA, Huang H, Pers TH, Agartz I, Agerbo E, Albus M, Alexander M, Amin F, Bacanu SA, Begemann M, Belliveau Jr, Richard A., Bene J, Bergen SE, Bevilacqua E, Bigdeli TB, Black DW, Bruggeman R, Buccola NG, Buckner RL, Byerley W, Cahn W, Cai G, Campion D, Cantor RM, Carr VJ, Carrera N, Catts SV, Chambert KD, Chan, Raymond C. K., Chen, Ronald Y. L., Chen, Eric Y. H., Cheng W, Cheung, Eric F. C., Ann Chong S, Robert Cloninger C, Cohen D, Cohen N, Cormican P, Craddock N, Crowley JJ, Curtis D, Davidson M, Davis KL, Degenhardt F, Del Favero J, Demontis D, Dikeos D, Dinan T, Djurovic S, Donohoe G, Drapeau E, Duan J, Dudbridge F, Durmishi N, Eichhammer P, Eriksson J, Escott-Price V, Essioux L, Fanous AH, Farrell MS, Frank J, Franke L, Freedman R, Freimer NB, Friedl M, Friedman JI, Fromer M, Genovese G, Georgieva L, Giegling I, Giusti-Rodríguez P, Godard S, Goldstein JI, Golimbet V, Gopal S, Gratten J, Haan L de, Hammer C, Hamshere ML, Hansen M, Hansen T, Haroutunian V, Hartmann AM, Henskens FA, Herms S, Hirschhorn JN, Hoffmann P, Hofman A, Hollegaard MV, Hougaard DM, Ikeda M, Joa I, Julià A, Kahn RS, Kalaydjieva L, Karachanak-Yankova S, Karjalainen J, Kavanagh D, Keller MC, Kennedy JL, Khrunin A, Kim Y, Klovins J, Knowles JA, Konte B, Kucinskas V, Ausrele Kucinskiene Z, Kuzelova-Ptackova H, Kähler AK, Laurent C, Lee Chee Keong, Jimmy, Hong Lee S, Legge SE, Lerer B, Li M, Li T, Liang K-Y, Lieberman J, Limborska S, Loughland CM, Lubinski J, Lönnqvist J, Macek Jr M, Magnusson, Patrik K. E., Maher BS, Maier W, Mallet J, Marsal S, Mattheisen M, Mattingsdal M, McCarley RW, McDonald C, McIntosh AM, Meier S, Meijer CJ, Melega B, Melle I, Mesholam-Gately RI, Metspalu A, Michie PT, Milani L, Milanova V, Mokrab Y, Morris DW, Mors O, Murphy KC, Murray RM, Myin-Germeys I, Müller-Myhsok B, Nelis M, Nenadic I, Nertney DA, Nestadt G, Nicodemus KK, Nikitina-Zake L, Nisenbaum L, Nordin A, O'Callaghan E, O'Dushlaine C, O'Neill FA, Oh S-Y, Olincy A, Olsen L, van Os J, Endophenotypes International Consortium, Psychosis, Pantelis

C, Papadimitriou GN, Papiol S, Parkhomenko E, Pato MT, Paunio T, Pejovic-Milovancevic M, Perkins DO, Pietiläinen O, Pimm J, Pocklington AJ, Powell J, Price A, Pulver AE, Purcell SM, Quested D, Rasmussen HB, Reichenberg A, Reimers MA, Richards AL, Roffman JL, Roussos P, Ruderfer DM, Salomaa V, Sanders AR, Schall U, Schubert CR, Schulze TG, Schwab SG, Scolnick EM, Scott RJ, Seidman LJ, Shi J, Sigurdsson E, Silagadze T, Silverman JM, Sim K, Slominsky P, Smoller JW, So H-C, Spencer CA, Stahl EA, Stefansson H, Steinberg S, Stogmann E, Straub RE, Strengman E, Strohmaier J, Scott Stroup T, Subramaniam M, Suvisaari J, Svrakic DM, Szatkiewicz JP, Söderman E, Thirumalai S, Toncheva D, Tosato S, Veijola J, Waddington J, Walsh D, Wang D, Wang Q, Webb BT, Weiser M, Wildenauer DB, Williams NM, Williams S, Witt SH, Wolen AR, Wong, Emily H. M., Wormley BK, Simon Xi H, Zai CC, Zheng X, Zimprich F, Wray NR, Stefansson K, Visscher PM, Trust Case-Control Consortium, Wellcome, Adolfsson R, Andreassen OA, Blackwood, Douglas H. R., Bramon E, Buxbaum JD, Børglum AD, Cichon S, Darvasi A, Domenici E, Ehrenreich H, Esko T, Gejman PV, Gill M, Gurling H, Hultman CM, Iwata N, Jablensky AV, Jönsson EG, Kendler KS, Kirov G, Knight J, Lencz T, Levinson DF, Li QS, Liu J, Malhotra AK, McCarroll SA, McQuillin A, Moran JL, Mortensen PB, Mowry BJ, Nöthen MM, Ophoff RA, Owen MJ, Palotie A, Pato CN, Petryshen TL, Posthuma D, Rietschel M, Riley BP, Rujescu D, Sham PC, Sklar P, St Clair D, Weinberger DR, Wendland JR, Werge T, Daly MJ, Sullivan PF, O'Donovan MC (2014): Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature* 511 (7510): 421–427.

