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

Genetische Varianten im TCF4 Gen in Assoziation mit dem akustisch evozierten Potenzial P300

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

vorgelegt von
Christin Friedrich-Meske

aus
Bad Frankenhausen

Jahr
2024

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

Erstes Gutachten:	PD Dr. Ina Giegling
Zweites Gutachten:	PD Dr. Cornelius Schüle
Drittes Gutachten:	Prof. Dr. Andrea Szelényi
weitere Gutachten:	

Dekan:	Prof. Dr. med. Thomas Gudermann
Tag der mündlichen Prüfung:	30.08.2024

Oma Heidi gewidmet

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung 6
Abstract 8
Abkürzungsverzeichnis 10
1. Einleitung 11
1.1 Schizophrenie 11
1.2 Historischer Abriss 11
1.3 Epidemiologie 12
1.4 Symptomatik 12
1.5 Klinische Interviews 13
1.5.1 *International Classification of Diseases* 14
1.5.2 *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* 14
1.6 Krankheitsverlauf und Prognose 15
1.7 Ätiologie 17
1.7.1 Umweltfaktoren 17
1.7.2 Genetik der Schizophrenie 18
1.8 *TCF4* Gen 23
1.8.1 Transkriptionsfaktor 4 24
1.8.2 Transkriptionsfaktor 4 während der neuronalen Entwicklung 26
1.9 Ereigniskorrelierte Potenziale 27
1.9.1 Akustisch evoziertes Potenzial P300 29
1.10 Endophänotypen 30
1.11 Schizophrenie und der Endophänotyp P300 32
2. Zielstellung 35
3. Material und Methodik 36
3.1 Studiendurchführung 36
3.2 Probandenrekrutierung 36
3.2.1 Kontrollgruppe 36
3.2.2 Patientengruppen 38
3.3 Neurophysiologische Untersuchung der Probanden 39
3.3.1 Elektroenzephalographie 39
3.3.2 EEG-Datenauswertung 41
3.4. Erfassung der Psychopathologie 42
3.5 Auswahlkriterien der untersuchten Polymorphismen 43
3.6 Laborverfahren 44

3.6.1 DNA-Extraktion 45
3.6.2 DNA-Konzentrationseinstellung 46
3.6.3 Genotypisierung mittels iPLEX® Assay und MassARRAY® System 47
3.6.4 Genotypisierung mittels DNA-Chiptechnologie 52
3.7 Qualitätskontrollen der Genotypisierungsdaten 54
3.8 Statistische Methoden 55
4. Ergebnisse 57
4.1 Endophänotypentestung 57
4.1.1 Beschreibung der Studienteilnehmer 57
4.1.2 Überprüfung des Hardy-Weinberg-Gleichgewichts 57
4.1.3 Ergebnisdarstellung der P300 Fz-Assoziationen 59
4.1.4 Ergebnisdarstellung der P300 Cz-Assoziationen 61
4.1.5 Ergebnisdarstellung der P300 Pz-Assoziationen 64
4.1.6 Zusammenfassung der Ergebnisse der Endophänotypentestung 66
4.2 Ergebnisse der PANSS-Testung 68
4.2.1 Beschreibung der Studienteilnehmer der PANSS-Testung 68
4.2.2 SNP-Stellvertreter (*proxy*-SNPs) 68
4.2.3 Ergebnisdarstellung der Positivskala 69
4.2.4 Ergebnisdarstellung der Negativskala 71
4.2.5 Ergebnisdarstellung der Skala der generellen Psychopathologie 71
4.2.6 Zusammenfassung der Ergebnisse der PANSS-Testung 74
5. Diskussion 75
5.1 Diskussion der Methoden 76
5.2 Diskussion der Ergebnisse 81
6. Literaturverzeichnis 89
Danksagung 110
Affidavit 111

Zusammenfassung

Trotz zahlreicher Studien konnte die zugrundeliegende Ätiologie der Schizophrenie bis dato nicht abschließend geklärt werden. Vor allem die polygene Basis dieser multifaktoriellen Erkrankung erschwert die genetische Entschlüsselung. Dennoch konnten genetische Untersuchungen in den vergangenen Jahren etliche bahnbrechende Ergebnisse auf diesem Gebiet erzielen. Insbesondere Varianten des *TCF4* Gens wurden wiederholt in genomweiten Assoziationsstudien (GWAS) mit der Schizophrenie in Verbindung gebracht (Stefansson et al., 2009; Ripke et al., 2014), weshalb sich vor allem dieses Suszeptibilitätsgen als Forschungsthema für diese Arbeit herausstellte. Neben genetischen Loci werden auch immer öfters Endophänotypen zur Erforschung der genetischen Basis polygener Erkrankungen eingesetzt (Owens et al., 2016). Das Ereigniskorrelierte Potenzial (EKP) P300 gehört zu den vielversprechendsten intermediären Phänotypen in der Erforschung psychiatrischer Erkrankungen (Hederih et al., 2021). Dieses zeitlich stabile, genetisch definierte und experimentell hervorrufbare Merkmal spiegelt neurobiologische Mechanismen wieder, welche Rückschlüsse auf diverse kognitive Fähigkeiten zulassen (Zobel und Maier 2004; Maier et al., 2016). Einen der bisher robustesten Befunde stellt eine verringerte P300 Amplitude bei schizophren Erkrankten dar, welche mit aufmerksamkeitsbedingten Verarbeitungsdefiziten assoziiert wird (Pritchard 1981; Weisbrod et al., 1999; Bramon et al., 2004; Turetsky et al., 2007; Light et al., 2012; Hamilton et al., 2019). Hall und Kollegen beschrieben zudem einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem *TCF4* Polymorphismus rs17512836 und einer reduzierten P300 Amplitude sowie verzögerten P300 Latenz. Hieraus schlussfolgerten die Wissenschaftler, dass der *TCF4* Polymorphismus eine Schizophrenie-Risikovariante darstellt und mit neurophysiologischen Merkmalen korreliert (Hall et al., 2014). Bezugnehmend auf diese Beobachtung und unter Würdigung weiterer bisher veröffentlichter *TCF4* Artikel, erfolgte im ersten Teil der hiesigen Arbeit die Untersuchung auf das Vorliegen einer signifikanten Assoziation zwischen 16 *Single Nucleotide Polymorphism* (SNPs) des *TCF4* Gens und dem EKP P300. Die hierfür analysierte Teilstichprobe (Patienten: 110; Kontrollprobanden: 259) stammt aus einer Gesamtkohorte, welche sich aus 915 Patienten und 2.304 gesunden, nicht an Schizophrenie erkrankten Probanden, zusammensetzt. Die rekrutierten Studienteilnehmer wurden zunächst anamnestisch befragt, körperlich untersucht und ihre Blutproben genotypisiert. Unter Zuhilfenahme des *Oddball*-Paradigmas konnte für jeden der Teilnehmer die P300 zunächst generiert und anschließend mit dem Elektroenzephalogramm (EEG) abgeleitet werden. Die

Anwendung etablierter Fragebögen, definierter Ablaufpläne sowie diverser Qualitätskontrollen i. R. der Genotypisierungsverfahren sorgten für eine hohe Güte der vorliegenden Studie. Schlussendlich gelang es mit dieser Arbeit innerhalb der Patientenkohorte nominal signifikante Assoziationen zwischen der Genotypverteilung des *TCF4* Polymorphismus rs17089887 und allen drei P300 Ableitungen zu ermitteln (Fz: p= 0,036; Cz: p= 0,002; Pz: p= 0,007). Für die Genotypverteilung des SNP rs7233312 und den P300 Ableitungen Fz und Cz ergaben sich ebenfalls nominal signifikante Werte (Fz: p= 0,001; Cz: p= 0,016) innerhalb der Patientenkohorte.

Für die Überprüfung eines Zusammenhangs mit der Symptomlast bei Schizophrenie wurden die beiden aus dem ersten Teil dieser Arbeit stammenden nominal signifikant assoziierten Varianten (rs17089887 und rs7233312) sowie die zwei ausgewählten *TCF4* Literatur-Polymorphismen rs9960767 (Stefansson et al., 2009) und rs17512836 (Hall et al., 2014) in einer zweiten unabhängigen Stichprobe, bestehend aus 112 schizophrenen Patienten, untersucht. Anders als bei der Endophänotypentestung, erfolgte im zweiten Teil dieser Arbeit die Genotypisierung mittels SNP-*Arrays* (DNA-Chiptechnologie). Da sich nicht alle der zu betrachtenden Polymorphismen direkt in dem mit SNP-*Arrays* bestimmten Datensatz befanden, wurden Stellvertreter-SNPs, sogenannte *proxy*-SNPs, in die Analyse einbezogen. Mit Hilfe einer *Lifetime*-Version der *Positive and Negative Syndrome Scale* (Kay et al., 1987) erfolgte die Erhebung des jemals stärksten Schweregrades der psychopathologischen Symptomatik eines jeden Patienten. In der Zusammenschau der Ergebnisse ergab sich für die Genotypverteilung des *proxy*-SNPs rs2958183 (Endophänotypen-SNP: rs7233312) eine nominal signifikante Assoziation zu einer gesteigerten Symptomatik in Bezug auf das Item P4 Erregung (p= 0,039). Die übrigen *proxy*-Polymorphismen wiesen Tendenzen zu einer gesteigerten sowie reduzierten psychopathologischen Symptomatik auf.

Auch wenn die bisher publizierten Arbeiten hinsichtlich *TCF4* und P300 in Bezug auf die Schizophrenie mit den hier erhobenen Ergebnissen nicht vollumfänglich bestätigt werden können, deuten dennoch die beobachteten Assoziationen auf existente Zusammenhänge zwischen *TCF4* Polymorphismen und P300 Veränderungen sowie psychopathologischen Symptomen bei schizophren Erkrankten hin. Das Verständnis über die Auswirkung dieser detektierten Korrelationen könnte maßgeblich zur Klärung der Ätiopathologie der schizophrenen Störung beitragen. Dies macht deutlich, dass Forschungsarbeiten auf diesem vielversprechenden und spannenden Gebiet zum Ausbau des derzeitigen Wissenstands unerlässlich sind.

Abstract

Despite numerous studies, the underlying etiology of schizophrenia has, to date, not been conclusively clarified. In particular, the polygenic basis of this multifactorial disorder makes genetic decoding difficult. Nevertheless, genetic studies in recent years have yielded several groundbreaking results in this field. For example, variants of the *TCF4* gene have been repeatedly linked to schizophrenia in genome-wide association studies (GWAS) (Stefansson et al., 2009; Ripke et al., 2014), which is why this susceptibility gene in particular emerged as a research topic for this thesis. In addition to genetic loci, endophenotypes are also increasingly being used to explore the genetic basis of polygenic disorders (Owens et al., 2016). In particular, the event-related potential (EKP) P300 is among the most promising intermediate phenotypes in the study of psychiatric disorders (Hederih et al., 2021). This temporally stable, genetically defined, and experimentally elicitable trait reflects neurobiological mechanisms that allow inferences about diverse cognitive abilities (Zobel and Maier 2004; Maier et al., 2016). One of the most robust findings to date represents a reduced P300 amplitude in schizophrenic patients, which has been associated with attention-related processing deficits (Pritchard 1981; Weisbrod et al., 1999; Bramon et al., 2004; Turetsky et al., 2007; Light et al., 2012; Hamilton et al., 2019). Hall and colleagues also described a significant association between the *TCF4* polymorphism rs17512836 and reduced P300 amplitude and delayed P300 latency. From this, the researchers concluded that the *TCF4* polymorphism represents a schizophrenia risk variant and correlates with neurophysiological traits (Hall et al., 2014). Drawing on this observation and acknowledging other previously published *TCF4* articles, the first part of this thesis tested for a significant association between 16 single nucleotide polymorphisms (SNPs) of the *TCF4* gene and the EKP P300. The subsample analysed for this purpose (patients: 110; control subjects: 259) came from a total cohort consisting of 915 patients and 2,304 healthy subjects not suffering from schizophrenia. The recruited study participants first underwent an anamnestic interview, were physically examined, and their blood samples were genotyped. Using the oddball paradigm, the P300 was first generated for each of the participants and then derived with the electroencephalogram (EEG). The application of established questionnaires, defined flowcharts as well as various quality controls in the course of the genotyping procedures ensured that the present study is of high quality. Finally, this thesis succeeded in finding nominally significant associations between the genotype distribution of the *TCF4* polymorphism rs17089887 and all three P300 phenotypes within the patient cohort (Fz: p= 0.036; Cz: p= 0.002; Pz: p= 0.007). For the

genotype distribution of the SNP rs7233312 and the P300 parameters Fz and Cz, there were also nominally significant values (Fz: p= 0.001; Cz: p= 0.016) within the patient cohort.

To test for an association with symptomatology in schizophrenia, the two nominally significant associated variants (rs17089887 and rs7233312) derived from the first part of this work and two *TCF4* polymorphism, selected from the literature (Stefansson et al., 2009: rs9960767; Hall et al., 2014: rs17512836), were examined through a second independent sample consisting of 112 schizophrenic patients. Unlike for endophenotype testing, genotyping in the second part of this work was performed using SNP arrays (DNA chip technology). Since the polymorphisms under consideration were not directly available in the SNP arrays dataset, proxy SNPs were included in the analysis. A lifetime version of the Positive and Negative Syndrome Scale (Kay et al., 1987) was used to elicit the lifetime severity of each patient's psychopathological symptomatology. Summarising the results, the genotype distribution of the proxy SNP rs2958183 (endophenotype SNP: rs7233312) showed a nominally significant association with increased symptomatology in relation to the item P4 agitation (p= 0.039). The other proxy polymorphisms showed tendencies toward increased as well as reduced psychopathological symptomatology.

Even if the previously published works on *TCF4* and P300 in relation to schizophrenia cannot be fully confirmed with the results obtained in this thesis, the associations observed nevertheless point to existing links between *TCF4* polymorphisms and P300 changes as well as psychopathological symptoms in schizophrenics. Understanding the impact of these detected correlations could contribute significantly to clarifying the etiopathology of schizophrenia. This makes it clear that research in this promising and exciting field is essential to expanding the current body of knowledge.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
A	Adenin
AD	*Activation Domain*
AEP	akustisch evoziertes Potenzial
bHLH	*basic Helix-Loop-Helix*
BVA	*BrainVision Analyzer software*
C	Cytosin
CE	*Conserved Element Domain*
CEPH	*Centre d'Etude du Polymorphisme Humain*
CNV	*Copy Number Variation*
CSF2RA	*colony stimulating factor 2 receptor alpha subunit*
Cz	Vertex-Ableitung
ddNTP	Didesoxynukleosidtriphosphate
DSM-IV	*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4. Auflage
EEG	Elektroenzephalogramm
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
ETO	*Eight Twenty-One*
EKP	Ereigniskorreliertes Potenzial
Fz	Frontozentrale Ableitung
G	Guanin
GWAS	Genomweite Assoziationsstudie
HWE	Hardy-Weinberg-Equilibrium
ICD-10	*International Classification of Diseases*, 10. Auflage
MAF	Minore Allelfrequenz
MALDI-TOF MS	*Matrix Assisted Laser Desorption/Ionisation Time of Flight Mass Spectrometry*
MHC	*Major Histocompatibility Complex*
NSE	*Nuclear Export Signal*
NLS	*Nuclear Localization Signal Domain*
NRGN	Neurogranin
PANSS	*Positive and Negative Syndrome Scale*
PCR	Polymerasekettenreaktion
PGC	*Psychiatric Genomics Consortium*
Pz	Temporoparietale Ableitung
SAP	*Shrimp* Alkalische Phosphatase
SKID I + II	Strukturiertes klinisches Interview für DSM-IV, Achsen I+II
SNP	*Single Nucleotide Polymorphism*
T	Thymin
TCF4	Transkriptionsfaktor 4
TRIS	Trishydroxymethyl-Aminomethan
WHO	*World Health Organization*
ZNF804A	Zinkfinger-Protein 804A

1. Einleitung

1.1 Schizophrenie

Die Schizophrenie umfasst eine heterogene Gruppe von psychischen Störungen und wird den endogenen Psychosen zugeordnet. Charakteristisch für das Erkrankungsbild sind u. a. Halluzinationen, Wahnerleben sowie Störungen im Affekt (Möller et al., 2011). Trotz unzähliger Studien bleiben die Ursachen der Erkrankung weitestgehend ungeklärt. Aktuell wird von einer multifaktoriellen Ätiopathogenese ausgegangen, wobei genetische Faktoren und Umweltfaktoren einen Einfluss auf die Krankheitsentstehung haben (Davis et al., 2016). Die Identifizierung einzelner Risikogene und das hieraus ableitbare Wissen über die zugrundeliegende Pathophysiologie kann u. a. dazu beitragen, neue und individuelle Therapiestrategien für die Betroffenen zu entwickeln (Rujescu, 2007).

1.2 Historischer Abriss

Zu den deutschen Pionieren der Psychiatrie zählen Kraepelin, Bleuler und Schneider. Ihre Beobachtungen und Einteilungen behalten teils bis heute ihre Wertigkeit und gelten als Grundsteine der modernen Klassifikationssysteme (Möller et al., 2011).
Kraepelin (1856-1926) rezipierte die Arbeiten von Hecker (1843-1909) zur *Dementia hebephrenica* und von Kahlbaum (1828-1899) zur *Dementia paranoides* sowie *Dementia catatonica* und fasste diese letztendlich zur *Dementia praecox* („vorzeitige Verblödung“) zusammen. Anhand von Verlaufsbeobachtungen gewann er die Erkenntnis, dass die *Dementia praecox* einen ungünstigeren Verlauf aufwies und grenzte diese letztendlich von den prognostisch günstiger verlaufenden affektiven Störungen ab (Kraepelin, 1893).
Bleuler (1857-1939) prägte mit seinem Werk *„Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien“* den Begriff Schizophrenie. Er verwarf den Gedanken, bei der *Dementia praecox* von einer einzelnen Erkrankung zu sprechen. Vielmehr vertrat er die Meinung, dass die Schizophrenie eine heterogene Gruppe aus psychischen Störungen umfasse (Bleuler, 1908, 1911).
Einen ersten Operationalisierungsversuch wagte Schneider (1887-1967) 1938, indem er Symptome ersten und zweiten Ranges definierte. Zur Diagnosestellung genügte dabei das eindeutige Auftreten eines einzelnen Symptoms ersten Ranges. Hierzu zählen dialogisierendes sowie kommentierendes Stimmenhören, Gedankenlautwerden, leibliche Beeinflussungserlebnisse, Gedankeneingebung, Gedankenentzug sowie -ausbreitung, Willensbeeinflussung und Wahnwahrnehmung. Zu den Symptomen des

zweiten Ranges zählte Schneider Zönästhesien, optische, olfaktorische sowie gustatorische Halluzinationen (Schneider, 1957). Aufgrund der zu geringen Validität wurde dieser Ansatz letztendlich wieder verworfen.