Ripke S, Sanders AR, Kendler KS, Levinson DF, Sklar P, Holmans PA, Lin D-Y, Duan J, Ophoff RA, Andreassen OA, Scolnick E, Cichon S, St. Clair D, Corvin A, Gurling H, Werge T, Rujescu D, Blackwood, Douglas H R, Pato CN, Malhotra AK, Purcell S, Dudbridge F, Neale BM, Rossin L, Visscher PM, Posthuma D, Ruderfer DM, Fanous A, Stefansson H, Steinberg S, Mowry BJ, Golimbet V, Hert M de, Jönsson EG, Bitter I, Pietiläinen, Olli P H, Collier DA, Tosato S, Agartz I, Albus M, Alexander M, Amdur RL, Amin F, Bass N, Bergen SE, Black DW, Børglum AD, Brown MA, Bruggeman R, Buccola NG, Byerley WF, Cahn W, Cantor RM, Carr VJ, Catts SV, Choudhury K, Cloninger CR, Cormican P, Craddock N, Danoy PA, Datta S, Haan L de, Demontis D, Dikeos D, Djurovic S, Donnelly P, Donohoe G, Duong L, Dwyer S, Fink-Jensen A, Freedman R, Freimer NB, Friedl M, Georgieva L, Giegling I, Gill M, Glenthøj B, Godard S, Hamshere M, Hansen M, Hansen T, Hartmann AM, Henskens FA, Hougaard DM, Hultman CM, Ingason A, Jablensky AV, Jakobsen KD, Jay M, Jürgens G, Kahn RS, Keller MC, Kenis G, Kenny E, Kim Y, Kirov GK, Konnerth H, Konte B, Krabbendam L, Krasucki R, Lasseter VK, Laurent C, Lawrence J, Lencz T, Lerer FB, Liang K-Y, Lichtenstein P, Lieberman JA, Linszen DH, Lönnqvist J, Loughland CM, Maclean AW, Maher BS, Maier W, Mallet J, Malloy P,

6 Literatur

Mattheisen M, Mattingsdal M, McGhee KA, McGrath JJ, McIntosh A, McLean DE, McQuillin A, Melle I, Michie PT, Milanova V, Morris DW, Mors O, Mortensen PB, Moskvina V, Muglia P, Myin-Germeys I, Nertney DA, Nestadt G, Nielsen J, Nikolov I, Nordentoft M, Norton N, Nöthen MM, O'Dushlaine CT, Olincy A, Olsen L, O'Neill FA, Ørnstoft TF, Owen MJ, Pantelis C, Papadimitriou G, Pato MT, Peltonen L, Petursson H, Pickard B, Pimm J, Pulver AE, Puri V, Quested D, Quinn EM, Rasmussen HB, Réthelyi JM, Ribble R, Rietschel M, Riley BP, Ruggeri M, Schall U, Schulze TG, Schwab SG, Scott RJ, Shi J, Sigurdsson E, Silverman JM, Spencer, Chris C A, Stefansson K, Strange A, Strengman E, Stroup TS, Suvisaari J, Terenius L, Thirumalai S, Thygesen JH, Timm S, Toncheva D, van den Oord, Edwin, van Os J, van Winkel R, Veldink J, Walsh D, Wang AG, Wiersma D, Wildenauer DB, Williams HJ, Williams NM, Wormley B, Zammit S, Sullivan PF, O'Donovan MC, Daly MJ, Gejman PV (2011): Genome-wide association study identifies five new schizophrenia loci. *Nature Genetics* 43 (10): 969–976.

Roberts RC, Barksdale KA, Roche JK, Lahti AC (2015): Decreased synaptic and mitochondrial density in the postmortem anterior cingulate cortex in schizophrenia. *Schizophr Res* 168 (1-2): 543–553.

Rosburg T, Boutros NN, Ford JM (2008): Reduced auditory evoked potential component N100 in schizophrenia — A critical review. *Psychiatry research* 161 (3): 259–274.

Roth TL, Sweatt JD (2008): Rhythms of memory. *Nature neuroscience* 11 (9): 993–994.

Rowland LM, Bustillo JR, Mullins PG, Jung RE, Lenroot R, Landgraf E, Barrow R, Yeo R, Lauriello J, Brooks WM (2005): Effects of ketamine on anterior cingulate glutamate metabolism in healthy humans: a 4-T proton MRS study. *The American journal of psychiatry* 162 (2): 394–396.

Saha S, Chant D, Welham J, McGrath J (2005): A Systematic Review of the Prevalence of Schizophrenia. *PLoS Medicine* 2 (5): e141.

Salisbury DF, Collins KC, McCarley RW (2010): Reductions in the N1 and P2 Auditory Event-Related Potentials in First-Hospitalized and Chronic Schizophrenia. *Schizophrenia bulletin* 36 (5): 991–1000.

Sass H: Diagnostische Kriterien des diagnostischen und statistischen Manuals psychischer Störungen DSM-IV-TR. Hogrefe, Göttingen, 2003, S. 137-148.

Schaaf CP, Zschocke J: Basiswissen Humangenetik. Springer, Berlin, 2013, S. 207-209.

Sepp M, Kannike K, Eesmaa A, Urb M, Timmusk T (2011): Functional diversity of human basic helix-loop-helix transcription factor TCF4 isoforms generated by alternative 5' exon usage and splicing. *PloS one* 6 (7): e22138.

Sigmundsson T, Suckling J, Maier M, Williams S, Bullmore E, Greenwood K, Fukuda R, Ron M, Toone B (2001): Structural abnormalities in frontal, temporal, and limbic regions and

interconnecting white matter tracts in schizophrenic patients with prominent negative symptoms. *The American journal of psychiatry* 158 (2): 234–243.

Song J, Han D, Kim S, Hong J, Min KJ, Cheong J, Kim B (2015): Differences in gray matter volume corresponding to delusion and hallucination in patients with schizophrenia compared with patients who have bipolar disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat* 11: 1211–1219.

Steen RG, Mull C, McClure R, Hamer RM, Lieberman JA (2006): Brain volume in first-episode schizophrenia: systematic review and meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *The British journal of psychiatry the journal of mental science* 188: 510–518.