1.3 Epidemiologie

Für die Schizophrenie wird eine mediane Lebenszeitprävalenz von 4,8-7,2 Fällen pro 1.000 Einwohner angenommen (McGrath et al., 2008; Simeone et al., 2015). Zudem ermittelten Saha und Kollegen (2005) eine ausgeglichene Prävalenzrate zwischen beiden Geschlechtern. Höhere Prävalenzraten hingegen konnten in den unteren sozioökonomischen Schichten, bei Migranten sowie in der Bevölkerung von Industriestaaten beobachtet werden.
McGrath und Kollegen (2004) ermittelten anhand einer Metaanalyse, welche sich auf veröffentlichte Daten von insgesamt 55 Studien zwischen 1965 bis 2001 bezog, eine jährliche Inzidenzrate von 15 Fällen pro 100.000 Einwohner. Des Weiteren detektierten sie höhere Inzidenzraten für Migranten (im Vergleich zu Einheimischen) und Städter (im Vergleich zum Landleben) (McGrath et al., 2008). Der Substanzmissbrauch ist die häufigste komorbide Erkrankung, wobei 50-80 % der schizophrenen Patienten hiervon betroffen sind (Dixon et al., 1999; Westermeyer, 2006). Schizophren Erkrankte weisen zudem ein 2,6-fach erhöhtes Mortalitätsrisiko im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung auf (McGrath et al., 2008). Weiterhin wird von einer um 15 Jahre verringerten Lebenserwartung ausgegangen (Hjorthoj et al., 2017; Liu et al., 2017). Eine erhöhte Suizidrate und vermehrt Unfälle mit Todesfolge (Palmer et al., 2005; Piotrowski et al., 2017), aber auch niedrig frequentierte Arztbesuche und eine unzureichende Therapietreue werden als Faktoren genannt, welche die Lebenserwartung der Betroffenen maßgeblich negativ beeinflussen (Schoepf et al., 2014; Gur et al., 2017).

1.4 Symptomatik

Die Symptomatik der Schizophrenie ist vielfältig und variiert von Patient zu Patient. Je nach Ausprägung können formale sowie inhaltliche Denkstörungen, Ich-Störungen, Störungen des Affekts, der Psychomotorik und der Kognition beobachtet werden (Möller et al., 2011). Die von Kay und Kollegen entwickelte *Positive and Negative Syndrome Scale*, kurz PANSS (Kay et al., 1987), ermöglicht es, die psychopathologischen Symptome schizophrener Patienten zu erfassen und den Schweregrad der jeweiligen Störung zu definieren. Dieses Verfahren wird ausführlich im

Kapitel 3.4 vorgestellt. Positivsymptome (Typ I) sind der gesunden Psyche aufgelagert und äußern sich in Wahnvorstellungen, Halluzinationen und desorganisiertem Denken (Kay et al., 1987). Wahnvorstellungen entsprechen einer inhaltlichen Denkstörung. Es werden hierbei verschiedene Formen mit individuell unterschiedlich stark ausgeprägter Dynamik differenziert. Schizophrene Patienten leiden am häufigsten unter dem Verfolgungs- und Beziehungswahn (Tandon et al., 2009). Halluzinationen zählen zu den Wahrnehmungsstörungen, wobei alle fünf Sinnesmodalitäten betroffen sein können. Am häufigsten werden jedoch akustische Halluzinationen beschrieben (Tandon et al., 2009). Die Negativsymptomatik (Typ II) geht mit Defiziten im Affekt, kognitiver sowie sozialer Funktionen einher. Dadurch kann es zum Motivations- und Sprachverlust, zur Anhedonie, Antriebsstörung, Apathie und zu einem reduzierten Sozialantrieb kommen (Buchanan et al., 2007). Häufig treten affektive Störungen schon einige Jahre vor dem Einsetzen der ersten schizophrenen Psychose auf (Yung und McGorry, 1996; Häfner und an der Heiden, 1999). Keefe und Kollegen (2005) zeigten mit ihrer Studie, dass schizophrene Patienten häufig im Verlauf kognitive Störungen entwickeln, jedoch gehen diese mit interindividuell unterschiedlich starker Ausprägung einher. Es kann hierbei zu Einbußen der Gedächtnis- und Konzentrationsleistung, zur Beeinträchtigung im Denkprozess und der Aufmerksamkeit kommen. Diese kognitiven Defizite lassen sich teils in abgeschwächter Form bereits in der prämorbiden Phase nachweisen (Woodberry et al., 2008). Bei gesunden Verwandten konnte ein ähnliches Muster kognitiver Beeinträchtigungen, jedoch mit geringerer Ausprägung, beobachtet werden (Whalley et al., 2007). Dies wird als Hinweis für das Vorliegen einer genetischen Prädisposition gewertet (Snitz et al., 2006). Über die Pathophysiologie der Negativsymptomatik ist bisher wenig bekannt, sie stellt eine relativ behandlungsresistente Komponente der Schizophrenie dar (Stahl und Buckley, 2007).

1.5 Klinische Interviews

Besteht der Verdacht einer schizophrenen Störung, erfolgt in der ärztlichen Diagnostik eine detaillierte Anamneseerhebung sowie eine Exploration der Symptomatik. Unter Zuhilfenahme operationalisierter Diagnosesysteme wie der *International Classification of Diseases* (ICD) und dem *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM) wird die Erkrankung klassifiziert. Diese modernen Klassifikationssysteme beinhalten jeweils vordefinierte diagnostische Kriterien, wovon eine Mindestanzahl erfüllt sein muss, um eine entsprechende Diagnose stellen zu können.

1.5.1 *International Classification of Diseases*

Die zehnte Fassung der *International Classification of Diseases* (ICD) der *World Health Organization* (WHO) dient als diagnostisches Klassifikationssystem aller Erkrankungen und ist eine weltweit häufig genutzte Nomenklatur. Laut dieser Klassifikation sind schizophrene Störungen *„... im Allgemeinen durch grundlegende und charakteristische Störungen von Denken und Wahrnehmung sowie inadäquate oder verflachte Affekte gekennzeichnet. Die Bewusstseinsklarheit und intellektuellen Fähigkeiten sind in der Regel nicht beeinträchtigt, obwohl sich im Laufe der Zeit gewisse kognitive Defizite entwickeln können.“* (Freyberger, 2012). Erforderlich ist hierbei das Auftreten eines der folgenden Symptome für mindestens vier Wochen: Gedankenlautwerden, Gedankeneingebung oder Gedankenentzug, Gedankenausbreitung, Wahnwahrnehmung, Kontrollwahn, Beeinflussungswahn, das Gefühl des Gemachten, kommentierende oder dialogisierende Stimmen. Alternativ zählt auch das Auftreten von zwei der folgenden Symptome über 4 Wochen: Halluzinationen, Gedankenabreißen, Zerfahrenheit, Neologismen, katatone und Negativsymptomatik. Die Diagnose soll hingegen beim Vorliegen einer ausgeprägten affektiven Störung, während einer Intoxikation oder eines Entzugssyndroms nicht gestellt werden. Die ICD-10 unterteilt die Erkrankung, abhängig von der führenden klinischen Symptomatik, in 7 Subtypen: paranoide Schizophrenie (F20.0), hebephrene Schizophrenie (F20.1), katatone Schizophrenie (F20.2), undifferenzierte Schizophrenie (F20.3), postschizophrene Depression (F20.4), schizophrenes Residuum (F20.5) sowie Schizophrenia simplex (F20.6) (Freyberger, 2012).
Dieses Klassifikationssystem findet vor allem in der stationären sowie ambulanten Versorgung Anwendung. In Deutschland dient es zudem als Abrechnungsgrundlage für die Krankenkassen.

1.5.2 *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*

Das *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM) wird häufig im Rahmen von Forschungsarbeiten als Basis für die Diagnosestellung von psychischen Erkrankungen verwendet und ist im amerikanischen Raum weit verbreitet. 2013 löste das DSM-V die 4. Auflage ab. Es beschreibt ausführlich *„... wie und nach welchen Regeln und Richtlinien eine Diagnose abgeleitet und begründet werden kann.“* (Saß et al., 2003). Es definiert die Schizophrenie als *„... ein Störungsbild, das mindestens 6 Monate dauert und mindestens 1 Monat andauernde Symptome der floriden Phase beinhaltet (d. h. mindestens zwei der folgenden: Wahnphänomene,*

Halluzinationen, desorganisierte Sprachäußerungen, grob desorganisiertes oder katatones Verhalten, negative Symptome).“ (Saß et al., 2003). Das DSM-IV unterteilt die schizophrene Störung in 5 Subtypen: paranoider Typus (295.30), desorganisierter Typus (295.10), katatoner Typus (295.20), undifferenzierter Typus (295.90) sowie residualer Typus (295.60).

1.6 Krankheitsverlauf und Prognose

Die Schizophrenie weist hinsichtlich ihrer Dynamik eine hohe intra- und interindividuelle Variabilität auf (Möller et al., 2011). Laut der ICD-10 kann der Verlauf einer schizophrenen Störung „... entweder kontinuierlich episodisch, mit zunehmenden oder stabilen Defiziten sein, oder es können eine oder mehrere Episoden mit vollständiger oder unvollständiger Remission auftreten“ (Freyberger, 2012). Es wird zwischen einer prämorbiden und prodromalen Phase sowie einer anschließenden psychotischen und stabilen Phase unterschieden (Tandon et al., 2009).

Die prämorbide Phase geht dem Krankheitsverlauf der Schizophrenie meist voraus. Prämorbide Entwicklungsstörungen können in den Bereichen Verhalten, Emotionen und Kognition auftreten und sich in einer verzögerten motorischen Entwicklung, Aufmerksamkeitsdefiziten, schlechten schulischen Leistungen, sozialer Isolation sowie in einer emotionalen Distanziertheit äußern (Schenkel und Silverstein, 2004). Prämorbide Dysfunktionen werden mit einem frühen Erkrankungsalter und einer stärker ausgeprägten negativen sowie kognitiven Symptomatik assoziiert (Jeppesen et al., 2008).

Die Prodromalphase entspricht der Zeit, die dem ersten Auftreten einer schizophrenen Psychose vorausgeht. Sie kann wenige Monate bis hin zu 5 Jahren andauern (Häfner et al., 2013). In dieser Zeit können unter anderem milde kognitive Defizite, affektive Symptome, Negativsymptome und unterschwellige Positivsymptome, Leistungsminderung sowie ein sozialer Rückzug beobachtet werden (Maurer und Häfner, 1995; Schultze-Lutter, 2009; Häfner et al., 2013).

Kommt es zur Entwicklung der ersten psychotischen Symptome, wird dies als Krankheitsbeginn (akute Phase) der ersten schizophrenen Episode gewertet (Tandon et al., 2009). Typischerweise tritt diese Phase bei Männern zwischen dem 15. und 24. Lebensjahr und bei Frauen zwischen dem 15. und 29. sowie zwischen dem 45. und 49. Lebensalter auf (Häfner et al., 1999). Hinsichtlich des zweiten Erkrankungsgipfels der Frauen während der Menopause wird eine mögliche Schutzwirkung des Östrogens diskutiert (Häfner et al., 1999, 2013).

Eine Erstmanifestation vor dem 13. Lebensjahr (*very early onset schizophrenia* oder *childhood schizophrenia*) ist sehr selten (Inzidenz von < 0,04 %). Diese Form korreliert häufig mit Entwicklungsstörungen sowie einer hohen intrafamiliären Belastung (Driver et al., 2013). Ein Erkrankungsbeginn zwischen dem 13. und 18. Lebensjahr wird als *early onset schizophrenia* bezeichnet (Möller et al., 2011). Eine *late onset schizophrenia* umfasst Patienten mit einem Erkrankungsbeginn zwischen dem 45. und 60. Lebensjahr (Maglione et al., 2014). 10 bis 15 % aller Schizophrenie-Erstdiagnosen nach den ICD-10 Kriterien werden nach dem 45. Lebensjahr gestellt (Galletly et al., 2016). Diese Form ist charakterisiert u. a. durch einen hohen Frauenanteil, ein gutes Ansprechen von Neuroleptika und einer erhöhten Tendenz zur Chronizität (Harris et al., 1988). Eine Erstmanifestation nach dem 65. Lebensjahr wird als *very late onset schizophrenia* definiert (Stafford et al., 2018).

Die initiale und auch die folgenden psychotischen Episoden beinhalten meist eine präpsychotische Phase, bei der es zu einem Anstieg der affektiven und negativen Symptomatik kommt. Anschließend kann eine Zunahme der Positivsymptomatik verzeichnet werden. Nach dem Erreichen des Höhepunktes (psychotische Phase) kommt es häufig zum Rückgang der positiven Symptome sowie zu einem langsameren Abklingen der negativen (depressiven) Symptomatik (post-psychotische Depression) (Möller et al., 2011).

Der übrige Krankheitsverlauf ist klassischerweise gekennzeichnet durch Remissionen und Chronifizierung der Klinik, wobei die psychotischen Symptome hinsichtlich ihres Inhaltes und ihrer Ausprägung variieren können (Haro et al., 2008; Tandon et al., 2009). Bei bis zu 20 % der Betroffenen kann nach dem Auftreten der ersten Episode eine vollständige Remission beobachtet werden (Andreasen et al., 2005). Kommt es hingegen zur Chronifizierung, zeigt sich im weiteren Krankheitsverlauf meist eine Abschwächung der positiven Symptome sowie eine Verstärkung der Negativsymptomatik (Möller et al., 2011).

Als prognostisch ungünstig wird eine verzögerte Behandlung der initialen psychotischen Episode gewertet, da dies häufig mit einer verminderten Therapieresponse einhergeht (Murru und Carpiniello, 2018). Symptom-Exazerbationen können durch Substanzmissbrauch, Stress oder durch selbstständiges Absetzen der Medikation provoziert werden (Butzlaff und Hooley, 1998). Ebenso werden eine persistierende Negativsymptomatik und neurokognitive Störungen als prognostisch ungünstig eingestuft (Galderisi et al., 2014).

1.7 Ätiologie

Die Frage nach der zugrundeliegenden Ätiologie der Schizophrenie konnte bis dato trotz intensiver Forschungsanstrengungen nicht abschließend geklärt werden, weshalb bisher nur symptomorientierte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen. Zahlreiche Studien bestärken die Hypothese, dass die Ätiologie der Schizophrenie multifaktoriell begründet sein muss. Die Krankheitsmanifestation und Symptomausprägung wird durch endogene (z. B. genetische) und exogene (z. B. nicht-genetische) Faktoren beeinflusst (McCutcheon et al., 2023). Vermutet wird hierbei ein additives Zusammenspiel, wobei eine gegenseitige Beeinflussung (Interaktion) als auch ein unabhängiges Wirken beider Faktorengruppen diskutiert werden (Tsuang et al., 2004; Davis et al., 2016; Maier et al., 2016).

1.7.1 Umweltfaktoren

Umweltfaktoren (exogene Faktoren) können neuronale Entwicklungsstörungen des Menschen mitbedingen. Hieraus resultieren hirnanatomische Veränderungen mit speziellen neurophysiologischen und biochemischen Merkmalen. Diese steigern letztendlich die Vulnerabilität gegenüber psychiatrischen Erkrankungen (Möller et al., 2011). Bei fehlenden *Coping*-Strategien (Palmer et al., 2014) oder nicht vorhandenen Resilienzfaktoren (Mizuno et al., 2016) können exogene Faktoren wie Drogen, Infektionen, Schwangerschaftskomplikationen, psychosozialer Stress, u.v.m. die Erstmanifestation bzw. die Exazerbation psychotischer Symptome begünstigen. Entsprechend der *Multiple-Hit* Hypothese sind hierbei das Zusammenwirken mehrerer Faktoren hinsichtlich der Krankheitsentstehung ausschlaggebend (Davis et al., 2016).
Es folgt eine Auswahl an Umweltfaktoren, welche in Verdacht stehen, einen Einfluss auf die Krankheitsmanifestation auszuüben. Eine Infektion der Mutter (z. B. Influenza, Röteln oder Toxoplasmose) während der pränatalen Phase, geht für das ungeborene Kind mit einer erhöhten Anfälligkeit für Schizophrenie einher (Penner und Brown, 2007). Es wird vermutet, dass die in Folge einer viralen oder bakteriellen Infektion ausgeschütteten Zytokine die physiologische Entwicklung des fetalen Nervensystems beeinträchtigen (Ashdown et al., 2006; Dalman et al., 2008). Weitere risikoerhöhende Faktoren stellen eine starke psychosoziale Belastung der Mutter während der Perinatalphase, z. B. durch den Tod eines Angehörigen (Khashan et al., 2008), postnatale Kopf- und Gehirnverletzungen des Kindes (David und Prince, 2005) sowie Kindheitstraumata, verursacht z. B. durch Trennung oder Tod der Eltern (Morgan und Fischer, 2006), dar. Zudem gibt es Hinweise, dass die Geburt und das Aufwachsen in einer Großstadt sowie

Cannabiskonsum während der Adoleszenz ebenfalls positiv mit dem Risiko an einer Schizophrenie zu erkranken, assoziiert sind (Davis et al., 2016; Marconi et al., 2016).

1.7.2 Genetik der Schizophrenie

Die genetische Epidemiologie quantifiziert den gemeinsamen Einfluss von Umweltfaktoren (exogene Faktoren) und Genen (endogene Faktoren) bezogen auf die Krankheitsentstehung. Das hieraus gewonnene Wissen über die Pathophysiologie wird für die Entwicklung von besseren Diagnostik- und Therapieoptionen benötigt (Rujescu, 2007; Victor, 2007).

Die Schizophrenie weist eine polygene Basis auf, welche gekennzeichnet wird durch diverse z. T. interagierende Genloci, wie z. B. einzelne Genvarianten (SNPs) und verschiedene Vulnerabilitätsgene (Risikogene, Suszeptibilitätsgene). Die Vererbung dieser krankheitsspezifischen Genloci folgt nicht den Mendelschen Gesetzen, was die genetische Forschung dieser Erkrankung zusätzlich erschwert. Kriterien, die belegen, dass es sich bei der Schizophrenie um eine multifaktoriell-polygene Erkrankungen handelt, sind: ein relativ häufiges Erkrankungsaufkommen innerhalb der Bevölkerung (> 1 %); eine interindividuell unterschiedlich stark ausgeprägte Symptomatik; eine familiäre Häufung sowie ein mit dem Verwandtschaftsgrad korrelierendes Erkrankungsrisiko (Bailer et al., 2002).

Bestimmte genetische Loci (z. B. Risikoallele von Polymorphismen) können hierbei vermehrt in der Bevölkerung auftreten und stehen im Verdacht, die Entwicklungs- und Regulationsprozesse des ZNS zu beeinflussen, wodurch sie entweder mit einem erhöhten oder einem erniedrigten Schizophrenierisiko assoziiert werden. Diese risikomodulierenden Loci sind hierbei nicht allein für die Krankheitsentstehung verantwortlich, sondern beeinflussen gemeinsam mit diversen exogenen Faktoren (Umweltfaktoren) das Erkrankungsrisiko (Maier et al., 2016).

Eine weitere Herausforderung in der genetischen Erforschung der Schizophrenie stellt das zu analysierende Genom dar. Es umfasst ca. 20.000 proteincodierende Gene, welche wiederum nur ca. 3 % der gesamten DNA ausmachen (Amaral et al., 2023). Dem überwiegenden nicht-proteincodierenden Anteil werden jedoch verschiedene regulatorische Funktionen zugeschrieben, welche u. a. die Genexpression steuern. Durch diese modifizierenden Prozesse resultieren weit über 100.000 verschiedene Proteine, deren eindeutige Funktionen bis dato größtenteils unbekannt sind (Maier et al., 2016).

Familien-, Zwillings- und Adoptionsstudien

Die ersten Ansätze genetischer Forschungsarbeiten lieferten Familienstudien. Indexfamilien wurden mit Hilfe von Stammbaumanalysen identifiziert, anhand derer Aussagen über eine entsprechende familiäre Häufung (Familiarität) getroffen werden konnten. Zahlreich durchgeführte Familienstudien (u. a. von Coryell et al., 1988; Gershon et al., 1988; Kendler et al., 1993) konnten bereits hinreichend den Aspekt der Familiarität für die Schizophrenie belegen (Bailer et al., 2002). Zudem konnte beobachtet werden, dass das Erkrankungsrisiko mit zunehmender Ähnlichkeit der Gene, zwischen dem betroffenen Familienmitglied und der zu vergleichenden Person exponentiell ansteigt (Kendler et al., 1993; Kendler und Gardner, 1997; Tsuang et al., 2001; Sullivan et al., 2003).

Heritabilitätsstudien (Zwillings- und Adoptionsstudien) kommen zur Anwendung, um zu klären, in wieweit die beobachtete Familiarität genetisch oder sozial begründet ist. Zwillingsstudien ermitteln den Grad der Übereinstimmung (Konkordanz) hinsichtlich des Phänotyps zwischen dizygoten und monozygoten Zwillingen (Victor, 2007). Zwillingsstudien, in denen das Geschwisterpaar weitestgehend denselben Umweltfaktoren ausgesetzt war, ergaben für einen dizygoten Zwilling ein 10 bis 15 % erhöhtes Risiko, selbst an Schizophrenie zu erkranken, wenn bereits das Geschwisterkind an Schizophrenie erkrankt war. Monozygote Zwillinge hingegen zeigten ein 40 bis 50 % Erkrankungsrisiko auf (Sullivan et al., 2003). Die höhere Konkordanzrate bei eineiigen Zwillingspaaren spricht für das Vorliegen einer genetischen Beeinflussung. Die ermittelte Konkordanzrate von deutlich unter 100 % unterstreicht zudem eine Beteiligung nicht-genetischer Faktoren in der Krankheitsentstehung (Dean und Murray, 2005; Morgan und Fisher, 2006). Weiterführende Untersuchungen ergaben, dass sowohl die Nachkommen des erkrankten Zwillings als auch des phänotypisch gesunden Zwillings ein erhöhtes Erkrankungsrisiko aufwiesen. Dies impliziert, dass gesunde Angehörige, mit scheinbar niedriger Penetranz, die genetische Veranlagung besitzen und diese auch weitervererben können (Gottesman und Bertelsen, 1989). Anhand von Zwillingsstudien wurde für die schizophrene Störungen eine Heritabilität von ca. 70 bis 80 % errechnet (Sullivan et al., 2003; Polderman et al., 2015; Hilker et al., 2018).

Der Vorteil der Adoptionsstudien besteht darin, dass Gen-Umwelt-Interaktionen überprüft werden können. Somit ist es mit diesem Studiendesgin möglich, das Vorliegen einer genetischen Determination zu belegen (Kendler et al., 1994; Kety et al., 1994). Shih und Kollegen ermittelten 2004, dass Adoptivkinder, welche von einem an Schizophrenie erkrankten leiblichen Elternteil abstammen, im Vergleich zur

Allgemeinbevölkerung, ein sechs- bis zehnmal höheres Risiko selbst an Schizophrenie zu erkranken, aufwiesen. Demgegenüber ermittelten Kety und Kollegen (1994) sowie Kendler und Kollegen (1994), dass Kinder, die von an einer Schizophrenie erkrankten Eltern adoptiert wurden, kein erhöhtes Erkrankungsrisiko zeigten. Daraus schlussfolgerten sie, dass allein familienspezifische (exogene) Faktoren keinen wesentlichen Beitrag zur Krankheitsentstehung leisten.
Krankheitsverursachende Gene lassen sich mit Hilfe der Familien- und Zwillingsstudien zwar nicht identifizieren, jedoch vermitteln sie die Erkenntnis, dass neben den genetischen Faktoren auch die nicht-genetischen Faktoren einen signifikanten Einfluss auf die Ätiologie der Erkrankung auszuüben scheinen (Wray und Gottesman 2012).

Kopplungsstudien (*Linkage Studies*)

Einer der ersten molekulargenetischen Ansätze stellten Kopplungsstudien (*Linkage Studies)* dar. Hierbei wird innerhalb eines Stammbaumes, welcher erkrankte Familienangehörige aus mindestens zwei Generationen aufweisen muss (Multiplexfamilie), die gemeinsame Vererbung eines Phänotyps (z. B. Schizophrenie) mit einem genetischen Marker (z. B. Mikrosatelliten) untersucht. Es erfolgt die Identifizierung einer vermeintlich Phänotyp-prägenden Genregion, durch Beobachten einer überdurchschnittlich häufig gemeinsamen Vererbung von Phänotyp und des vorab markierten Genlocus. Lewis und Kollegen veröffentlichten 2003 eine 20 Kopplungsstudien umfassende Metaanalyse. Sie detektierten neben mehreren Kandidatenregionen auch eine signifikante Kopplung für die Region 2p12 bis q22.1. Ng und Kollegen gelang es 2009 mit ihrer Metaanalyse einen Teil dieser Ergebnisse zu replizieren. In den letzten Jahren konnten zwar vereinzelt signifikante Kopplungen gefunden und repliziert werden, jedoch erwiesen sich die dazugehörigen Genregionen als zu groß (> 4000 Gene), was dazu führte, dass die eigentlich verursachenden DNA-Varianten (Risikogene) mit diesem Ansatz nicht gefunden werden konnten (Rujescu, 2007).

***Copy Number Variations* (CNV)**

Einen weiteren Ansatz zur Aufklärung der genetischen Ätiologie der Schizophrenie stellen *Copy Number Variations* (CNVs) dar. Diese strukturellen Variationen im Genom entstehen dadurch, dass bestimmte Gene in verringerter (Deletion) oder in erhöhter (Duplikation) Kopienanzahl, im Vergleich zum Referenzgenom, vorliegen (Maier et al., 2016). CNVs treten zwar nur selten im Genom auf, gehen jedoch im

Vergleich zu anderen Risikovarianten (z. B. SNPs) mit einer deutlich höheren Penetranz für die Schizophrenie (ca. 2-18 %) einher (Kirov et al., 2014).
Die erste Mikrodeletion, welche in Verbindung mit der Schizophrenie gebracht wurde, beruhte auf Beobachtungen von Patienten mit einem DiGeorge-Syndrom. Ein Teil dieses Patientenklientels wies u. a. psychotische Störungen auf (Pulver et al., 1994). Es ist bekannt, dass ca. 83 % der Patienten eine Mikrodeletion auf dem Chromosom 22q11.2 besitzen (Driscoll et al., 1992). Diese Deletionsregion umfasst ca. 40 Gene, welche nach derzeitigem Wissensstand die Gehirnfunktionen und die Entwicklung des ZNS beeinflussen (Giegling et al., 2017).
Dank des technologischen Fortschritts ist nun eine hypothesenfreie Detektion solcher kleinsten CNVs möglich. Diverse Studien konnten seitdem vielversprechende Ergebnisse präsentieren. U. a. detektierten Stefansson und Mitarbeiter (2008) an über 50.000 Probanden drei Variationen (1q21.1, 15q11.2, 15q13.3), die mit der Schizophrenie assoziiert waren. Alle 3 CNVs konnten im Verlauf durch unabhängige Studiengruppen repliziert werden (International Schizophrenia Consortium, 2008; Kirov et al., 2009). Warland und Kollegen (2019) kamen zu der Erkenntnis, dass Schizophrenie assoziierte CNVs signifikant mit hirnanatomischen Veränderungen korrelieren. Sie fanden heraus, dass Volumenmodifikationen (vor allem des Thalamus, Nucleus accumbens und des Hippocampus) mit einer verminderten kognitiven Leistung einhergingen, was sie wiederum als Biomarker (Endophänotypen) auszeichnen könnte. Anhand dieser Studien wird das gegenwärtige Forschungsinteresse auf diesem Gebiet deutlich. Die große und nachvollziehbare Hoffnung besteht darin, dass CNVs direkt zur Pathophysiologie der Schizophrenie führen werden.

Kandidatengen- und genomweite Assoziationsstudien

Zwei weitere Ansätze Suszeptibilitätsgene zu identifizieren, sind Kandidatengen- und genomweite Assoziationsstudien (GWAS), sogenannte Assoziationsuntersuchungen.
Kandidatengenstudien überprüfen mögliche Assoziationen zwischen DNA-Varianten eines Gens, welches mit der Krankheitsentstehung in Verbindung gebracht wird, und der Erkrankung. Kandidatengenstudien sind somit hypothesengeleitet (Owen et al., 2004). Diese Art von Untersuchung entspricht einem Fall-Kontroll-Studiendesign. Hierbei wird ermittelt, in welcher Kohorte (Fall oder Kontroll) die Allelfrequenzen dieser einzelnen *Single Nucleotide Polymorphismen* häufiger vorkommen. Unterscheiden sich die Allelfrequenzen zwischen beiden Gruppen signifikant, wird eine gesteigerte Suszeptibilität für diesen Polymorphismus angenommen (Victor, 2007). SNPs stellen kleinste Veränderungen in der Abfolge der Komplementärbasen (Adenin, Guanin,

Cytosin und Thymin) dar. Das Genom einer Person kann bis zu 5 Millionen dieser Polymorphismen aufweisen. SNPs übernehmen zwar keine direkten proteinkodierenden Funktionen, sie können jedoch die Genregulation beeinflussen (Maier et al., 2016).

Der Vorteil der Kandidatengenstudie ist, dass eindeutige Assoziationen zwischen einer Genvariante (Allel) und einer Erkrankung auch bei Genen mit einem geringen Effekt, wie sie häufig bei der genetisch komplexen schizophrenen Erkrankung auftreten, ermittelt werden können. Die spricht bei ausreichend großen Stichproben für eine hohe Sensitivität der Methode (Rujescu, 2007; Giegling et al., 2017). Es ist jedoch darauf zu achten, dass Populationsstratifikation bedingt z. B. durch zu geringe Fallzahlen (Shi et al., 2008), ungleiche Geschlechterverteilung oder einer genetischen Heterogenität innerhalb der Kohorte (Cardon und Palmer, 2003) häufig sowohl zu falsch-positiven als auch zu falsch-negativen Ergebnissen führen kann.

Seit der Einführung der Chip-Technologie ist eine systematische Untersuchung des gesamten Genoms möglich. Mit Hilfe dieses Hochdurchsatzverfahrens kann eine Vielzahl an genetischen Markern (SNPs) gleichzeitig evaluiert werden, mit dem primären Ziel, Polymorphismen zu identifizieren, welche eine signifikante Assoziation zu einem bestimmten Phänotyp aufweisen, um letztendlich hierüber DNA-Sequenzen (Risikogene) zu detektieren, welche einen krankheitsmodulierenden Einfluss besitzen (*Schizophrenia Psychiatric Genome-Wide Association Study*, 2011; Giegling et al., 2017). Mit dieser Methode wurde der Grundstein der genomweiten Assoziationsstudie gelegt, ein Fall-Kontroll-Studiendesign mit einem hypothesenfreien Ansatz (Rujescu, 2007). Voraussetzung für diese Art von Untersuchung sind ausreichend hohe Fallzahlen von über mehreren 10.000 Probanden, um falsch-positive Befunde möglichst gering zu halten (Maier et al., 2016). Lencz und Kollegen veröffentlichten 2007 die erste GWAS zu Schizophrenie. Sie detektierten aus über 500.000 untersuchten SNPs eine Assoziation zwischen der Schizophrenie und dem Gen *CSF2RA* (*colony stimulating factor, receptor 2 alpha*), allerdings fiel ihre Teilnehmerzahl, bestehend aus 178 Fällen und 144 Kontrollen, gering aus, weshalb ihre Ergebnisse kritisch hinterfragt werden müssen. Erste beeindruckende GWAS-Ergebnisse ermittelte 2008 die Forschungsgruppe um O´Donovan. Ihre Metaanalyse lieferte solide Hinweise für eine Assoziation mit dem Zinkfingerprotein-804A-Gen (*ZNF804A*). Die genaue Funktion des Zinkfingerproteins ist bis dato ungeklärt, wobei eine Beteiligung des Proteins im Bereich der Genexpressionsregulation mit Auswirkungen auf die Gehirnentwicklung vermutet wird (O´Donovan et al., 2008; Zhou et al., 2017). 2009 konnten Stefansson und Kollegen für die Gene des *Major Histocompatibility Complex* (MHC), Neurogranin (*NRGN*) sowie des Transkriptionsfaktor 4 (TCF4) ebenfalls eine signifikante Assoziation ermitteln. Diese wurden seither mehrfach von unabhängigen

Studiengruppen als Risikogene für die Schizophrenie repliziert (Steinberg et al., 2011; Ripke et al., 2014). Die MHC Genregion kodiert für den Haupthistokompatibilitätskomplex, welcher eine wesentliche Rolle im Rahmen der Immunabwehr einnimmt, was eine mögliche immunologische Beteiligung an der Ätiologie der Erkrankung impliziert (Stefansson et al., 2009; Ripke et al., 2014; Mokhtari und Lachmann, 2016).

Um dem Ziel, reliable und valide Ergebnisse zu erhalten, gerecht zu werden, wurde 2007 das *Psychiatric Genomics Consortium* (PGC) gegründet, wodurch es möglich war, Meta- und Mega-Analysen für komplexe, psychiatrische Erkrankungen durchzuführen. Bis dato wurden Proben von über 76.000 Personen mit Schizophrenie untersucht (Trubetskoy et al., 2022). Dies ermöglichte die Durchführung großer genomweiter Assoziationsstudien und letztendlich die Detektion zahlreicher mit Schizophrenie assoziierter chromosomaler Regionen. 2014 veröffentlichte das PGC eine sehr große GWAS zur Schizophrenie. Es wurden für die Studie insgesamt 36.989 Patienten und 113.075 Kontrollpersonen eingeschlossen. Letztendlich konnten in dieser Untersuchung 108 unabhängige Genloci detektiert werden, die mit einem erhöhten Risiko, an einer Schizophrenie zu erkranken, einhergehen (Ripke et al., 2014). Die Studienergebnisse des PGC aus 2014 beinhalteten neben 83 bisher unbekannten Loci auch bereits bekannte Risikogene (Ripke et al., 2014), wodurch u. a. die Glutamat- und Dopaminhypothese bekräftigt wurden (Giegling et al., 2017) als auch der Zusammenhang zur auf Chromosom 6 lokalisierten MHC Region (6p21.3-22.1) (Ripke et al., 2014).

1.8 *TCF4* Gen

Neben der MHC Region konnte auch die Assoziation des *TCF4* Gens mit der Schizophrenie wiederholt bestätigt worden (Steinberg et al., 2011; Aberg et al., 2013). Die genomweite Assoziationsstudie von Ripke et al. (2014) zeigte zudem für das *TCF4* Gen beste p-Werte von $p= 3{,}34 \times 10^{-12}$. Die aktuell größte Assoziationsstudie zur Schizophrenie mit über 76.000 untersuchten Patienten ergab ebenfalls Assoziationen von Polymorphismen im *TCF4* Gen in diesen Signifikanzbereichen (Trubetskoy et al., 2022).