Stefansson H, Ophoff RA, Steinberg S, Andreassen OA, Cichon S, Rujescu D, Werge T, Pietiläinen, Olli P H, Mors O, Mortensen PB, Sigurdsson E, Gustafsson O, Nyegaard M, Tuulio-Henriksson A, Ingason A, Hansen T, Suvisaari J, Lonnqvist J, Paunio T, Børglum AD, Hartmann A, Fink-Jensen A, Nordentoft M, Hougaard D, Norgaard-Pedersen B, Böttcher Y, Olesen J, Breuer R, Möller H-J, Giegling I, Rasmussen HB, Timm S, Mattheisen M, Bitter I, Réthelyi JM, Magnusdottir BB, Sigmundsson T, Olason P, Masson G, Gulcher JR, Haraldsson M, Fossdal R, Thorgeirsson TE, Thorsteinsdottir U, Ruggeri M, Tosato S, Franke B, Strengman E, Kiemeney LA, Melle I, Djurovic S, Abramova L, Kaleda V, Sanjuan J, Frutos R de, Bramon E, Vassos E, Fraser G, Ettinger U, Picchioni M, Walker N, Toulopoulou T, Need AC, Ge D, Yoon JL, Shianna KV, Freimer NB, Cantor RM, Murray R, Kong A, Golimbet V, Carracedo A, Arango C, Costas J, Jönsson EG, Terenius L, Agartz I, Petursson H, Nöthen MM, Rietschel M, Matthews PM, Muglia P, Peltonen L, St Clair D, Goldstein DB, Stefansson K, Collier DA (2009): Common variants conferring risk of schizophrenia. *Nature* 460 (7256): 744–747.

Steinberg S, Jong S de, Andreassen OA, Werge T, Børglum AD, Mors O, Mortensen PB, Gustafsson O, Costas J, Pietiläinen, Olli P. H., Demontis D, Papiol S, Huttenlocher J, Mattheisen M, Breuer R, Vassos E, Giegling I, Fraser G, Walker N, Tuulio-Henriksson A, Suvisaari J, Lönnqvist J, Paunio T, Agartz I, Melle I, Djurovic S, Strengman E, Jürgens G, Glenthøj B, Terenius L, Hougaard DM, Ørntoft T, Wiuf C, Didriksen M, Hollegaard MV, 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, Kiemeney LA, Veldink J, van den Berg, Leonard, Ingason A, Muglia P, Murray R, Nöthen MM, Sigurdsson E, Petursson H, Thorsteinsdottir U, Kong A, Rubino IA, Hert M de, Réthelyi JM, Bitter I, Jönsson EG, Golimbet V, Carracedo A, Ehrenreich H, Craddock N, Owen MJ, O'Donovan MC, Ruggeri M, Tosato S, Peltonen L, Ophoff RA, Collier DA, St Clair D, Rietschel M, Cichon S, Stefansson H, Rujescu D, Stefansson K (2011): Common variants at VRK2 and TCF4 conferring risk of schizophrenia. *Hum Mol Gen* 20 (20): 4076–4081.

6 Literatur

Sullivan PF, Kendler KS, Neale MC (2003): Schizophrenia as a Complex Trait: evidence from a meta-analysis of twin studies. *Archives of General Psychiatry* 60 (12): 1187.

Sweet RA, Bergen SE, Sun Z, Marcisin MJ, Sampson AR, Lewis DA (2007): Anatomical evidence of impaired feedforward auditory processing in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 61 (7): 854–864.

Sweet RA, Bergen SE, Sun Z, Sampson AR, Pierri JN, Lewis DA (2004): Pyramidal cell size reduction in schizophrenia: evidence for involvement of auditory feedforward circuits. *Biol Psychiatry* 55 (12): 1128–1137.

Sweet RA, Hentleff RA, Zhang W, Sampson AR, Lewis DA (2009): Reduced dendritic spine density in auditory cortex of subjects with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* official publication of the American College of Neuropsychopharmacology 34 (2): 374–389.

Szatkiewicz JP, O'Dushlaine C, Chen G, Chambert K, Moran JL, Neale BM, Fromer M, Ruderfer D, Akterin S, Bergen SE, Kähler A, Magnusson, P K E, Kim Y, Crowley JJ, Rees E, Kirov G, O'Donovan MC, Owen MJ, Walters J, Scolnick E, Sklar P, Purcell S, Hultman CM, McCarroll SA, Sullivan PF (2014): Copy number variation in schizophrenia in Sweden. *Molecular Psychiatry* 19 (7): 762–773.

Tamminga CA, Medoff DR (2002): Studies in schizophrenia: pathophysiology and treatment. *Dialogues in clinical neuroscience* 4 (4): 432–437.

Thara R (2004): Twenty-Year Course of Schizophrenia: The Madras Longitudinal Study. *The Canadian Journal of Psychiatry* 49 (8): 564–569.

Tosato S, Bellani M, Bonetto C, Ruggeri M, Perlini C, Lasalvia A, Marinelli V, Rambaldelli G, Cristofalo D, Bertani M, Zanoni M, Lazzarotto L, Cerini R, Pozzi Mucelli R, Tansella M, Dazzan P, Di Forti M, Murray RM, Collier DA, Brambilla P (2012): Is neuregulin 1 involved in determining cerebral volumes in schizophrenia? Preliminary results showing a decrease in superior temporal gyrus volume. *Neuropsychobiology* 65 (3): 119–125.

Towle VL, Bolaños J, Suarez D, Tan K, Grzeszczuk R, Levin DN, Cakmur R, Frank SA, Spire JP (1993): The spatial location of EEG electrodes: locating the best-fitting sphere relative to cortical anatomy. *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 86 (1): 1–6.