1.8.1 Transkriptionsfaktor 4

Das humane *TCF4* Gen (Lokalisation: 18q21.2) kodiert für den Transkriptionsfaktor 4 (Chen et al., 2021). Dieses DNA-bindende Protein steuert die Transkriptionsrate und beeinflusst somit die Genexpression. An welchen Ziel-Genen, welche Prozesse stattfinden, lässt sich bisher nur erahnen. Der Transkriptionsfaktor 4 weist ein *basic Helix-Loop-Helix* (bHLH) Strukturmotiv auf: eine kürzere α-Helix 1 ist über eine Windung (*Loop)* mit einer längeren α-Helix 2 verbunden (Murre, 2019). Es gehört somit, wie auch die beiden Transkriptionsfaktoren TCF12 und TCF3, zur Klasse I der bHLH-Proteine. Die Klasse I bildenden Transkriptionsfaktoren werden auch als E-Proteine bezeichnet (Massari und Murre, 2000). Der Transkriptionsfaktor 4 kann in seiner Aktivität durch unterschiedlichste Prozesse beeinflusst werden. Die nachfolgende Abbildung 1 stellt schematisch die Proteindomänen des Transkriptionsfaktors 4 dar.

N-terminales Ende C-terminales Ende

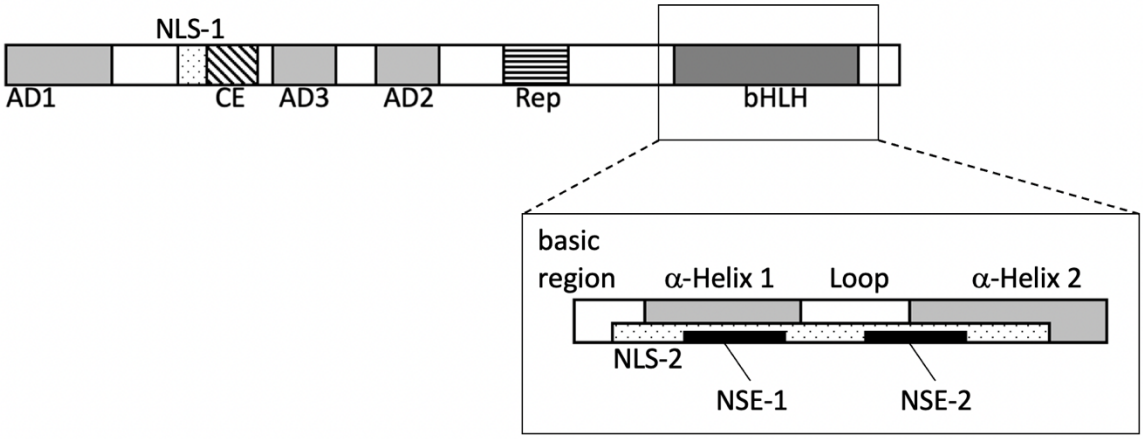

Abb.1: Schematische Darstellung der TCF4 Proteindomänen in voller Länge (eigene Abbildung). AD= *Activation Domain*; NLS= *Nuclear Localization Signal Domain*; CE= *Conserved Element Domain*; Rep= *Repression Domain*; bHLH= *basic Helix-Loop-Helix Domain*

Am C-terminalen Ende des TCF4 Proteins befindet sich die *Basic Region*. Diese aus basischen Aminosäuren (wie z. B. Arginin, Lysin) bestehende, positiv geladene Domäne vermittelt die Wechselwirkung des Transkriptionsfaktors zur negativ geladenen, sauren DNA (Murre, 2019). Die restlichen Aminosäuren der bHLH-Domäne interagieren mit einem anderen bHLH-Protein (der Klasse I bis VII), hierdurch entsteht je nach Reaktionspartner ein Homo- oder Heterodimer. Diese stabilen vierfach Helixstrukturen besitzen nun die Fähigkeit sich an der DNA-Kernsequenz 5´-CANNTG-3´ (N= beliebiges Nukleotid), an der sogenannten Ephrussi-Box (E-Box), zu binden (Sepp et al., 2011).

Der Abbildung 1 ist zu entnehmen, dass am N-terminalen Ende des TCF4 Proteins bis zu drei Aktivierungsdomänen (AD1, AD2, AD3) sowie eine Repressor-Domäne (Rep) lokalisiert sein können. Diese Bereiche interagieren mit verschiedensten Co-Faktoren. Stellvertretend soll hierbei kurz auf die oppositionellen Faktoren EP300 und *Eight Twenty-One* (ETO) in Bezug auf die AD1 eingegangen werden. Der Co-Aktivator EP300 ist eine Histonacetyltransferase. Dieses Enzym lockert das Chromatingerüst auf, was den Zugang des TCF4 zur DNA erleichtert. Der Co-Repressor ETO fördert hingegen, mittels Rekrutierung von Histondeacetylasen, die DNA-Kondensation. Eine Bindung des regulierenden Proteins an die DNA wird hierdurch unterbunden. Diese Gegenspieler konkurrieren letztendlich um die Bindungsstelle an der AD1. Daraus ergibt sich, dass abhängig vom gebundenen Co-Faktor die Transkription der TCF4 Zielgene aktiviert oder unterdrückt werden (Teixeira et al., 2021). Des Weiteren können auch die beiden intramolekularen Domänen *Conserved Element Domain* (CE) und *Repression Domain* (Rep) die jeweiligen Aktivierungsdomänen beeinflussen, indem sie die Rekrutierung von Co-Faktoren unterdrücken (Teixeira et al., 2021). Herbst und Kolligs beschriebenen 2008 in ihrer Arbeit eine Repression der AD1 durch CE. Hingegen scheint die *Repression Domain* die Aktivität der AD1 und AD2 zu supprimieren (Markus et al., 2002). Als weiterer regulatorischer Faktor gilt Calcium. Calcium-bindende Proteine (z. B. Calmodulin, S100) beeinflussen, durch Interaktion mit der *Basic Region*, die DNA-Bindung der Klasse I bHLH-Proteine (Corneliussen et al., 1994). Ein erhöhter intrazellulärer Calciumspiegel aktiviert Calmodulin, was wiederum bHLH-Homodimere von einer DNA-Bindung abhält und somit die Transkriptionsrate herabsetzt. Interessanterweise sind bHLH-Heterodimere für diese Art der Inhibierung weniger sensitiv (Saarikettu et al., 2004).

Neben diesen regulatorischen Elementen beinhaltet die Proteinstruktur des TCF4 *Nuclear Localization Signal Domains* (NLS) sowie *Nuclear Export Signals* (NES). Diese Bereiche koordinieren, nach erfolgter Proteinbiosynthese des TCF4 im Zytoplasma, den Transport des regulierenden Proteins in den Nucleus, dem eigentlichen Handlungsort des Transkriptionsfaktors (Greb-Markiewicz et al., 2019).

Derzeit sind bis zu 18 verschiedene Isoformen des TCF4 bekannt: TCF4-A bis TCF4-R. Die Isoformen unterscheiden sich in der Ausprägung (komplett, inkomplett, fehl) in den folgenden Sequenzen: AD1, CE und NLS-1. Hingegen weist jede Isoform in ihrer Proteinstruktur die Elemente: AD3, AD2, Rep, bHLH, NLS-2, NSE1 und NSE2 auf. Nicht vorhandene Domänen (z. B. Fehlen von NLS-1) können durch eine Heterodimer-Bildung, d. h. eine Interaktion mit einem bHLH-Protein welches ein NLS-1 Element aufweist, ausgeglichen werden (Sepp et al., 2011). Summa summarum orientiert sich die Transkriptionsrate und somit letztendlich auch die Genexpression, an den

interagierenden bHLH-Proteinen (Transkriptionsfaktor-Komplexe), den Aktivierungs- und Repressor-Domänen sowie an den vorliegenden Co-Faktoren (Murre et al., 2019).

1.8.2 Transkriptionsfaktor 4 während der neuronalen Entwicklung

Der Transkriptionsfaktor 4 (TCF4) kann während der Entwicklung in allen Zellen des Körpers nachgewiesen werden. Dabei weist jede Gewebeart ein individuelles Expressionsniveau des Transkriptionsfaktors auf (Sepp et al., 2011). Insbesondere wurde während der pränatalen Phasen eine vermehrte Produktion des TCF4 im Gehirn beschrieben (Flora et al., 2007; de Pontual et al., 2009). Ab dem frühen Kindesalter reduziert sich die TCF4 Produktion und es stellt sich zeitlebens ein konstanter Produktionsgrundwert des Transkriptionsfaktors ein (Li et al., 2018).
Bereits bekannt ist, dass verschiedene neuronale bHLH-Proteine der Klasse II (u. a. Hes, Id, NEUROG1, NEUROG2, ASCL1) Einfluss auf die Zelldifferenzierung von Neuroblasten (neuronale Vorläuferzellen) ausüben (Imayoshi und Kageyama, 2014). Es existieren Hinweise, dass eine Dimer-Bildung zwischen diesen neuronalen bHLH-Proteinen Klasse II und dem TCF4 (bHLH-Protein Klasse I) stattfinden (Sepp et al., 2011; Moen et al., 2017). Es wird vermutet, dass TCF4 in bestimmten Gehirnregionen einen obligatorischen Interaktionspartner i. R. der neuronalen Differenzierung darstellt (Massari und Murre, 2000). Ein kausaler Zusammenhang zwischen diesen TCF4 gebundenen Dimeren und den neurogenen Entwicklungsprozessen ist bis dato noch nicht belegt (Teixeira et al., 2021). Dennoch wird das Bestehen einer möglichen Korrelation durch das Krankheitsbild Pitt-Hopkins-Syndrom (PTHS) bekräftigt. Eine Haploinsuffizienz des *TCF4* Gens verursacht diese seltene, mit schweren neurologischen Entwicklungsstörungen einhergehende Erkrankung. Die Patienten leiden häufig an einer schweren mentalen und motorischen Retardierung, an Sprachstörungen sowie Epilepsie (Zweier et al., 2007). Somit liegt es nah, dass TCF4 entscheidend zur Entwicklung des Nervensystems beiträgt (Forrest et al., 2013).
Interessanterweise wurde das *TCF4* Gen auch mit neurokognitiven und neurophysiologischen Endophänotypen der Schizophrenie in Verbindung gebracht. Vor allem im Bereich des verbalen Gedächtnisses weisen schizophren Erkrankte häufig Defizite auf (Heinrichs und Zakzanis, 1998). Unabhängige Studien beobachteten hierzu einen Zusammenhang zwischen dem Ausprägungsgrad des verbalen Gedächtnisdefizites und einer zunehmenden genetischen Belastung (Cannon et al., 2000; Van Erp et al., 2008). Des Weiteren existieren diverse Untersuchungen, die auf einen möglichen Zusammenhang zwischen *TCF4* Gen-Veränderungen und neurophysiologischen Endophänotypen hinweisen. Für Mäuse, welche postnatal im

Gehirn eine erhöhte TCF4 Expression aufwiesen, ergab sich im EEG eine reduzierte Präpulsinhibition (Brzózka et al., 2010). Dieses akustisch evozierte Potenzial spiegelt die Funktion des sensomotorischen *Gatings* wieder, eine Art Filterfunktion des gesunden Gehirns für Außenreize, womit eine Reizüberflutung vorgebeugt werden soll (Swerdlow und Geyer, 1998). In einer weiteren unabhängigen Studie, bestehend aus gesunden Kontrollprobanden sowie Schizophrenie-Patienten, konnte ebenfalls ein Zusammenhang zwischen einem *TCF4* Loci und eines verminderten sensomotorischen *Gatings* beobachtet werden (Quednow et al., 2011). Die bis dato erhobenen Forschungsergebnisse lassen erkennen, dass weitere Untersuchungen in Bezug auf Schizophrenie und dem *TCF4* Gen, vor allem auf dem Gebiet der ereigniskorrelierten Potenziale, als sehr vielversprechend erscheinen.

1.9 Ereigniskorrelierte Potenziale

Ereigniskorrelierte Potenziale (EKP) sind elektrische Spannungsschwankungen und werden durch externe Stimuli (visuell, akustisch, somatosensorisch, motorisch) generiert. Sie repräsentieren Reizverarbeitungsprozesse und können mit Hilfe eines EEGs erfasst und mit entsprechenden Analyseprogrammen visualisiert werden (Buchner, 2014). In der vorliegenden Arbeit erfolgte mit Hilfe des *Oddball*-Paradigmas die Generierung des akustisch evozierten Potenzialen (AEP) P300. Hierbei werden zunächst jedem Probanden Sequenzen von repetitiven akustischen Reizen (externe Stimuli) präsentiert. Ein im Verlauf ergänzter unerwarteter, abweichender Ton (*Oddball*-Stimulus) führt letztendlich zu einer entsprechenden neurokognitiven Reaktion, welche sich nach erfolgter Aufarbeitung mittels dem Analyseprogramm *Brain-Vision Analyzer* (Brain Products GmbH, München) als P300 darstellt. Die nachfolgende Abbildung 2 zeigt ein solches idealisiertes, auditorisch stimuliertes EKP.

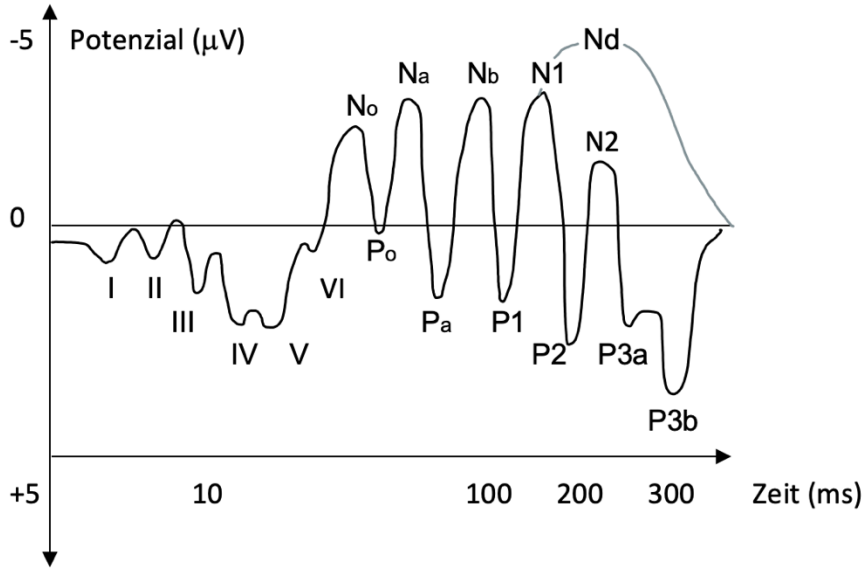

Abb.2: Idealisierte Darstellung eines AEP (eigene Abbildung).

Nach erfolgter *Oddball*-Stimulation und Mittelung der EEG-Daten ergeben sich sowohl positive (P1, P2, P3, usw.) als auch negative (N1, N2, N3, usw.) Potenzialgipfel, welche mit fortlaufenden Nummern versehen werden. Eine Bezeichnung entsprechend der mittleren Latenzzeit (z. B. N20, P300) ist ebenfalls möglich. Die jeweiligen Gipfel repräsentieren die einzelnen EKP und weisen dabei eine charakteristische Form, Amplitude und Latenzzeit auf. Die Amplitude eines EKP, angegeben in der Einheit Mikrovolt (μV), ist definiert als der Abstand zwischen Amplitudenmaximum und dem nachfolgenden Amplitudenminimum. Die Latenzzeit, angegeben in der Einheit Millisekunden (ms), entspricht der Zeitspanne zwischen extern erzeugtem Stimulus und dem jeweiligen Amplitudenmaximum (Buchner, 2014). Die Potenzialgipfel I bis VI innerhalb der ersten 10 ms entsprechen Hirnstammpotenzialen. Diese und die nachfolgenden Komponenten bis einschließlich 100 ms Latenzzeit werden zu den exogenen (sensorischen) EKPs gezählt. Ihre Entstehung hängt überwiegend von den physikalischen Eigenschaften des Reizes ab. Endogene EKPs, üblicherweise mit einer Latenzzeit von > 100-2000 ms, werden anhand der Art der Stimulusverarbeitung (z. B. Aufmerksamkeit) definiert und eignen sich daher zur Untersuchung kognitiver Prozesse. Es ist dabei zu beachten, dass die späteren (endogenen) EKPs von verschiedenen Faktoren abhängig sind, u. a. von Wachheit sowie der Tageszeit, dem Kaffee- und Nikotinkonsum und der Motivation des Probanden (Buchner, 2014).

1.9.1 Akustisch evoziertes Potenzial P300

Das akustisch evozierte Potenzial P300 wurde erstmals 1965 von Sutton und Kollegen beschrieben. Es besitzt eine positive Amplitude mit einem Maximum im Bereich der parietalen Ableitepositionen und tritt bei Anwendung eines klassischen auditiven *Oddball*-Paradigmas etwa 300 bis 450 ms nach Präsentation von seltenen, aufgabenspezifischen Reizen auf (Sutton et al., 1965; Light et al., 2012; Buchner, 2014; Owens et al., 2016). Die Amplitude spiegelt hierbei das Ausmaß der neuronalen Aktivität (in μV) wider, die Latenz hingegen gibt die zeitliche Dauer (in ms) dieser Aktivierung wider (Friedman et al., 2001).

Squires und Kollegen (1975) sowie Courchesne und Kollegen (1975) kamen unabhängig voneinander zu der Erkenntnis, dass sich die P300 aus mehreren Subkomponenten zusammensetzen muss. Courchesne et al. (1975) konnten mit Hilfe einer Erweiterung des *Oddball*-Paradigmas, indem sie zusätzlich zu den seltenen Zielreizen und den Standardtönen einen überraschenderweise neuen Ton (aufgabenirrelevanter Neuheitsreiz) einspielten, zusätzlich zum P3b Potenzial ein früher auftretendes P3a Potenzial evozieren *(Novelty* P3). Dieses neue Potenzial konnten Squires und Kollegen ebenfalls generieren, indem sie ein aktives und passives *Oddball*-Paradigma durchführten. Hierbei mussten die Probanden zeitgleich zum Einspielen der klassischen Standardtöne und seltenen Zielreize (aktive Bedingung) ein Buch lesen (passive Bedingung). Mit dem Einspielen eines der seltenen Zielreize generierten sie so ein früher auftretendes Potenzial (P3a). Aus diesen neuen Erkenntnissen erfolgte die Unterteilung des P300 Potenzial in P3b und P3a, wobei die P3b am ehesten dem klassischen P300 entspricht (Squires et al., 1975).

Die P3a Komponente besitzt ebenfalls eine positive Amplitude, welche im Vergleich zur P3b eine niedrigere Höhe und eine kürzere Latenz sowie eine eher frontozentrale Oberflächenverteilung aufweist. Die im Vergleich zur P3a etwas verzögert auftretende P3b Komponente weist hingegen eine eher temporoparietale Oberflächenverteilung auf (Soltani und Knight, 2000; Owens et al., 2016). Über die Generatoren der AEPs herrscht bis dato große Uneinigkeit. Was die Detektion der Quellen erschwert sind, dass scheinbar mehrere überlappende Hirnregionen, mit teils unterschiedlich intensiver Mitwirkung, an der jeweiligen AEP-Entstehung beteiligt sind (Strobel et al., 2008). Letztendlich implizieren jedoch die unterschiedlichen Morphologien, Topographien sowie die Potenzial-spezifischen Generatoren, dass jedes AEP einen spezifischen kognitiven Prozess abbildet (Näätänen et al., 1978; Dochin und Coles, 1988; Kok, 2001; Polich, 2007). Da die P3a i. d. R. nach einem unerwarteten nicht aufgabenrelevanten Stimulus auftritt, könnte diese Komponente eine unwillkürliche Orientierungsreaktion

samt Bewertung des stattgehabten Neuheitsreiz abbilden (Soltani und Knight, 2000; Friedman et al., 2001; Polich, 2007). Andere Studien wiederum stellen die „unwillkürliche Orientierungsreaktion“ (Goldstein et al., 2002) als auch die „Aufgabenunabhängigkeit“ der P3a in Frage (Debener et al., 2005). Letztendlich konnte bis dato die endgültige funktionelle Bedeutung der P3a noch nicht entschlüsselt werden, was weitere Forschungsbemühungen auf diesem Gebiet mit sich ziehen dürfte.
Die P3b hingegen lässt sich klassischerweise durch ein *Oddball*-Paradigma hervorrufen. Trotz jahrelanger intensiver Erforschung herrscht bis dato noch große Uneinigkeit welche kognitiven Funktionen dieses Potenzial widerspiegelt. Die *Context Updating Hypothese* besagt, dass die P3b lediglich die Reizverarbeitung abbildet, indem neue Situationen bewertet werden. Diese Neubewertung führt letztendlich zu einer Aktualisierung des bereits vorhandenen Schemas (Dochin, 1981). Kok assoziierte die P3b mit dem Arbeitsgedächtnis (Kok, 2001). Andere Autoren hingegen sind der Meinung, dass die P3b eine Verhaltensreaktion auf einen Reiz darstellt. Somit würde die P3b den Reaktionsprozess auf stattgehabte Reize reflektieren (O´Connell et al., 2012; Kelly und O´Connell, 2013). Eine weitere Hypothese wurde 2014 von Verleger und seinen Mitarbeitern vorgestellt. Sie gehen davon aus, dass die P3b Amplitude mit einer Reaktivierung einer bereits bekannten aber derzeit inaktiven Stimulus-Antwort-Verbindung korreliert (Verleger et al., 2014). Es bleibt abzuwarten welche neuen Erkenntnisse sich für dieses spannende Forschungsgebiet zukünftig noch ergeben werden.

1.10 Endophänotypen

Äußerlich feststellbare Merkmale werden als klinischer Phänotyp bezeichnet. Er ist das Produkt aus einem Genotypen und verschiedenen Umwelteinflüssen (Zobel und Maier 2004). Der Endophänotyp (intermediärer Phänotyp) hingegen nimmt eine Mediatorstellung zwischen dem klinischen Erscheinungsbild und dem Genom ein (Earls et al., 2016). Er ist nicht direkt beobachtbar, lässt sich jedoch anhand von experimentellen Untersuchungen abbilden. Der Endophänotyp soll, so die Idee dahinter, im Vergleich zum klinischen Phänotyp, durch eine geringere Genanzahl beeinflusst sein. Was ihn letztendlich für die Erforschung, u. a. hinsichtlich der genetischen Basis polygener Erkrankungen, als sehr interessant erscheinen lässt (Maier et al., 2016).
Zur besseren Veranschaulichung stellt die Abbildung 3 den hypothetischen Zusammenhang zwischen möglichen krankheitsverursachenden Genen, den Endophänotypen und den letztendlich resultierenden Phänotypen dar.

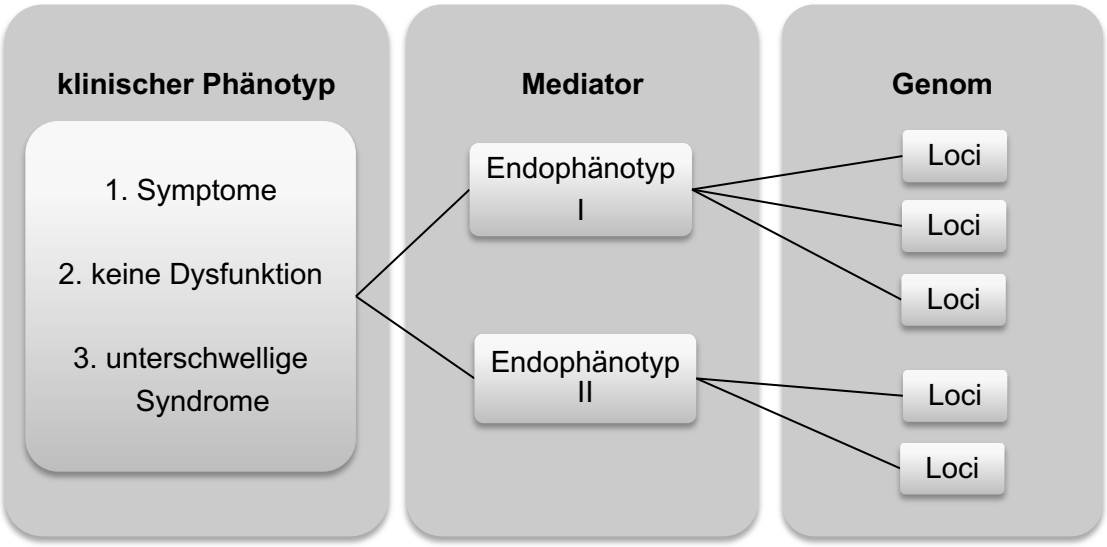

Abb.3: Vereinfachte Darstellung der Zusammenhänge zwischen Endophänotypen, Genen und klinischem Phänotyp (eigene Abbildung).

Das Endophänotypen-Konzept wurde von Gottesman und Shields (1972) initial zur Erforschung der genetischen Basis der Schizophrenie entwickelt. Dieses Konzept basiert darauf, dass psychische Erkrankungen nicht nur neurobiologische Korrelate (Strukturveränderungen des ZNS) aufweisen, sondern auch durch neurobiologische Mechanismen (Hirnfunktionen) verursacht werden. Gottesman und Gould definierten in ihrer 2003 veröffentlichten Publikation den Endophänotypen anhand von fünf Kriterien:

1. Endophänotyp und Erkrankung sind in der Population assoziiert;
2. der Endophänotyp ist vererbbar;
3. der Endophänotyp ist zeitlich stabil, das heißt er sollte schon vor Ausbruch der Erkrankung bestehen und wird nicht durch externe Einflüsse (z. B. Medikamente) verändert;
4. der Endophänotyp wird gemeinsam mit der Erkrankung vererbt (Kosegregation);
5. von der Erkrankung nicht betroffene Angehörige zeigen ebenfalls eine Assoziation mit dem Endophänotyp (Gottesman und Gould, 2003).

Jeder Endophänotyp repräsentiert einen bestimmten neurobiologischen Mechanismus (Zobel und Maier 2004; Maier et al., 2016), dessen zugrundeliegenden Hirnfunktionen als quantitative Messgrößen mittels neuropsychologischer (z. B. verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest), neurophysiologischer (z. B. EEG), laborchemischer (z. B. Bluttests) sowie bildgebender Verfahren (z. B. *Functional Magnetic Resonance Imaging*) ermittelt werden können (Rujescu, 2007). Endophänotypenstudien versprechen sich, anhand dieser möglicherweise genetisch weniger komplexen intermediären Phänotypen eine Subtypisierung der genetisch komplexeren Erkrankung vornehmen zu können, was neben der Suche nach krankheitsverursachenden Genen auch zur Entwicklung von gezielten Diagnostik- sowie Therapiemöglichkeiten beitragen soll

(Zobel und Maier, 2004). Die derzeit genutzten Klassifikationssysteme (DSM, ICD) beruhen auf Beobachtungen und Konventionen, was die Suche nach Suszeptibilitätsgenen und letztendlich auch die Klärung der Ätiopathologie der Schizophrenie erschwert. Eine Kategorisierung in Endophänotypen könnte letztendlich einem neuen biologisch orientierten Klassifikationsversuch dienen (Gottesman und Gould, 2003; Maier et al., 2016).

1.11 Schizophrenie und der Endophänotyp P300

Die P300 zählt mit zu den am meisten untersuchten EKP-Komponenten in der Erforschung psychiatrischer Erkrankungen (Hederih et al., 2021). Die P300 erfüllt die fünf von Gottesman und Gould 2003 definierten Endophänotypen-Kriterien, was sie letztendlich als geeigneten Endophänotypen i. R. der Erforschung der Ätiopathologie der Schizophrenie auszeichnet. Es folgt eine Vorstellung unabhängiger Studien, welche diese besondere Eignung verdeutlichen soll.

Roth und Cannon veröffentlichten 1972 eine der ersten Untersuchung zur P300. Sie ermittelten für schizophren Erkrankte eine reduzierte Amplitude sowie eine verlängerte Latenz der P300. Der Fakt der reduzierten P300 Amplitude bei schizophrenen Patienten, welche mit aufmerksamkeitsbedingten Verarbeitungsdefiziten assoziiert wird, konnte in unabhängigen Folgestudien mehrfach repliziert werden und stellt bis dato einen der robustesten Befunde in der Erforschung von EKP-Abweichungen i. R. der Schizophrenie dar (Pritchard 1981; Weisbrod et al., 1999; Bramon et al., 2004; Turetsky et al., 2007; Light et al., 2012; Hamilton et al., 2019). Eine P300 Amplitudenreduktion fand sich sowohl während einer akuten Psychose, als auch während einer chronifizierten Schizophrenie, sowie unabhängig von einer eingeleiteten medikamentösen Therapie (Frodl et al., 2002; Molina et al., 2004). Mathalon und Kollegen (2000) beschrieben zudem, dass eine zunehmende Erkrankungsdauer mit einer stetigen Amplitudenabnahme sowie mit einer Latenzzunahme in Verbindung steht, was sie dem fortschreitenden pathophysiologischen Prozess der Erkrankung zuordneten. Andere Autoren sahen einen Zusammenhang zwischen P300 Amplitudendefiziten und der Symptomschwere (Frodl et al., 2000). Hamilton und seine Mitarbeiter (2019) beobachteten zudem P300 Amplitudendefizite bei zunächst nicht erkrankten Probanden, welche erst im Verlauf eine schizophrene Störung entwickelten. Somit bestanden P300 Defizite bereits vor dem eigentlichen Erkrankungsausbruch. Zudem konnte eine P300 Amplitudenreduktion auch bei gesunden Verwandten, u. a. bei Geschwistern und zweieiigen Zwillingen, detektiert werden (Weisbrod et al., 1999; Kimble et al., 2000; Owens et al., 2016). Jeon und Polich (2003) ermittelten zudem in ihrer Studie neben den

o. g. Amplitudendefiziten bei schizophren Erkrankten eine verlängerte P300 Latenz. Passend hierzu beobachteten unabhängige Studien eine verzögerte P300 Latenz bei gesunden Familienangehörigen von Schizophrenie Patienten (Karoumi et al., 2000; Turetsky et al., 2000). Somit ist es letztendlich denkbar, dass sich genetische Faktoren von gesunden Verwandten und schizophren Erkrankten, die die P300 beeinflussen, überlappen. Möglicherweise kommt es jedoch bei den gesunden Verwandten aufgrund von fehlenden Faktoren (z. B. Umwelteinflüsse) oder einer unvollständigen Penetranz zu keiner Ausprägung des klinischen Phänotypen. Katsanis und Kollegen führten 1997 eine Zwillingsstudie durch und beschrieben eine signifikante Heritabilität für die P300 Amplitude. Diese Ergebnisse wurden von Hall und seinen Kollegen 2006 repliziert, sie schätzten die Heritabilität der P300 Amplitude auf ca. 69 % (Hall et al., 2006).

Im Vergleich zur P3b ist die Studienlage zur P3a hinsichtlich der geforderten Endophänotypen-Kriterien von Gottesman und Gould (2003) unzureichend, mit zum Teil widersprüchlichen Ergebnissen. Einige Autoren beschrieben eine Reduktion der P3a Amplitude bei schizophren Erkrankten (Daffner et al., 2000; Jahshan et al., 2012; Nagai et al., 2013). Andere Wissenschaftler stellten hingegen keinen signifikanten Unterschied im Vergleich zur Kontrollgruppe fest (Frodl et al., 2001; Michie et al., 2002). Eine weitere Forschungsgruppe beschrieb wiederum eine vergrößerte P3a Amplitude bei schizophrenen Patienten (Schall et al., 1999). Winterer und seine Mitarbeiter kritisierten in ihrer 2003 publizierten Arbeit, dass vorangegangene Untersuchungen eine zu geringe Probandenzahl einschlossen, was letztendlich zu den widersprüchlichen Befunden geführt haben könnte. Sie selbst rekrutierten 66 schizophrene Patienten, 115 gesunde Geschwister von Betroffenen sowie 89 nicht verwandte Kontrollprobanden und generierten ebenfalls mittels des *Oddball*-Paradigmas eine frontale P300 Komponente (entsprechend der P3a) sowie eine temporoparietale Komponente (entsprechend der P3b). Sie beobachteten bei den schizophrenen Probanden als auch bei ihren nicht betroffenen Familienangehörigen eine signifikante P3b Amplitudenreduktion sowie eine signifikante P3a Amplitudenvergrößerung (Winterer et al., 2003).

Es ist hinreichend bekannt, dass P3b und P3a Potenzialdefizite nur einen schwachen Vulnerabilitätsfaktor gegenüber der Schizophrenie darstellen. In Zusammenschau diverser Studien ergibt sich keine eindeutige Krankheitsspezifität, denn auch andere psychiatrische Störungen, wie z. B. bipolare Erkrankungen (O´Donnel et al., 2004), Autismus (Bomba und Pang, 2004), Alkoholismus (Fein und Chang, 2006) und Demenz (Bonanni et al., 2010) weisen Auffälligkeiten im Bereich der P300 auf. Es ist jedoch denkbar, dass all diese Erkrankungen Überschneidungen hinsichtlich ihrer genetischen Basis aufweisen, welche wiederum durch ein und denselben Endophänotypen dargestellt werden können. Diese Überlegung macht deutlich, dass die Notwendigkeit

einer neurobiologisch begründeten Klassifikation zur korrekten Einordnung von psychiatrischen Erkrankungen hinsichtlich der genetischen Ursachenforschung durchaus vielversprechend sein kann. Genetische Studien sind zur Klärung der Ätiopathologie unabdingbar. Insbesondere Publikationen, welche sich mit P3a und P3b assoziierten genetischen Varianten beschäftigten, sind bisher selten und sollten zukünftig mehr Gewichtung in der Erforschung der Schizophrenie einnehmen.

Alle in die vorliegende Arbeit eingeschlossenen Testpersonen gehören zu einem übergeordneten Sample der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Dan Rujescu und PD Dr. Ina Giegling, die von 1997 bis 2012 in München und von 2013 bis 2021 in Halle (Saale) rekrutiert wurden.

2. Zielstellung

Dass der Schizophrenie eine multifaktorielle Ätiopathogenese zugrunde liegt, ist hinlänglich bekannt. Neben den Umweltfaktoren scheint die komplexe Genetik eine wesentliche Rolle bei der Krankheitsentstehung zu spielen. Die Erforschung der genetischen Determination wird durch die Heterogenität, welche die Erkrankung aufweist, erschwert. Dennoch gelang es bereits in diversen Studien, mehrere Suszeptibilitätsgene der Erkrankung, u. a. das *TCF4* Gen, zu identifizieren (Stefansson et al., 2009; Ripke et al., 2014; Trubetskoy et al., 2022).

Einen Ansatz zur genetischen Ursachenforschung stellen Endophänotypen dar. Sie vermitteln als eine Art Mediator zwischen dem Genom und dem klinischen Erscheinungsbild (Hederih et al., 2021). Ihr Vorteil besteht in ihrem scheinbar genetisch weniger komplexen Aufbau, was sie hinsichtlich der Detektion von weiteren Risikogenen für die Schizophrenie interessant erscheinen lässt (Owens et al., 2016). Vor allem die P300 erfüllt die geforderten Endophänotypen-Kriterien von Gottesman und Gould (2003), was sie wiederum als geeignetes EKP für die Schizophrenie auszeichnet.

Das Ziel der Arbeit bestand darin mögliche Zusammenhänge zwischen 16 SNPs des *TCF4* Gens und der P300 Amplitude zu untersuchen. Weiterhin wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen dem Auftreten von psychopathologischen Symptomen schizophrener Patienten und drei ausgewählten *TCF4* Polymorphismen betrachtet.

3. Material und Methodik

3.1 Studiendurchführung

Nach Zustimmung der zuständigen Ethikkommissionen der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) in München, sowie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg (MLU) in Halle (Saale) erfolgte die Ermittlung geeigneter Probanden. Die Teilnehmer wurden ausführlich über den Inhalt und die Ziele der Studie informiert. Anschließend mussten sie schriftlich ihre Einwilligung zur Teilnahme bestätigten. Diese war freiwillig und konnte jederzeit widerrufen werden. Alle Daten der Probanden wurden pseudonymisiert. Die Studie folgte in ihrer Durchführung den Richtlinien der Deklaration von Helsinki.