Trost S, Diekhof EK, Mohr H, Vieker H, Krämer B, Wolf C, Keil M, Dechent P, Binder EB, Gruber O (2016): Investigating the Impact of a Genome-Wide Supported Bipolar Risk Variant of MAD1L1 on the Human Reward System. *Neuropsychopharmacology* 41: 2679–2687.

Tyszkiewicz JP, Gu Z, Wang X, Cai X, Yan Z (2004): Group II metabotropic glutamate receptors enhance NMDA receptor currents via a protein kinase C-dependent mechanism in pyramidal neurones of rat prefrontal cortex. *J Psychol* 554 (Pt 3): 765–777.

6 Literatur

Umeda-Yano S, Hashimoto R, Yamamori H, Weickert CS, Yasuda Y, Ohi K, Fujimoto M, Ito A, Takeda M (2014): Expression analysis of the genes identified in GWAS of the postmortem brain tissues from patients with schizophrenia. *Neurosci Lett* 568: 12–16.

van der Werf, Hanssen M, Köhler S, Verkaaik M, Verhey FR, van Winkel R, van Os J, Allardyce J (2014): Systematic review and collaborative recalculation of 133 693 incident cases of schizophrenia. *Psychol Med* 44 (01): 9–16.

van Rheenen TE, Cropley V, Zalesky A, Bousman C, Wells R, Bruggemann J, Sundram S, Weinberg D, Lenroot RK, Pereira A, Shannon Weickert C, Weickert TW, Pantelis C (2017): Widespread Volumetric Reductions in Schizophrenia and Schizoaffective Patients Displaying Compromised Cognitive Abilities. *Schizophrenia bulletin*: Epub ahead of print.

Vassena E, Holroyd CB, Alexander WH (2017): Computational Models of Anterior Cingulate Cortex: At the Crossroads between Prediction and Effort. *Front Neurosci* 11: 716.

Vassos E, Agerbo E, Mors O, Pedersen CB (2016): Urban–rural differences in incidence rates of psychiatric disorders in Denmark. *British Journal of Psychiatry* 208 (05): 435–440.

Vink M, Leeuw M de, Luykx JJ, van Eijk, Kristel R, van den Munkhof, Hanna E, van Buuren M, Kahn RS (2016): DRD2 Schizophrenia-Risk Allele Is Associated With Impaired Striatal Functioning in Unaffected Siblings of Schizophrenia Patients. *Schizophrenia bulletin* 42 (3): 843–850.

Vogt BA, Nimchinsky EA, Vogt LJ, Hof PR (1995): Human cingulate cortex: surface features, flat maps, and cytoarchitecture. *The Journal of comparative neurology* 359 (3): 490–506.

Wang CS-M, Yang Y-K, Chen M, Chiu N-T, Yeh T-L, Lee I-H (2003): Negative symptoms and regional cerebral blood flow in patients with schizophrenia: a single photon emission computed tomography study. *The Kaohsiung journal of medical sciences* 19 (9): 464–469.

Wang D, Zhou Y, Zhuo C, Qin W, Zhu J, Liu H, Xu L, Yu C (2015): Altered functional connectivity of the cingulate subregions in schizophrenia. *Translational Psychiatry* 5: e575.

Weinstein JJ, Chohan MO, Slifstein M, Kegeles LS, Moore H, Abi-Dargham A (2017): Pathway-Specific Dopamine Abnormalities in Schizophrenia. *Biol Psychiatry* 81 (1): 31–42.

WHO: The Global Burden of Disease: 2004 Update. World Health Organization, Geneva, 2008, pp. 46, 62, 85.

Wirgenes KV, Sønderby IE, Haukvik UK, Mattingdal M, Tesli M, Athanasiu L, Sundet K, Røssberg JI, Dale AM, Brown AA, Agartz I, Melle I, Djurovic S, Andreassen OA (2012): TCF4 sequence variants and mRNA levels are associated with neurodevelopmental characteristics in psychotic disorders. *Translational Psychiatry* 2 (5): e112.

Wittchen H-U, Zaudig M, Fydrich T: SKID. Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV. Achse I und II. Handanweisung. Hogrefe, Göttingen, 1997.

6 Literatur

Wu J, Huang K-P, Huang FL (2003): Participation of NMDA-mediated phosphorylation and oxidation of neurogranin in the regulation of Ca²⁺- and Ca²⁺/calmodulin-dependent neuronal signaling in the hippocampus. *Journal of neurochemistry* 86 (6): 1524–1533.

Wu S, Fagan RR, Uttamapinant C, Lifshitz LM, Fogarty KE, Ting AY, Melikian HE (2017): The Dopamine Transporter Recycles via a Retromer-Dependent Postendocytic Mechanism: Tracking Studies Using a Novel Fluorophore-Coupling Approach. *The Journal of Neuroscience* 37 (39): 9438–9452.

Wuytack F, Raeymaekers L, Missiaen L (2002): Molecular physiology of the SERCA and SPCA pumps. *Cell calcium* 32 (5-6): 279–305.

Yoon YB, Yun J-Y, Jung WH, Cho, Kang Ik K, Kim SN, Lee TY, Park HY, Kwon JS (2015): Altered Fronto-Temporal Functional Connectivity in Individuals at Ultra-High-Risk of Developing Psychosis. *PloS one* 10 (8): e0135347.

Yu YW, Tsai SJ, Yang KH, Lin CH, Chen MC, Hong CJ (2001): Evidence for an association between polymorphism in the serotonin-2A receptor variant (102T/C) and increment of N100 amplitude in schizophrenics treated with clozapine. *Neuropsychobiology* 43 (2): 79–82.

Yue Y, Kong L, Wang J, Li C, Tan L, Su H, Xu Y (2016): Regional Abnormality of Grey Matter in Schizophrenia: Effect from the Illness or Treatment? *PloS one* 11 (1): e0147204.