Für die Probanden der Endophänotypentestung fanden die standardisierten Interviews, körperlichen Untersuchungen sowie die neurophysiologischen Testungen in der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der LMU und in den umliegenden Bezirkskrankenhäusern statt. Die Genotypisierungen der Blutproben erfolgte mit Hilfe des iPLEX-Assays, eines *Matrix Assisted Laser Desorption/Ionisation Time of Flight Mass Spectrometry* (MALDI-TOF) basierten Verfahrens, und wurde von der Sektion molekulare und klinische Neurobiologie der LMU durchgeführt.

Für die PANSS-Testung wurde eine zweite unabhängige Patienten-Stichprobe an der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik der MLU rekrutiert. Diese Probanden wurden ebenfalls interviewt, körperlich untersucht und bei jedem Probanden für die Genotypisierung Blut entnommen. Hier erfolgten die DNA-Extraktionen sowie Konzentrationseinstellungen. Das Genotypisierungsverfahren, basierend auf SNP-*Arrays*, erfolgte in einem externen Labor.

3.2 Probandenrekrutierung

3.2.1 Kontrollgruppe

Die Rekrutierung der Kontrollgruppe an der LMU basierte auf einem mehrstufigen Auswahlverfahren. Die Adressdaten der Probanden wurden mit Hilfe des Einwohnermeldeamtes München per Zufallsprinzip ermittelt. Über den Postweg erhielt jede so ausfindig gemachte Person eine Einladung zur Studienteilnahme und wurde schriftlich über die Ziele der Untersuchung informiert. Mit dem beigelegten Antwortbogen konnten die potentiellen Probanden ihr Interesse an der Studienteilnahme bekunden.

Nach der schriftlichen Zustimmung erfolgte ein standardisiertes Telefoninterview. Die Teilnehmer wurden unter anderem zu eigen- und familienanamnestischen Angaben bezüglich der biographischen Daten, Medikamenteneinnahmen, neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen befragt.

Wiesen die Personen eine unauffällige Anamnese auf, so erhielten sie per Postweg den Anamnesebogen Teil 1. Dieser beinhaltete Fragen zu allgemeinen Angaben wie Geburtsjahr, Größe und Gewicht sowie Fragen zur somatischen und psychiatrischen Krankengeschichte inklusive ambulanter und stationärer Behandlungen. Weiterhin von Interesse waren die somatischen und psychiatrischen Krankengeschichten der Angehörigen bis einschließlich der dritten Generation.

Nach erneuter Eignungsfeststellung zur Studienteilnahme wurden die Probanden in die Universitätsklinik eingeladen. Hier fanden die körperliche und neurologische Untersuchung sowie die venöse Blutentnahme statt. Um bestehende psychische Erkrankungen bei den Kontrollprobanden auszuschließen, erfolgte eine ausführliche, standardisierte Befragung. Grundlage hierfür war das strukturierte klinische Interview nach DSM-IV (Wittchen et al., 1997), kurz SKID. Das DSM der 4. Generation (Saß et al., 2003) weist eine multiaxiale Einteilung auf: die Achse I umfasst die klinischen Störungen (z. B. affektive Störungen, psychotische Störungen, Störungen durch psychotrope Substanzen, Angststörungen, somatoforme Störungen, Essstörungen und Anpassungsstörungen). Die Achse II bezieht sich auf die Persönlichkeitsstörungen. Um psychiatrische Erkrankungen bei Verwandten auszuschließen, wurde das *Family History Assessment* (Rice et al., 1995) verwendet. Dieses standardisierte Interview beinhaltet 12 Fragen, welche die Bereiche Alkoholismus, Drogenmissbrauch und Drogenabhängigkeit, Depression, Suizidalität, Manie, Schizophrenie und antisoziale Persönlichkeit abdecken.

Der *Mini Mental Status Test* (Folstein et al., 1990) wurde bei den über 60-jährigen Probanden durchgeführt. Er dient der orientierenden Beurteilung der kognitiven Leistungsfähigkeit. Getestet wurden zeitliche und räumliche Orientierung, Gedächtnis, Aufmerksamkeit und Rechenfähigkeit, Merkfähigkeit, Ausführung von Anweisungen, Lesen, Schreiben, Zeichnen und die Sprache.

Abschließend erhielten die Probanden den Anamnesebogen Teil 2. Dieser konnte zu Hause ausgefüllt und für die Auswertung zurückgesendet werden. Er entsprach einer biografischen Anamnese und beinhaltete unter anderem Fragen über Schwangerschaft, Geburt, Schul- und Berufslaufbahn, Familienstand und Lebenszufriedenheit.

In die Studie eingeschlossen wurden letztendlich nur Kontrollprobanden, die keinerlei kognitive Auffälligkeiten oder Störungen auf den Achsen I und II aufwiesen. Probanden, welche Infektionskrankheiten (z. B. HIV, Hepatitis B und C) oder einen Alkohol- oder

Drogenmissbrauch aufwiesen, wurden ebenfalls nicht weiter untersucht. Weiterhin durften die Verwandten der Probanden bis zur 3. Generation keine psychiatrischen Erkrankungen aufweisen. Neurologische oder relevante somatische Erkrankungen, wie z. B. Morbus Cushing, Morbus Wilson, Morbus Addison, Lupus erythematodes und Leberzirrhose führten ebenfalls zum Ausschluss. Um die genetische Variabilität innerhalb der Studie so gering wie möglich zu halten, musste der Proband zudem eine kaukasische Ethnizität aufweisen. Teilnehmer, welche die zuvor genannten Voraussetzungen erfüllten, wurden für die aktuelle Studie weiter betrachtet.

3.2.2 Patientengruppen

Es wurde sowohl eine Stichprobe an schizophrenen Patienten an der der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der LMU, als auch eine zweite Stichprobe an der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik der MLU rekrutiert.
Einst stationär behandelte, an Schizophrenie erkrankte Patienten der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der LMU wurden telefonisch kontaktiert. Bestand Interesse zur Teilnahme an der Studie, wurden die Patienten in die Universitätsklinik oder in eines der umliegenden Bezirkskrankenhäuser eingeladen. Nach einer schriftlichen Einwilligung zur Teilnahme an der Studie erfolgte mit Hilfe der Anamnesebögen Teil 1 und 2 eine ausführliche somatische, psychiatrische und biografische Befragung. Für die Genotypisierung erfolgte eine venöse Blutentnahme. Zur Bestätigung der Diagnose Schizophrenie nach den Kriterien des DSM-IV wurden das SKID I und II durchgeführt.
Ausgeschlossen wurden Personen mit affektiven Störungen, anderen psychotischen Störungen, wie organisch bedingten psychotischen Symptomen, Alkohol- oder Drogenmissbrauch, sowie Personen mit Nachweis einer aktiven Hepatitis B, Hepatitis C oder einer HIV-Erkrankung. Weiterhin mussten die Probanden eine kaukasische Abstammung aufweisen.
Nach ähnlichen Ein- und Ausschlusskriterien wurden die Schizophrenie Patienten in Halle rekrutiert. Im Falle eines Studieneinschlusses wurde den Patienten ein Anamnesebogen ausgehändigt. Anschließend erfolgten die Diagnosesicherung mittels SKID I und II, die Erfassung von psychotischen Symptomen mittels der PANSS sowie eine venöse Blutentnahme. Die erhobenen Daten wurden anschließend digitalisiert und archiviert. Die Probenaufarbeitung für die sich anschließende DNA Genotypisierung erfolgte durch die Mitarbeiter des klinikinternen Labors. Ein externes Labor übernahm schlussendlich die Genotypisierung der vorpräparierten SNP-*Arrays*.

3.3 Neurophysiologische Untersuchung der Probanden

3.3.1 Elektroenzephalographie

Bei einem Teil der Schizophrenie-Patienten wurden elektrophysiologische Untersuchungen mittels EEG durchgeführt und hinsichtlich der P300 ausgewertet.
Vor der EEG-Aufzeichnung wurde bei jeder Versuchsperson eine tonschwellenaudiometrische Untersuchung (PHILIPS HP 8745/10, Deutschland) durchgeführt. Voraussetzung für die weiterführende Untersuchung war ein Mindesthörvermögen von 30 dB, bei einer Frequenz von 1.000 Hz. Des Weiteren wurde mit Hilfe des *Edinburgh Handedness Inventory* (Oldfield, 1971) die Händigkeit (dominante Hand) der Versuchspersonen ermittelt.
Um die P300 zu generieren, wurde das *Auditory Oddball Paradigm* durchgeführt. Hierbei werden dem Probanden Sequenzen bestehend aus repetitiven Reizen präsentiert, welche im Verlauf per Zufallsprinzip durch einen abweichenden Ton unterbrochen werden. Die Reaktion des jeweiligen Probanden auf den *Oddball*-Stimulus wurde mittels EEG aufgezeichnet und anschließend mit einem Software-Programm ausgewertet. In der vorliegenden Untersuchung bestand das Paradigma aus 80 % Nicht-Ziel-Stimuli (540 Töne mit einer jeweiligen Frequenz von 500 Hz) und aus 20 % Ziel-Stimuli (135 Töne mit einer jeweiligen Frequenz von 1000 Hz). Die pseudo-randomisierte Tonauswahl wurde dem jeweiligen Probanden binaural bei 80 db Schalldruckpegel über Kopfhörer präsentiert. Die Dauer eines Stimulus umfasste 40 ms, inklusive einer 10 ms Aufstiegs- und einer 10 ms Abfallzeit. Zwischen den Tönen wurde ein Intervall von 1,5 s eingehalten.
Für die Untersuchung sollten die Probanden, in einem schallgedämpften und elektromagnetisch abgeschirmten Untersuchungsraum, entspannt auf einem Liegesitz Platz nehmen. Während der Aufzeichnung wurden die Probanden angehalten, ihre Augen entspannt geschlossen zu halten und jegliche Bewegungen weitestgehend zu unterbinden. Anhand dieser Kriterien liesen sich technische sowie mechanische Artefakte auf ein Minimum reduzieren.
Die Aufgabe der Probanden bestand darin, beim Erkennen eines Zielreizes mit ihrer dominanten Hand einen Knopf zu betätigen. Die Reaktionszeiten wurden hierbei digital gemessen. Parallel erfolgte die EEG-Aufzeichnung mit einem Neuroscan-Gerät der Firma Synamps (München). Unter zur Hilfenahme einer Elektrodenkappe erfolgte die Anordnung von 33 Silber/Silberchlorid-Elektroden entsprechend dem internationalen 10/20 System (Jasper, 1958). Für eine noch höhere Auflösung des Oberflächen-EEGs sorgten die zusätzlich angebrachten Elektroden: FC1, FC2, FC5, FC6, T1, T2, CP5,

CP6, A1, A2, PO9, PO10. Als Referenzelektrode (indifferente Elektrode) diente Cz, als Erdungselektrode FPz. Die neben dem linken Auge angebrachte Elektrookulargraphie-Elektrode (EOG) erfasste Augenbewegungen (Elektromyografie-Signale). Dabei betrug die jeweilige Elektrodenimpedanz weniger als 10 kΩ. Die Ergebnisse der vorliegenden Assoziationsanalyse beziehen sich auf die drei Ableitungen der Elektroden Fz, Cz und Pz (siehe Abbildung 4).

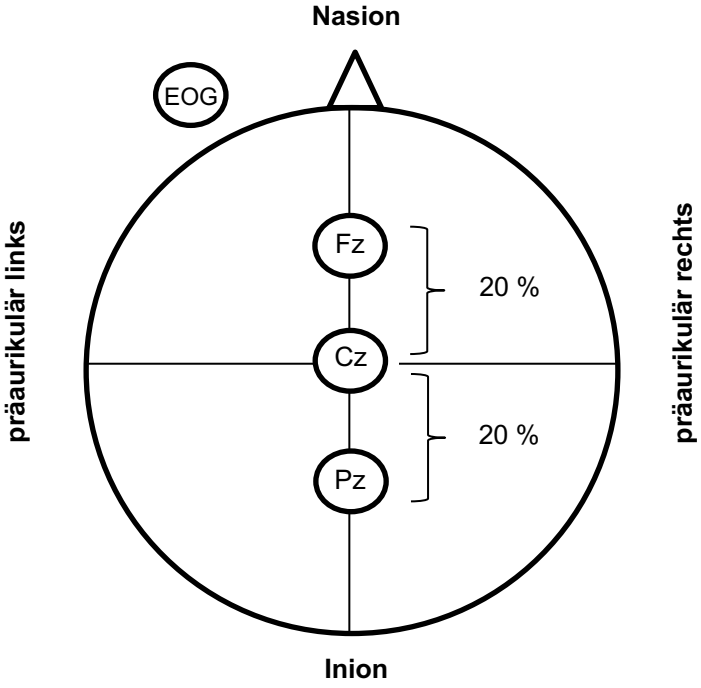

Abb.4: Vereinfachte Darstellung der verwendeten Elektrodenanordnung entsprechend dem internationalen 10/20 Systems. EOG= Elektrookulargraphie (eigene Abbildung).

Mit dem Hintergrundwissen, dass sich die P300 aus mehreren Subkomponenten, welche sich in ihrer zeitlichen sowie räumlichen Oberflächenausbreitung unterscheiden, zusammensetzt (Courchesne et al., 1975; Squires et al., 1975), erfolgte die Ableitung des Potenzials über die drei platzierte Kopfelektroden: Fz, Cz sowie Pz. Da die Subkomponente P3a ihren maximalen positiven Ausschlag in den fronto-zentralen (Fz) Ableitungen des EEGs zeigt und die P3b vor allem in den parietal-zentralen (Pz) Ableitungen (Ramchurn et al., 2014), wird im weiteren dieser Arbeit nur noch von Fz- und Pz-Ableitungen gesprochen. Die zusätzliche Cz-Ableitung, welche ihre maximale Ausbreitung im Bereich des Vertex (zwischen Fz und Pz) aufweist, wurde als dritte P300 Subkomponente untersucht.

Die von den neuronalen Strukturen ausgehenden Potenzialschwankungen (wenige Mikrovolt) werden von den Elektroden auf der Kopfhaut registrieren und leiten diese an die Elektrodenanschlussbox (*Headbox*) weiter. Pro Kanal sorgt ein Vorverstärker für eine Signalverstärkung sowie Artefaktminimierung (Differenzprinzip). Da das

Frequenzspektrum der abgeleiteten Potenziale meist eine zu große Bandbreite aufweist (0-1.000 Hz) erfolgte eine analoge Bandpassfilterung (0,16-50 Hz). Hierdurch werden die irrelevanten Frequenzbereiche (Störfrequenzen) abgeschwächt, mit dem Ziel den bedeutsamen Frequenzbereich zu verstärken. Die so verarbeiteten EEG-Daten wurden anschließend dem Analog-Digital-Wandler zugeführt. Diese technische Einheit wandelt die zunächst analog gemessenen und verstärkten Signale in digitale Werte um (Wellach, 2014). Hierfür wurde, orientierend an der Grenzfrequenz des Tiefbassfilters > ∫ 200 Hz, eine Abtastrate von 250 Hz gewählt. Die so aufgearbeiteten und digitalisierten EEG-Daten konnten nun der weiteren elektronischen Datenverarbeitung zugeführt werden.

3.3.2 EEG-Datenauswertung

Die digitalisierten EEG-Daten wurden mit Hilfe des Analyseprogramms *BrainVision Analyzer software* (BVA) Vers.1.05 (Brain Products, München) entsprechend ihrer Fragestellung verarbeitet und ausgewertet.

Zu Beginn wurden die EEG-Daten segmentiert. Hierbei wurden ausschließlich relevante EEG-Abschnitte (200 ms Prästimulus bis 800 ms Poststimulus) beibehalten und nicht benötigte Sequenzen, wie z. B. Pausenzeit, gelöscht. Die so aufgearbeiteten EEG-Segmente wurden anschließend mit der Funktion *Ocular Correction* in Verbindung mit der EOG Elektrode auf Lidschluss-Artefakte untersucht. Ein festgelegtes Amplitudenkriterium von ±70µV sorgte für eine zusätzliche Artefakt-Eliminierung.

Da die Auftrittswahrscheinlichkeit der maximalen P300 Amplitude ab 300 ms nach Präsentation des *Oddball*-Stimulus zu erwarten ist (Sutton et al., 1965), wurde vorab ein zu betrachtendes Zeitfenster von 250 bis 500 ms nach Reizpräsentation definiert. Der positivste Amplitudenwert wurde während dieses *Timeslots* als P300-Amplitude gewertet und halbautomatisch von der Software erfasst.

Als nächster Schritt erfolgte die Berechnung der relativ artefaktunanfällig geltenden Durchschnittsreferenz (*Common Average*). Diese entspricht dem Durchschnittswert aller differenten Elektroden zu einem bestimmten Zeitpunkt (Wellach et al., 2020). Somit war ein manueller Abgleich zwischen der ermittelten *Common Average* und den jeweiligen Elektroden-Ableitungen F3, F4, Fz, P3, P4 und Pz anhand einer visuellen Kontrolle durch den Diagnostiker möglich.

Da in der Regel die EKP-Amplituden im Vergleich zu denen der nicht reizkorrelierten Hintergrundaktivität (Spontanaktivität) kleiner ausfallen, erfolgte eine Mittelung der EEG-Daten (*Average*). Mit dieser Methode gelingt es die Hintergrundaktivität abzusenken und das Signal-Rausch-Verhältnis anzuheben, was letztendlich zum gewünschten Ziel der

Demaskierung der P300 führt. Voraussetzung für eine gute Effektivität der Mittelung ist eine ausreichend hohe Anzahl an Testwiederholungen (Buchner, 2014). In der vorliegenden Untersuchung wurden dementsprechend nur Amplituden betrachtet, welche auf mindestens 50 Messwiederholungen pro Testperson beruhten. Zur deskriptiven Beschreibung erfolgte eine abschließende Mittelung der Amplituden jeweils für die Patienten-, Kontroll- sowie Gesamtkohorte (*Grand Average)*.