Zhang J-P, Robinson DG, Gallego JA, John M, Yu J, Addington J, Tohen M, Kane JM, Malhotra AK, Lencz T (2015): Association of a Schizophrenia Risk Variant at the DRD2 Locus With Antipsychotic Treatment Response in First-Episode Psychosis. *Schizophrenia bulletin* 41 (6): 1248–1255.

Zhang X, Zhang Y, Liao J, Jiang S, Yan J, Yue W, Zhang D, Yan H (2018): Progressive Grey Matter Volume Changes in Patients with Schizophrenia over 6 Weeks of Antipsychotic Treatment and Their Relationship to Clinical Improvement. *Neuroscience bulletin* 34 (5): 816–826.

Zhu B, Zhao L, Luo D, Xu D, Tan T, Dong Z, Tang Y, Min Z, Deng X, Sun F, Yan Z, Chen G (2018): Furin promotes dendritic morphogenesis and learning and memory in transgenic mice. *Cellular and molecular life sciences CMLS: Epub ahead of print*.

Zhu X, Gu H, Liu Z, Xu Z, Chen X, Sun X, Zhai J, Zhang Q, Chen M, Wang K, Deng X, Ji F, Liu C, Li J, Dong Q, Chen C (2012): Associations between TCF4 Gene Polymorphism and Cognitive Functions in Schizophrenia Patients and Healthy Controls. *Neuropsychopharmacology* 38 (4): 683–689.

Zhuo C, Zhu J, Qin W, Qu H, Ma X, Yu C (2017): Cerebral blood flow alterations specific to auditory verbal hallucinations in schizophrenia. *British Journal of Psychiatry* 210 (03): 209–215.

6 Literatur

Zschocke S, Hansen H-C: Klinische Elektroenzephalographie. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 2012, S. 4, 8f.

Als Hilfsmittel zur Erstellung des Abstracts wurde der Translator <https://www.deepl.com/translator> verwendet [accessed 26.05.21].

7 Anlagen

Tab. 8: Genotypverteilung der nichtsignifikanten SNPs der Stichprobe I

SNP	Allele		Genotypverteilung		
	A1	A2	Fallgruppe	Kontrollgruppe	Gesamtkollektiv
			A1A1 A1A2 A2A2 (pHWE)		
rs10764493	A	G	779 158 6 (0,6902)	2197 496 40 (0,0536)	2976 654 46 (0,1471)
rs10838601	C	G	416 429 94 (0,3007)	1254 1193 279 (0,8606)	1670 1622 373 (0,4966)
rs11223651	C	T	605 301 41 (0,6159)	1582 911 154 (0,1387)	2187 1212 195 (0,1122)
rs1157931	A	G	266 437 239 (0,0313)	711 1234 633 (0,0333)	977 1671 872 (0,0033)
rs11682175	T	C	238 462 246 (0,4749)	753 1339 561 (0,4585)	991 1801 807 (0,8673)
rs11687313	G	A	718 210 17 (0,6658)	2105 567 42 (0,5852)	2823 777 59 (0,4888)
rs11717383	T	G	243 478 223 (0,7447)	745 1380 603 (0,4657)	988 1858 826 (0,4085)
rs11857340	T	C	388 433 126 (0,7784)	1097 1185 367 (0,1011)	1485 1618 493 (0,1206)
rs11874716	T	G	357 451 126 (0,4033)	937 1296 482 (0,3637)	1747 1294 608 (0,6555)
rs1198588	T	A	605 285 51 (0,0279)	1662 934 136 (0,7387)	2267 1219 187 (0,1736)
rs1233578	A	G	775 156 12 (0,1876)	2069 609 53 (0,3123)	2844 765 65 (0,1054)
rs12532143	T	C	412 431 96 (0,3031)	1181 1208 295 (0,6336)	1593 1639 391 (0,3317)
rs12704290	G	A	756 183 7 (0,2996)	2071 596 40 (0,7917)	2827 779 47 (0,4788)
rs12887734	G	T	452 381 84 (0,7535)	1371 1059 248 (0,0390)	1823 1440 332 (0,0531)
rs17504622	C	T	885 55 1 (0,5829)	2551 178 5 (0,2528)	3436 233 6 (0,2300)
rs17512480	T	A	870 70 2 (0,6505)	2548 157 1 (0,7291)	3418 227 3 (1,0000)
rs2414718	A	G	329 460 156 (0,8402)	963 1236 453 (0,0983)	1292 1696 609 (0,2005)
rs2514218	C	T	407 428 109 (0,8850)	1099 1193 356 (0,2550)	1506 1621 465 (0,3820)
rs2910032	T	C	259 472 214 (1,0000)	733 1344 578 (0,4360)	992 1816 792 (0,4827)
rs4129585	C	A	260 501 177 (0,0212)	879 1325 523 (0,5590)	1139 1826 700 (0,5243)
rs4298967	G	A	403 426 113 (1,0000)	1225 1210 300 (0,9656)	1628 1636 413 (0,9410)
rs4702	A	G	276 459 208 (0,5130)	866 1275 494 (0,5248)	1142 1734 702 (0,3420)
rs4766428	C	T	244 495 205 (0,1337)	766 1319 561 (0,9066)	1010 1814 766 (0,3655)
rs4788190	A	G	232 473 239 (1,0000)	761 1313 632 (0,1541)	993 1786 871 (0,2202)
rs5011218	A	C	789 145 0 (0,0046)	2174 499 6 (4,92x10^-6)	2963 644 6 (4,63x10^-8)
rs55661361	G	A	454 406 88 (0,8788)	1185 1146 314 (0,1501)	1639 1552 402 (0,2406)
rs5995756	C	T	289 460 198 (0,5552)	843 1284 523 (0,4077)	1132 1744 721 (0,2950)
rs61937595	C	T	802 130 14 (0,0043)	2233 384 36 (0,0002)	3035 514 50 (3,1x10^-6)
rs6461049	T	C	343 451 148 (1,0000)	953 1293 436 (0,9680)	1296 1744 584 (0,9724)
rs6550435	T	G	350 449 146 (0,9456)	1054 1235 415 (0,0948)	1404 1684 561 (0,1326)
rs6704768	A	G	268 475 197 (0,6462)	817 1360 524 (0,3305)	1085 1835 721 (0,2841)
rs6984242	A	G	304 464 172 (0,8421)	958 1266 498 (0,0271)	1262 1730 670 (0,0721)
rs704367	C	A	436 402 103 (0,5022)	1368 1104 259 (0,0989)	1804 1506 362 (0,0668)
rs72930787	C	T	847 89 3 (0,7271)	2451 270 6 (0,8441)	3298 359 9 (1,0000)
rs77149735	G	A	890 56 0 (1,0000)	2560 147 1 (0,7219)	3450 203 1 (0,3690)
rs9636107	A	G	240 454 248 (0,2684)	731 1379 621 (0,5653)	971 1833 869 (0,9473)
rs9845457	A	G	366 417 154 (0,0629)	1011 1314 400 (0,4434)	1377 1731 554 (0,8075)

A1: majores Allel, A2: minores Allel, pHWE: Signifikanzwert des Vergleiches der HWEs

Tab. 9: nichtsignifikante Assoziationen der SNPs mit Hirnstromdichten im ACC (BA 24, 32,33), auditorischen Assoziationskortex (BA 22) und primär auditorischen Kortex (BA 41)

SNP; untersuchte BA	A2	Fallgruppe		Kontrollgruppe		Gesamtes Testkollektiv	
		b (SD)	p	b (SD)	p	b (SD)	p
rs10764493							
24; 32; 33	G	1,2485 (1,045)	0,2356	-0,4205 (0,529)	0,4274	-0,0123 (0,474)	0,9792
22	G	-0,0158 (0,073)	0,8292	0,0155 (0,040)	0,6981	0,0118 (0,035)	0,7351
41	G	-0,0408 (0,075)	0,5871	0,0194 (0,043)	0,6504	0,0106 (0,037)	0,7753

SNP; untersuchte BA	A2	Fallgruppe		Kontrollgruppe		Gesamtes Testkollektiv	
		b (SD)	p	b (SD)	p	b (SD)	p
rs10838601							
22	G	0,0164 (0,057)	0,773	0,0276 (0,027)	0,3097	0,0203 (0,024)	0,4049
41	G	0,0132 (0,058)	0,8223	0,0130 (0,029)	0,6566	0,0118 (0,026)	0,6510
rs11223651							
24; 32; 33	T	-0,5447 (0,770)	0,4813	-0,4681 (0,409)	0,2533	-0,4861 (0,361)	0,1795
22	T	0,0326 (0,054)	0,5444	0,0432 (0,031)	0,1582	0,0393 (0,027)	0,1392
41	T	0,0139 (0,055)	0,8005	0,0318 (0,033)	0,3337	0,0270 (0,028)	0,3404
rs11682175							
24; 32; 33	C	0,7778 (0,665)	0,2456	0,1872 (0,357)	0,6000	0,3183 (0,312)	0,3079
22	C	-0,0099 (0,047)	0,8316	-0,0166 (0,027)	0,5351	-0,0140 (0,023)	0,5427
41	C	-0,0185 (0,048)	0,6975	-0,0235 (0,028)	0,4094	-0,0263 (0,024)	0,2790
rs11687313							
24; 32; 33	A	-0,1509 (1,101)	0,8913	0,4688 (0,541)	0,3868	0,2613 (0,485)	0,5904
22	A	0,0119 (0,076)	0,8772	-0,0172 (0,041)	0,6721	-0,0053 (0,036)	0,8822
41	A	-0,0120 (0,078)	0,8783	-0,0143 (0,044)	0,7436	-0,0038 (0,038)	0,9205
rs11717383							
24; 32; 33	G	0,7616 (0,695)	0,2760	-0,2854 (0,327)	0,3835	-0,0549 (0,299)	0,8542
22	G	0,0279 (0,048)	0,5668	0,0243 (0,025)	0,3228	0,0257 (0,022)	0,2428
41	G	0,0342 (0,050)	0,4926	0,0206 (0,026)	0,4351	0,0235 (0,023)	0,3161
rs11857340							
24; 32; 33	C	-0,1935 (0,675)	0,7751	-0,1147 (0,363)	0,7523	-0,0968 (0,318)	0,7611
22	C	0,0279 (0,047)	0,5516	-0,0182 (0,027)	0,5020	-0,0103 (0,023)	0,6590
41	C	0,0013 (0,048)	0,9787	-0,0279 (0,029)	0,3383	-0,0263 (0,025)	0,2894
rs11874716							
24; 32; 33	G	0,5003 (0,693)	0,4723	-0,1291 (0,339)	0,7037	0,0403 (0,306)	0,8954
22	G	-0,0660 (0,048)	0,1701	-0,0166 (0,025)	0,5154	-0,0307 (0,022)	0,1731
41	G	-0,0696 (0,049)	0,1577	-0,0158 (0,027)	0,5624	-0,0315 (0,024)	0,1873
rs1233578							
24; 32; 33	G	0,5887 (0,936)	0,5310	0,0829 (0,458)	0,8564	0,2037 (0,413)	0,6224
22	G	0,0350 (0,065)	0,5919	0,0128 (0,034)	0,7101	0,0190 (0,030)	0,5324
41	G	0,0369 (0,067)	0,581	0,0072 (0,037)	0,8452	0,0149 (0,032)	0,6463
rs12532143							
24; 32; 33	C	0,0500 (0,743)	0,9465	-0,3519 (0,339)	0,3002	-0,2475 (0,311)	0,4270
22	C	-0,0584 (0,051)	0,2564	0,0136 (0,026)	0,5978	-0,0036 (0,023)	0,8779
41	C	-0,0561 (0,052)	0,2828	0,0059 (0,028)	0,8322	-0,0101 (0,025)	0,6797
rs12704290							
24; 32; 33	A	0,4671 (1,108)	0,6743	0,0169 (0,515)	0,9738	0,0740 (0,470)	0,8750
22	A	-0,0495 (0,077)	0,5212	0,0433 (0,039)	0,2658	0,0246 (0,035)	0,4796
41	A	-0,0285 (0,079)	0,7185	0,0445 (0,042)	0,2871	0,0296 (0,037)	0,4242
rs17504622							
24; 32; 33	T	4,0009 (3,240)	0,2202	-1,3206 (0,844)	0,1188	-0,8841 (0,839)	0,2926
22	T	-0,2157 (0,226)	0,3417	0,0150 (0,064)	0,8146	-0,0072 (0,062)	0,9077
41	T	-0,1519 (0,232)	0,5140	0,0221 (0,068)	0,7462	0,0052 (0,066)	0,9369
rs17512480							
24; 32; 33	A	2,3091 (1,787)	0,1996	-1,6118 (1,095)	0,1423	-0,3580 (0,932)	0,7012
22	A	-0,1314 (0,124)	0,2939	0,1068 (0,082)	0,1962	0,0279 (0,069)	0,6854
41	A	-0,0772 (0,128)	0,5477	0,1412 (0,088)	0,1108	0,0695 (0,073)	0,3419