3.4. Erfassung der Psychopathologie

Zur Erfassung sowie Quantifizierung psychopathologischer Symptome schizophrener Patienten entwickelten Kay, Opler und Fiszbein 1986 die *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS). Dieses im klinischen Alltag sowie in der Forschung häufig angewandte und gut validierte testpsychologische Verfahren (Ratingskala) wird zur Therapieplanung als auch zur Verlaufskontrolle herangezogen. Grundsätzlich wird hierbei durch geschultes Personal die vorhandene oder auch nicht vorhandene Schweregradausprägung von positiven und negativen Symptomen sowie die allgemeine Psychopathologie der Patienten festgehalten. Neben den Angaben der Probanden, werden auch fremdanamnestische Aspekte, wie z. B. Auffälligkeiten in den Aktivitäten des alltäglichen Lebens oder im Sozialverhalten, mit in die jeweilige Bewertung einbezogen.

Die PANSS besteht aus drei zu beurteilenden Achsen. Die Achse I ist die Positivskala und umfasst 7 Items (P1: Wahnideen; P2: formale Denkstörungen; P3: Halluzinationen; P4: Erregung; P5: Größenideen; P6: Misstrauen/ Verfolgungsideen; P7: Feindseligkeit). Die Achse II beurteilt 7 Negativsymptome (N1: Affektverflachung; N2: emotionaler Rückzug; N3: mangelnder affektiver Rapport; N4: passiver/ apathischer sozialer Rückzug; N5: Schwierigkeiten im abstrakten Denken; N6: Mangel an Spontanität und Flüssigkeit des Gesprächsflusses; N7: stereotype Gedanken) und wird daher auch als Negativskala bezeichnet. Die Achse III erfasst mit ihren 16 Items (G1: Sorge um die körperliche Gesundheit; G2: Angst; G3: Schuldgefühle; G4: Anspannung; G5: Manierismen und unnatürliche Körperhaltung; G6: Depression; G7: motorische Verlangsamung; G8: unkooperatives Verhalten; G9: ungewöhnliche Denkinhalte; G10: Desorientiertheit; G11: mangelnde Aufmerksamkeit; G12: Mangel an Urteilsfähigkeit und Einsicht; G13: Willensschwäche; G14: mangelnde Impulskontrolle; G15: Selbstversunkenheit; G16: aktives soziales Vermeidungsverhalten) die allgemeine Psychopathologie des Patienten. Für jedes dieser 30 Items wurde für die hiesige Untersuchung der jemals schwerste Ausprägungsgrad ermittelt (*Lifetime*-Version). Hierbei wurde zwischen 7 Schweregraden differenziert: 1= nicht vorhanden; 2= sehr

gering ausgeprägt; 3= gering ausgeprägt; 4= mäßig ausgeprägt; 5= mäßig stark ausgeprägt; 6= stark ausgeprägt; 7= extrem stark ausgeprägt. Abschließend wurden die jeweilig bewerteten Kriterien, entsprechend ihrer Achsenzugehörigkeit, summiert (Kay et al., 1987). Probanden mit einer starken Symptomausprägung, wiesen in der Auswertung dementsprechend eine hohe Punktevergabe auf.

3.5 Auswahlkriterien der untersuchten Polymorphismen

Endophänotypentestung

Die Auswahl der mit iPLEX zu genotypisierenden SNPs im *TCF4* Gen wurde mit dem Ziel getroffen, mit möglichst wenig Varianten möglichst viel Information erheben zu können. Dazu wurde u. a. eine Literaturrecherche in der PubMed Datenbank durchgeführt (PubMed, abgerufen am 30.12.2023; Sayers et al., 2023). Hierbei stellte sich insbesondere der von Hall und Kollegen 2014 publizierte *TCF4* Polymorphismus rs17512836 im Zusammenhang mit einer reduzierten P300 Amplitude für die vorliegende Untersuchung als hoch interessant heraus. Aber auch andere häufig replizierte *TCF4* SNPs wie z. B. rs9960767 (Stefansson et al., 2009; Lennertz et al., 2011; Quednow et al., 2012; Rovný et al., 2020) und rs8766 (Chow et al., 2016; Gao et al., 2020) erschienen unter Berücksichtigung der Studienlage als sehr vielversprechend, weswegen sie ebenfalls in diese Arbeit mit einbezogen wurden. Zudem wurden Polymorphismen des *TCF4* Gens untersucht, welche in GWAS signifikante Schizophrenie-Assoziationen aufwiesen. Komplementiert wurde das Multiplex-Design um weitere SNPs des *TCF4* Gens, die wiederum die positionellen Abstände unter den jeweilig ausgewählten Locis verringern sollten. Des Weiteren wurden nur Varianten in die hiesige Untersuchung eingeschlossen, welche eine minimalen Allelfrequenz (MAF) von größer gleich 5 % innerhalb der *Centre d'Etude du Polymorphisme Humain* (CEPH) Stichprobe aufwiesen (Dausset et al., 1990).
Die Tabelle 1 beinhaltet die so 16 ausgewählten und mit der vorliegenden Arbeit untersuchten *TCF4* Polymorphismen.

Tab.1: Position und Gen Konsequenz der 16 SNPs (*TCF4* Gen auf Chromosom 18)

SNP	Position*	Gen Konsequenz
rs11152291	55221836	3‘-Genregion
rs8766	55228300	Exon, ohne AS-Austausch
rs1261076	55241095	Intron
rs1942265	55248336	Intron
rs1261114	55271138	Intron
rs893946	55315227	Intron
rs11659559	55338703	Intron
rs1660241	55368419	Intron
rs1440476	55372835	Intron
rs7231748	55441804	Intron
rs7233312	55476342	Intron
rs9960767	55487771	Intron
rs12956276	55508735	Intron
rs17512836	55527730	Intron
rs17089887	55541025	Intron
rs41396445	55574906	Intron

Intron= SNP im Intron (nicht protein-codierende Region); 3‘ Genregion= SNP befindet sich innerhalb von 500 bp am 3´Ende des Gens; AS= Aminosäure; *= GRCh37

PANSS-Testung

Für die Überprüfung eines Zusammenhangs mit der Symptomlast bei Schizophrenie wurden die nominal signifikant assoziierten Varianten mit $p < 0,05$ aus der Endophänotypentestung sowie der von Stefansson et al. 2009 publizierte SNP rs9960767 und der von Hall und seinen Kollegen 2014 publizierte *TCF4* Polymorphismus rs17512836 in einer zweiten unabhängigen Stichprobe, bestehend aus 112 schizophrenen Patienten, untersucht. Anders als bei der Endophänotypentestung erfolgte hier die Genotypisierung mittels SNP-*Arrays*. Falls sich Polymorphismen nicht direkt in dem mit SNP-*Arrays* bestimmten Datensatz befanden, wurden mit Hilfe der Plattform SNiPA (SNiPA, abgerufen am 30.12.2023; Arnold et al., 2015) entsprechende SNP-Stellvertreter (*proxy*-SNPs) ausgewählt.

3.6 Laborverfahren

In Vorbereitung auf die Genotypisierung erfolgten zunächst die DNA-Extraktion sowie Bestimmung und Einstellung der DNA-Konzentration.

3.6.1 DNA-Extraktion

Die für die DNA-Gewinnung (Extraktion) benötigten Verbrauchsmaterialien, Reagenzien und Geräte können der Tabelle 2 entnommen werden.

Tab.2: Material für die DNA-Extraktion

Material	**Hersteller**
EDTA Monovette	Sarstedt, Nümbrecht
50 ml Zentrifugenröhre	
Micro-Schraubröhre, 2 ml	
1x PBS-Puffer: 8 g NaCl 0,2 g KCl 1,44 g Na_2HPO_4 0,24 g KH_2PO_4 Ad 1 l mit Aqua dest. mit NaOH auf pH 7,4	Herstellung aus Reagenzien von Carl Roth, Hamburg
Qiagen DNA Blood Maxi Kit	Qiagen, Hilden
Ethanol Rotipuran (> 98 % p. A.)	Carl Roth, Karlsruhe
Vortex Genie	Scientific Industries, New York, USA
Wasserbad WNB 22	Memmert, Schwabhausen
Kühlzentrifuge CF108-GR	VWR Life Science Competence Center, Erlangen

Die DNA-Extraktion erfolgte gemäß dem Protokoll des Qiagen DNA Blood Maxi Kits (Qiagen, 2005). Im ersten Schritt wurde jedem Probanden 7-10 ml venöses Blut mittels Ethylendiamintetraacetat (EDTA) Monovetten abgenommen. Unter Verwendung von PBS-Puffer (Phosphat gepufferte Salzlösung) wurden die jeweiligen Blutmengen auf jeweils 10 ml Gesamtvolumen angepasst. Anschließend kam es zur Überführung des adjustierten Volumens in eine 50 ml Zentrifugenröhre. Für die gewünschte Zelllyse erfolgte je Zentrifugenröhre die Zugabe von 500 µl Qiagen Protease und 12 ml eines Guanidinhydrochlorid-haltigen Lysepuffers. Die Qiagen Protease ist eine Proteinase K und ist für die Zelllyse der Leukozyten zuständig. Das Guanidinhydrochlorid denaturiert unter anderem DNA-Bindeproteine und erleichtert somit die Freisetzung der DNA. Um optimale Lysebedingungen zu schaffen, wurde die Proben im nächsten Schritt auf einem Vortex für insgesamt 60 s homogenisiert und anschließend für 30 min in einem Wasserbad bei 70 °C inkubiert.

Um die DNA für die Bindung an die Silikagelmembran vorzubereiten, erfolgte die Zugabe von 10 ml Ethanol und eine anschließende 2-minütige Vermischung auf dem Vortex. Währenddessen kam es zur Ausfällung der DNA (Entfernung der Hydrathülle). Anschließend wurde dieser Ansatz sukzessiv auf eine QIAamp Maxi Säule übertragen

und bei Raumtemperatur sowie bei 3000 rpm für 3 Minuten zentrifugiert. In diesem Schritt erfolgte die selektive Bindung der DNA an die Silikagelmembran.
Daraufhin erfolgte die Zugabe von 5 ml Gunanidin-HCl-haltigen Puffer zum DNA-Ansatz sowie eine anschließende Zentrifugation (bei Raumtemperatur, 4000 rpm für 2 min), die zur Entfernung von Protein- und RNA-Verunreinigungen führte. In einem zweiten Waschvorgang erfolgte die Zugabe von 5 ml ethanolhaltigem, salzarmen Puffer, sowie eine sich anschließende Zentrifugation für 15 min bei 4000 rpm bei Raumtemperatur. Hierbei kam es zum Herauswaschen der Guanidinhydrochlorid-Salze und zum Trocknen der Silikagelmembran. Das abschließende Herauslösen (Elution) der DNA von der Silikagelmembran geschah durch eine zweimalige Inkubation mit insgesamt 1,5 ml TRIS-haltigem Elutions-Puffer (jeweils 5 min bei Raumtemperatur) und einer weiteren Zentrifugation für 2 min bei 5000 rpm. Die so gewonnene DNA-Stammlösung wurde in Mikroschraubröhren bei -80 °C gelagert.

3.6.2 DNA-Konzentrationseinstellung

Die für die DNA-Konzentrationseinstellung benötigten Verbrauchsmaterialien, Reagenzien und Geräte können der Tabelle 3 entnommen werden.

Tab.3: Konzentrationseinstellung: Verbrauchsmaterialien, Reagenzien und Geräte

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

Für die Genotypisierung mussten alle eingesetzten DNA-Lösungen eine einheitliche Konzentration aufweisen. Um die jeweilige Konzentration zu ermitteln, erfolgte der Einsatz des Fluoreszenzfarbstoffs PicoGreen (Invitrogen, Karlsruhe). Dies ist ein selektiv an doppelsträngige DNA bindender Fluorophor. Nach Bestrahlung mit Licht, welches eine Wellenlänge von 485 nm aufweist, wird dieser DNA-Farbstoff-Komplex angeregt, wodurch Licht mit einer Wellenlänge von 520 nm emittiert wird. Die Anzahl dieser emittierten Lichtquanten ist direkt proportional zur vorhandenen doppelsträngigen DNA. Für die Bestimmung der unbekannten DNA-Konzentration kam eine Standardkurve zum Einsatz. Diese wurde mit Hilfe einer 1:2 Verdünnungsreihe eines 100 ng/µl DNA-

Standards bestimmt. Die Verdünnungsreihe bestand aus 8 Punkten mit jeweils 100; 50; 25; 12,5; 6,75; 3,125; 1,5262; 0 ng/µl.
Die Konzentrationsmessung erfolgte halbautomatisiert mit einem Roboter (Janus Automated Workstation). Zur Vorbereitung gehörte die 1:10 Verdünnung der zu messenden DNA-Lösungen. Dies geschah auf einer 96 *well Plate* mit Wasser (5 µl DNA und 45 µl Wasser). Im nächsten Schritt wurden jeweils 50 µl autoklaviertes, destilliertes Wasser pro Vertiefung in eine schwarze 96 *well Plate* mit flachem Boden vorgelegt. Anschließend wurden jeweils 5 µl der Standardverdünnungsreihe bzw. der verdünnten Proben-DNA in Duplikaten zugegeben. Nach einer Verdünnung des Fluoreszenzfarbstoffs PicoGreen mit destilliertem Wasser im Verhältnis von 1:156 wurden jeweils 145 µl zu den Proben pipettiert. Die Endverdünnung des PicoGreens entsprach 1:200. Die anschließende Fluoreszenzmessung erfolgte mit Hilfe des Victor 3 Multilabel Counter 1420. Durch einen Greifarm des Pipettierroboters Janus Automated Workstation wurde die Platte mit der Proben- bzw. Standard-DNA automatisch in den Victor 3 Multilabel Counter 1420 überführt. Für eine homogene Durchmischung der Lösungen wurde die 96 *well Plate* im Messgerät für 30 s in horizontaler Ebene in Doppelellipsen bewegt. Die Anregung des PicoGreens erfolgte bei 485 nm und die Emissionsmessung bei 520 nm. Die ermittelten Fluoreszenzwerte wurden danach direkt vom Messgerät an einen Rechner übermittelt. Somit konnten die zu bestimmenden Konzentrationen der DNA-Lösungen anhand der Fluoreszenzwerte der Standardkurve berechnet werden. Ebenso wurden die nötigen Volumina an DNA-Lösung und autoklaviertem, destilliertem Wasser berechnet, die für eine abschließende Konzentrationseinstellung auf 50 ng/µl notwendig waren. Die Konzentrationseinstellung erfolgte automatisch mit dem Pipettierroboter.

3.6.3 Genotypisierung mittels iPLEX® Assay und MassARRAY® System

Die Genotypisierung der 16 SNPs der Endophänotypentestung erfolgte unter Anwendung des iPLEX® Assays und dem MassARRAY® System der Firma Agena Bioscience™ durch geschultes Laborpersonal. Im nachfolgenden Text werden die einzelnen Analyseschritte beschrieben, welche zur molekulargenetischen Untersuchung beigetragen haben.

Multiplex-Polymerasekettenreaktion (Multiplex-PCR)

Mittels der Multiplex-PCR können innerhalb eines Reaktionsansatzes mehrere Primerpaare eingesetzt werden, was wiederum eine gleichzeitige Amplifizierung mehrerer DNA-Regionen ermöglicht.
Zunächst wurden die die SNPs flankierenden Genomsequenzen amplifiziert. Eine ausreichend hohe Konzentration der jeweiligen Zielsequenzen ist essenziell für die im Anschluss folgende iPLEX-Reaktion. Die benötigten Materialien zur Durchführung der Multiplex-PCR finden sich in Tabelle 4 wieder.

Tab.4: Materialien für die Multiplex-PCR

Material	**Hersteller**
dNTP Set, 100 mM	ABene, Hamburg
$MgCl_2$, 25 mM	Qiagen, Hilden
PCR-Puffer 10 x	
HotStar Taq DNA Polymerase (5 U/µl)	
Primer	Metabion, Martinsried
Thermo Fast 96 well Plate	ABgene, Hamburg
Thermo Fast 384 well Plate	
Gene Amp PCR System 9700	Applied Biosystems, Foster City, USA

Es wurden zunächst jeweils 4 µl des Mastermixes und anschließend jeweils 12,5 ng (2,5 µl) DNA in die Vertiefungen einer 384 *well* Platte vorgelegt. Der hierfür benötigte Mastermix wurde entsprechend der in der Tabelle 5 aufgeführten Volumina und Konzentrationen der einzelnen Reagenzien zusammengestellt.

Tab.5: Mastermixzusammensetzung für die Multiplex-PCR

Reagenz	**Konzentration**	**Volumen/ well***	**Volumen/ 384 wells**
Wasser	-	1,850 µl	1368 µl
10 x PCR-Puffer	1,25 x	0,625 µl	300 µl
$MgCl_2$ 25 mM	1,625 mM	0,325 µl	156 µl
dNTP Mix, 25 mM	500 µM	0,100 µl	48 µl
Primer Mix, 500 nM jeweils	100 mM	1,000 µl	480 µl
Hotstar Taq Polymerase, 5 U/µl	0,5 U/ Reaktion	0,100 µl	48 µl
Total	-	4,000 µl	2400 µl

*Volumina inklusive 25 % Überhang

Anschließend wurden die so entstandenen Reaktionsplatten abzentrifugiert, verschweißt und in einem Thermocycler (Applied Biosystems, Foster City, USA) weiterverarbeitet. Das sich anschließende Multiplex-PCR-Programm entsprach folgendem Ablauf:

1.	Initiale Denatuierung	95 °C für 5 min	
2.	Denaturierung	95 °C für 20 s	45 Zyklen (Schritte 2 bis 4)
3.	Annealing	56 °C für 30 s	
4.	Elongation	72 °C für 1 min	
5.	Finale Elongation	72 °C für 3 min	
6.	Abschluss	12 °C unbegrenzt	

Um nicht inkorporierte dNTPs zu dephosphorylieren, wurde das entstandene Reaktionsprodukt aus dem Multiplex-PCR-Vorgang mit einer alkalischen Phosphatase aus Shrimps (SAP) behandelt. Eine Inaktivierung (Dephosphorylierung) der nicht eingebauten Nukleotide ist notwendig, damit die Effizienz der nachfolgenden iPLEX Reaktion, die durch den Einsatz von Didesoxynukleosidtriphosphate (ddNTPs) zu einem Kettenabbruch genau am definierten SNP führt nicht durch den kompetitiv erfolgenden Einbau von dNTP-Resten verringert wird. Mit einem Pipettierroboter wurden hierfür jeweils 2 µl SAP-Mastermix zu den PCR-Produkten (je 5 µl) hinzugegeben, vermischt, abzentrifugiert und in einem Thermocycler (Applied Biosystems, Foster City, USA) nach folgendem Programm inkubiert:

1. 37 °C für 40 min
2. 85 °C für 10 min (irreversible Inaktivierung der alkalischen Phosphatase)
3. 4 °C unbegrenzt (Abkühlung des Reaktionsproduktes)

Der hierfür verwendete SAP-Mastermix wurde entsprechend der Reagenzien, welche in der Tabelle 6 aufgeführt sind, verwendet.