7 Anlagen

SNP; untersuchte BA	A2	Fallgruppe		Kontrollgruppe		Gesamtes Testkollektiv	
		b (SD)	p	b (SD)	p	b (SD)	p
rs2414718							
24; 32; 33	G	-0,0117 (0,690)	0,9865	-0,0596 (0,336)	0,8591	-0,0468 (0,302)	0,8769
22	G	-0,0325 (0,048)	0,5023	0,0039 (0,025)	0,8775	-0,0052 (0,022)	0,8143
41	G	-0,0347 (0,049)	0,4839	-0,0093 (0,027)	0,7296	-0,0124 (0,024)	0,6000
rs2514218							
22	T	-0,0190 (0,048)	0,6928	-0,0010 (0,026)	0,9690	-0,0084 (0,023)	0,7130
41	T	-0,0198 (0,049)	0,6874	0,0001 (0,028)	0,9982	-0,0097 (0,024)	0,6921
rs2910032							
24; 32; 33	C	-0,1761 (0,666)	0,7919	0,1067 (0,333)	0,7490	0,0034 (0,298)	0,9908
22	C	0,0195 (0,046)	0,6728	-0,0185 (0,025)	0,4577	-0,0074 (0,022)	0,7354
41	C	0,0253 (0,047)	0,5926	-0,0232 (0,027)	0,3842	-0,0126 (0,023)	0,5857
rs4298967							
24; 32; 33	A	0,1604 (0,693)	0,8174	0,0370 (0,338)	0,9129	0,0400 (0,303)	0,8948
22	A	-0,0222 (0,048)	0,6447	-0,0339 (0,025)	0,1813	-0,0324 (0,022)	0,1455
41	A	-0,0339 (0,049)	0,4912	-0,0015 (0,027)	0,9569	-0,0132 (0,024)	0,5774
rs4702							
24; 32; 33	G	-0,6204 (0,694)	0,3735	0,2012 (0,343)	0,5585	0,0160 (0,308)	0,9585
22	G	0,0264 (0,048)	0,5858	-0,0172 (0,026)	0,5039	-0,0045 (0,023)	0,8429
41	G	0,0450 (0,049)	0,3637	-0,0122 (0,028)	0,6578	0,0064 (0,024)	0,7890
rs4766428							
22	T	0,0358 (0,050)	0,4735	0,0241 (0,026)	0,3491	0,0252 (0,023)	0,2702
rs4788190							
24; 32; 33	G	0,1281 (0,755)	0,8656	0,1293 (0,320)	0,6867	0,1084 (0,298)	0,7160
22	G	-0,0285 (0,052)	0,5872	0,0029 (0,024)	0,9050	-0,0005 (0,022)	0,9821
41	G	-0,0348 (0,054)	0,5170	0,0076 (0,026)	0,7685	0,0018 (0,023)	0,9385
rs55661361							
24; 32; 33	A	0,8206 (0,750)	0,2770	0,2573 (0,355)	0,4697	0,4436 (0,317)	0,1626
22	A	-0,0556 (0,052)	0,2886	-0,0007 (0,027)	0,9783	-0,0221 (0,023)	0,3461
41	A	-0,0656 (0,053)	0,2209	-0,0051 (0,029)	0,8577	-0,0303 (0,025)	0,2243
rs5995756							
22	T	-0,0203 (0,053)	0,7010	0,0189 (0,025)	0,4451	0,0144 (0,022)	0,5195
41	T	-0,0305 (0,054)	0,5737	0,0243 (0,026)	0,3576	0,0174 (0,024)	0,4638
rs6461049							
22	C	-0,0692 (0,050)	0,1694	0,0180 (0,024)	0,4622	-0,0015 (0,022)	0,9446
41	C	-0,0316 (0,052)	0,5442	0,0042 (0,026)	0,8727	-0,0054 (0,024)	0,8169
rs6550435							
24; 32; 33	G	-0,0726 (0,718)	0,9196	-0,3229 (0,329)	0,3274	-0,2462 (0,301)	0,4142
22	G	0,0149 (0,050)	0,7647	0,0021 (0,025)	0,9336	0,0041 (0,022)	0,8535
41	G	0,0322 (0,051)	0,5290	-0,0065 (0,027)	0,8057	0,0026 (0,024)	0,9111
rs6704768							
24; 32; 33	G	0,7864 (0,715)	0,2743	0,2653 (0,331)	0,4229	0,3840 (0,302)	0,2046
22	G	-0,0341 (0,050)	0,4946	-0,0069 (0,025)	0,7818	-0,0119 (0,022)	0,5953
41	G	-0,0302 (0,051)	0,5555	-0,0038 (0,027)	0,8879	-0,0076 (0,024)	0,7503
rs704367							
22	A	0,0282 (0,052)	0,5913	-0,0414 (0,027)	0,1262	-0,0292 (0,024)	0,2236

7 Anlagen

SNP; untersuchte BA	A2	Fallgruppe		Kontrollgruppe		Gesamtes Testkollektiv	
		b (SD)	p	b (SD)	p	b (SD)	p
rs72930787							
24; 32; 33	T	0,8858 (1,948)	0,6505	-0,7658 (0,716)	0,2859	-0,4827 (0,683)	0,4803
22	T	0,0474 (0,136)	0,7272	0,0276 (0,054)	0,6093	0,0277 (0,050)	0,5832
41	T	0,0026 (0,139)	0,9850	-0,0213 (0,058)	0,7124	-0,0160 (0,054)	0,7651
rs77149735							
24; 32; 33	A	-1,5064 (2,022)	0,4582	-0,8265 (0,919)	0,3692	-0,8569 (0,835)	0,3052
22	A	0,1348 (0,140)	0,3386	0,0701 (0,069)	0,3104	0,0650 (0,062)	0,2915
41	A	0,0774 (0,144)	0,5923	0,0380 (0,074)	0,6083	0,0323 (0,066)	0,6226
rs9636107							
22	G	0,0117 (0,050)	0,8144	0,0264 (0,025)	0,2876	0,0216 (0,022)	0,3316
41	G	-1,58x10 ⁻⁵ (0,051)	0,9998	0,0264 (0,027)	0,1648	0,0243 (0,024)	0,3036
rs9845457							
24;32; 33	G	-0,9651 (0,755)	0,2047	0,4252 (0,338)	0,2101	0,0721 (0,311)	0,8166
22	G	0,0706 (0,052)	0,1800	-0,0286 (0,025)	0,2621	-0,0046 (0,023)	0,8418
44	G	0,0492 (0,054)	0,3629	-0,0281 (0,027)	0,3028	-0,0127 (0,024)	0,5997

b: Regressionskoeffizient, SD: Standardabweichung, p: Signifikanzwert

Tab. 10: Auswahl an publizierten, mit Schizophrenie assoziierten SNPs im Gen TCF4 und zwischen TCF4 und CCDC68

SNP	Stichprobengröße		Ethni-zität	Re-ferenz-allel	Assoziation		Studie
	Fälle	Kon-trollen			p	OR	
rs12966547	17.806	33.859	k	G	2,60x10 ⁻¹⁰	1,09	(Ripke et al., 2011)
rs17512836	17.836	33.859	k	C	1,05x10 ⁻⁶	1,23	(Ripke et al., 2011)
rs2958182	2.496	5.184	h-c	A	3,64x10 ⁻⁶	0,78	(Li et al., 2010)
rs4309482	18.206	42.536	k, n-k	A	7,8x10 ⁻⁹	1,09	(Steinberg et al., 2011)
rs9636107	38.131	114.674	k, oa	A	3,34e ⁻¹²	0,93	(Ripke et al., 2014)
rs9960767	12.945	34.591	k	C	4,1x10 ⁻⁹	1,23	(Stefansson et al., 2009)
rs9960767	18.206	42.536	k, n-k	C	4,2x10 ⁻⁹	1,20	(Steinberg et al., 2011)

k: kaukasisch, n-k: nicht-kaukasisch, h-c: Han-Chinesen, oa: ostasiatisch, p: Signifikanzwert,

OR: Odds Ratio

8 Danksagung

Ich danke allen, die mich während der Zeit meiner Promotion begleitet und unterstützt haben. Dank den vielen Anregungen und Denkanstöße, dem geduldigen Zuhören und der guten Betreuung trugen viele Menschen zum Gelingen dieser Arbeit bei.

Ich möchte im Besonderen den aktuellen und ehemaligen Mitarbeitern der Universitätsklinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik der Medizinischen Fakultät des Universitätsklinikums Halle (Saale) unter der ehemaligen Leitung von Professor Dr. Dan Rujescu, ihm selbst, PD Dr. Ina Giegling, Dr. Annette Hartmann, Jessica Fehse, Dr. Marion A.-M. Friedl, Bettina Konte und Dr. Bente Flier sowie den Ärzten und Doktoranden, den Mitarbeitern der Universitätsklinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Ludwig-Maximilians-Universität München unter der Leitung von Professor Dr. Peter Falkai, Professor Dr. Oliver Pogarell und PD Dr. med. Cornelius Schüle sowie und den Mitarbeitern der neurophysiologischen Forschungsgruppe, Prof. Dr. Christoph Mulert, Dr. Gregor Leicht, PD Dr. Susanne Karch und Prof. Dr. Ulrich Hegerl, danken. Zudem danke ich meiner Familie und meinen Freunden für ihre Unterstützung und Begleitung.

9 Eidesstattliche Versicherung

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

„Genetische Assoziationen mit der Hirnstromdichte im anterioren Gyrus cinguli, im primär auditorischen Kortex und im auditorischen Assoziationskortex“

selbstständig verfasst habe. Ich habe nur die angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet 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.

Merseburg, 22.12.2022

Franziska Krampitz