Tab.6: Zusammensetzung SAP-Mastermix

Reagenz	**Volumen/ well***	**Volumen /384 wells**
Wasser	1,530 µl	734,4 µl
10x SAP Puffer	0,170 µl	81,6 µl
SAP-Enzym	0,300 µl	144,0 µl
Total	2,000 µl	960,0 µl

*Volumina inklusive 25 % Überhang

Die für den Vorgang der Dephosphorylierung verwendeten Materialen sind in der Tabelle 7 zusammengefasst.

Tab.7: Material für die SAP-Reaktion

Material	Hersteller
SAP-Puffer	Sequenom, San Diego, USA
Shrimp Alkalische Phosphatase (SAP)	
Gene Amp PCR System 9700	Applied Biosystems, Foster City, USA

Primerextensionsreaktion (iPLEX-Reaktion)

In diesem Schritt wurden das Produkt der vorangegangen Polymerasekettenreaktion, mit den vorab erstellten Extensionsprimern, einer thermophilen DNA-Polymerase sowie den vier ddNTPs zusammengeführt. Die Extensionsprimer wurden hierbei mit Hilfe des Programms AssayDesign 3.1 (Sequenom, San Diego, USA) entworfen. Das zum SNP komplementäre Didesoxynukleosidtriphosphat (Adenin, Guanin, Cytosin oder Thymin) setzte am 3´– Ende des Extensionsprimers an, hierdurch gelang es, die Primer exakt um die eine komplementäre Base des polymorphen Lokus zu verlängern. Somit wurde für jedes Allel eines Polymorphismus ein Einzelbasenextensionsprodukt produziert. Da den eingesetzten dNTPs die 3´–Hydroxlgruppe fehlte, konnte kein weiteres Nukleotid binden, was wiederum zum gewünschten Kettenabbruch führte. Die Zusammensetzung der genutzten iPLEX-Lösung kann der Tabelle 8 entnommen werden.

Tab.8: Zusammensetzung der iPLEX-Reaktion

Reagenz	Konzentration	Volumen/ well*	Volumen/ 384 wells
Wasser		0,755 µl	362,40 µl
iPLEX-Puffer Plus	0,222 x	0,200 µl	96,00 µl
iPLEX-Terminationsmix	1 x	0,200 µl	96,00 µl
Primer Mix (7 µM bis 14 µM)	0,625-1,25 µM	0,804 µl	385,92 µl
iPLEX Enzym	1 x	0,041 µl	19,68 µl
Total		2,000 µl	960,00 µl

*Volumina inklusive 25 % Überhang

Zunächst wurden zu dem jeweiligen PCR-Produkt jeweils 2 µl iPLEX-Lösung pipettiert. Anschließend wurden die Platten abzentrifugiert und in einem Thermocycler nach folgendem Schema prozessiert:

1.	Initiale Denaturierung	94 °C für 30 s	
2.	Denaturierung	94 °C für 5 s	
3.	Annealing	52 °C für 5 s	40 Zyklen (Schritte 2 bis 4)
4.	Elongation	80 °C für 5 s	5 Zyklen (Schritte 3 und 4)
5.	Finale Elongation	72 °C für 3 min	
6.	Abschluss	4 °C unbegrenzt	

Da Nukleinsäuren negativ geladene Phosphatbrücken besitzen, weisen diese eine hohe Tendenz zur Adduktbildung mit vorhandenen Kationen auf. Kommt es zur Bindung von Nukleinsäuren mit Kationen, generieren sie in der Massenspektrometrie ein zusätzliches Signal. Um diesem Effekt entgegenzuwirken, wurde Clean Resin (Sequenom, San Diego, USA) verwendet, mit dem Ziel, eine quantitative Entsalzung der Analytlösung herbeizuführen. Die entsprechenden Materialien, welche für die Extensionsreaktion genutzt wurden, können der Tabelle 9 entnommen werden.

Tab.9: Materialien für die Multiplex Extensionsreaktion

Material	**Hersteller**
iPLEX Puffer Plus	Sequenom, San Diego, USA
iPLEX Enzyme	
iPLEX Terminationsmix	
Extensionsprimer	Metabion, Martinsried
Gene Amp PCR System 9700	Applied Biosystems, Foster City, USA

Genotypisierung mit MALDI-TOF MS

Der letzte und entscheidende Genotypisierungsschritt beruhte auf den Verfahren der *Matrix Assisted Laser Desorption/ Ionisation* (MALDI) sowie einer Flugzeitspektrometrie (*Time of Flight,* TOF*)* und einer abschließenden Massenspektrometrie (*mass spectrometry,* MS). Die hierfür verwendeten Materialien finden sich in der Tabelle 10 wieder.

Tab.10: Materialien für die Messung der Extensionsprodukte im MALDI-TOF-MS

Material	**Hersteller**
3-Punkt Kalibrant	Sequenom, San Diego, USA
SpectroCHIP	
MassARRAY POINT Nanodispenser	
TyperAnalyzer 3.4.0.18	
MassARRAY Analyzer 4	Agena Bioscience, Hamburg

Für die Messung musste die Analytlösung der iPLEX-Reaktion zunächst auf einen geeigneten Probenträger überführt werden. Hierfür kamen SpectroCHIPs (Sequenom, San Diego, USA) zum Einsatz. Jeder dieser Siliziumchips beinhaltete 384 aufpräparierte Matrixpunkte für die Analyten und acht Kalibrandenpunkte. Die Probenübertragung (jeweils 0,5 µl) aus der 384 *well* Platte erfolgte mittels MassARRAY POINT Nanodispenser (Sequenom, San Diego, USA) auf die jeweiligen Matrixpunkte. Der 3-Punkt Kalibrand befüllte die acht hierfür vorgesehenen Kalibrandenpunkte mit drei verschiedenen Substanzen, dessen Massenangaben vorab bekannt waren. Jeder so präparierte Chip wurde anschließend in das MALDI-TOF-Massenspektrometer überführt. Im Spektrometer wurde zunächst jeder Matrixpunkt mehrfach mit einem gepulsten Laser beschossen. Die so ionisierten Extensionsprodukte wurden anschließend im Vakuum mittels eines elektrischen Feldes, in einem Flugrohr, beschleunigt und trafen im Verlauf auf einen Detektor, welcher die detektierte Fluggeschwindigkeit in ein elektrisches Signal umwandelte. In der iPLEX-Reaktion wurden massenmodifizierte ddNTPs verwendet, was in diesem Schritt zu einer gewünschten Auftrennung der Ionen, entsprechend ihrer unterschiedlichen Flugzeiten, führte. Anhand der vier verschiedenen Massen konnten Rückschlüsse auf die jeweiligen ddNTPs gezogen werden. Mit dem Programm TyperAnalyzer 3.4.0.18 (Sequenom, San Diego, USA) war es möglich, die jeweiligen Fluggeschwindigkeiten zu ermittelten und hieraus letztendlich die entsprechenden Allele und Genotypen der Polymorphismen abzuleiten.

3.6.4 Genotypisierung mittels DNA-Chiptechnologie

Die Genotypisierung der SNPs der Hallenser Kohorte erfolgte extern durch deCODE genetics (Reykjavik, Island) mit Hilfe eines DNA-Chips (Infinium Global Screening Array-24 v3.0 BeadChip, Illumina®). Diese in der vorliegenden Untersuchung angewandte Technologie soll im Folgenden kurz dargestellt werden.

In einem ersten Schritt wurde die DNA über Nacht genomweit amplifiziert, um die Menge des Ausgangsmaterials zu erhöhen. Anschließend wurden durch einen enzymatischen Verdau kleinere Fragmente generiert, die mittels Isoproanol ausgefällt wurden. Das durch Zentrifugation entstandene DNA-Pellet wurde anschließend getrocknet und in Hybridisierungspuffer wieder gelöst. Die so entstandenen Targets wurden nun auf den DNA-Chip aufgetragen. Nach dem Prinzip der komplementären Basenpaarung lagern sich hierbei die aus den Blutproben der Patienten gewonnenen, einzelsträngigen DNA-Fragmente an 50mer Oligonukleotide (Sonden) an, die auf der Chip-Matrix immobilisierte *beads* gekoppelt sind (Hybridisierung). Im nächsten Schritt wurden die Sonden enzymatisch um jeweils eine Base verlängert. Hierbei wies jede Base (Adenin, Guanin, Cytosin und Thymin) eine individuelle Fluoreszenzintensität auf. Die jeweilige Sondenverlängerung entsprach dabei der komplementären SNP-Base des Targets (Illumina, abgerufen am 30.12.2023). Siehe hierzu Abbildung 5.

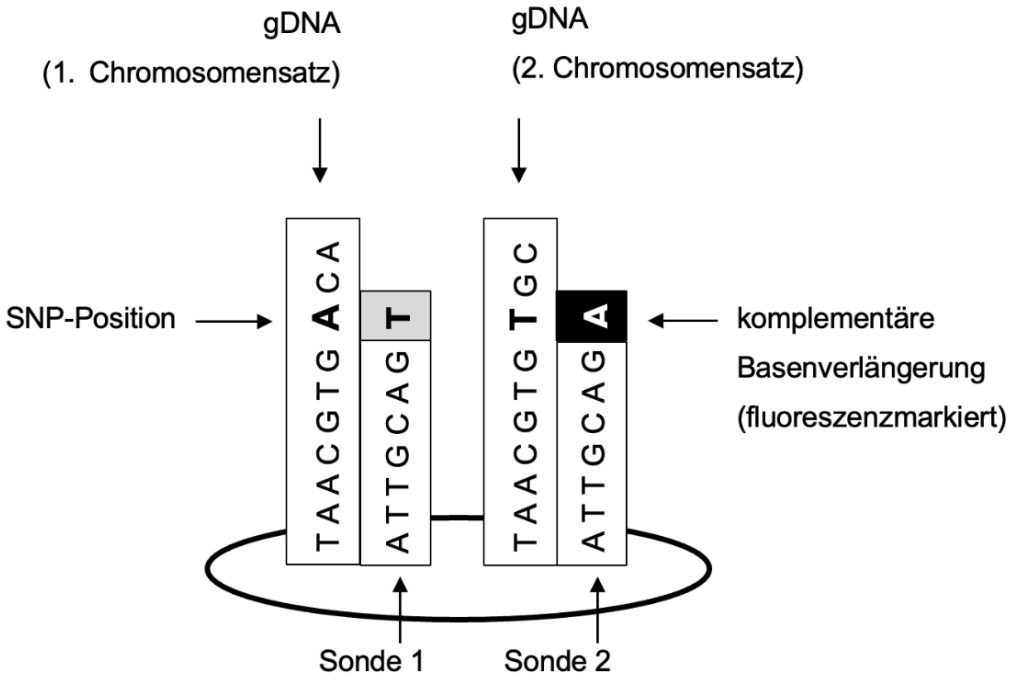

Abb.5: Vereinfachte Darstellung eines Spots mit einer heterozygoten Genotypenverteilung eines SNPs (eigene Abbildung). gDNA= genomische DNA

Die übrig gebliebenen, hybridisierten Moleküle wiesen, entsprechend ihrer Basenverlängerung, eine individuelle Fluoreszenzintensität auf. Das Produkt entspricht einer Matrix, bestehend aus Spots mit unterschiedlichen Signalintensitäten, woraus EDV-gestützt auf den jeweiligen Genotyp der Probe rückgeschlossen werden konnte (Illumina, abgerufen am 30.12.2023).

3.7 Qualitätskontrollen der Genotypisierungsdaten

MALDI-TOF basierte Methode

Die in der vorliegenden Arbeit angewandten Kontrollschritte verfolgten das Ziel Störgrößen zu eliminieren, mit dem Ziel qualitativ hochwertige Ergebnisse abbilden zu können. Die zur Qualitätssicherung beitragenden Methoden werden im Folgenden erläutert.

Mit Hilfe der TyperAnalyzer Software (Sequenom, San Diego, USA) wurden die zu betrachteten Polymorphismen in ihre jeweiligen Genotyp-Cluster auf: A1A1/ A1A2/ A2A2 aufgetrennt. Gelang eine adäquate Trennung der SNPs in ihre einzelnen Genotyp-Cluster, sprach dies für eine valide Genotypisierung.

Eine weitere Qualitätskontrolle erfolgte mittels Blind- und Kontrollproben. Eine aus vier 96 *well* Mikrotiterplatten zusammengesetzte 384 *well Plate* beinhaltete vier Genotyp-freie Proben (Blindproben). Traten widererwarten während der Genotypisierung unklare Signale für diese Bereiche auf, wurden die entsprechenden Platten samt der aufgetragenen Probanden-Proben eliminiert. Neben den Blindproben enthielt zudem jede Mikrotiterplatte mehrere Kontrollproben. Diese Proben mussten auf in allen Quadranten und auf allen 384er Platten einer Bestimmung den gleichen Genotyp aufweisen. Gab es hierbei Abweichungen, erfolgte ebenfalls der Ausschluss des Quadranten. In Kombination ergaben Kontroll- und Blindproben für jede 96 *well Plate* ein einzigartiges Muster, was wiederum zur Identifizierung beitrug. Bei Abweichungen der Genotypverteilung vom Hardy-Weinberg-Gleichgewicht mit $p < 10^{-5}$, die durch die Software TyperAnalyzer ausgegeben wurden, galten die SNPs als technisch nicht auswertbar und wurden von der weiteren Analyse ausgeschlossen.

Zudem wurden Proben des CEPH mit prozessiert. Die erhobenen Ergebnisse (Genotypen) wurden mit denen des Internationalen HapMap Konsortium (*The International HapMap Consortium*, 2003) abgeglichen. Eine geforderte Übereinstimmung von mindestens 98,9 % sprach für eine valide Genotypisierung.

Weiterhin wurden *Callrates* definiert. Die Probanden-*Callrate* ging hierbei mit einem unteren Grenzwert von 0,80 einher. Diese gibt vor, dass mindestens 80 % aller untersuchten SNPs eines Probanden auswertbare Genotypen aufweisen mussten. Die SNP-*Callrate* wurde bei mindestens 0,90 festgesetzt, was bedeutet, dass ein SNP bei mindestens 90 % aller untersuchten Probanden einen validen Genotypen ergeben musste. Probanden und SNPs mit einer geringeren *Callrate* wurden ausgeschlossen. Die Polymorphismen, welche die Qualitätsprüfungen bis hierher bestanden haben, wurden einer weiterführenden statistischen Analyse zugeführt (siehe Kapitel 3.8).

Chip-Technologie basierte Methode

Die Qualitätskontrollen der mittels SNP-Arrays genotypisierten Kohorte entsprachen weitestgehend denen der iPLEX-Genotypisierung. Aufgrund des anderen Genotypisierungsverfahren entfielen die oben aufgeführten spezifischen Kontrollschritte (Kontrollproben, Blindproben, etc.). Letztendlich mussten die Polymorphismen ähnliche Qualitätskriterien erfüllen, die folgendermaßen erhoben wurden: ausgeschlossen wurden Probanden mit einer *Callrate* von < 93 %, sowie SNPs mit weniger als 99 % valider Genotypen und/oder Abweichungen vom HWE mit $p < 0,01$ im Gesamtdatenset. Aus dem so bereinigten Datensatz wurden Ziel-SNPs und -Probanden für die weiterführende Analyse extrahiert.

3.8 Statistische Methoden

Die Polymorphismen welche die Qualitätskontrollen im Rahmen der Genotypisierung standhielten, wurden weiteren statistischen Analysen zugeführt. Hierfür kamen verschiedene *Software*-Programme zum Einsatz: IBM SPSS® Statistics 19 (IBM Statistical Package for Social Sciences, IBM Corporation, 2018), PLINK v1.07 (Prucell et al., 2007) und R v 2.13.0 (R Development Core Team, 2011). Die Genotypisierungsergebnisse wurden zudem auf mögliche Abweichungen vom zu erwartenden Hardy-Weinberg-Equilibrium (HWE) untersucht. Hierfür kam der exakte Test nach Fisher zur Anwendung, wobei das Signifikanzniveau auf $\alpha = 0,01$ (Signifikanz, wenn $p < 0,01$) festgelegt wurde und Abweichungen zum Ausschluss führten.

Endophänotypentestung

Um Assoziationen der 16 *TCF4* Polymorphismen in Bezug auf die P300 Amplitude zu beschreiben, kam eine lineare Regressionsanalyse auf Basis eines additiven Modells zur Anwendung. Hierbei gingen die Residuen der P300 Amplitude nach inverser Rang-Transformation als abhängige Variable (Kriterium) und die Genotypen der jeweiligen SNPs als unabhängige Variable (Prädiktoren) ins Modell ein. Der Genotyp eines jeden Polymorphismus wurde entsprechend dem Auftreten des minoren Allels kodiert, wobei das minore Allel (A1) mit 1 definiert wurde und die Anzahl der minoren Allele für einen Genotyp addiert wurden. Entsprechend ergaben sich folgende Konstellationen: A1A1= 2 (homozygot minor); A1A2= 1 (heterozygot); A2A2= 0 (homozygot major). In Bezug auf die neurophysiologische Untersuchung erfolgte eine Kovarianz-Analyse der beiden

Kovariablen Alter und Geschlecht. Die statistische Auswertung erfolgte jeweils für die Kontroll- und Patientenstichprobe sowie für die Gesamtkohorte. Als nominales Signifikanzniveau wurde α= 0,05 (Signifikanz, wenn p < 0,05) festgelegt. Als nicht signifikanter Trend wurde ein Signifikanzniveau von 0,05 < p < 0,1 gewertet.

PANSS-Testung

Im zweiten Teil der Arbeit wurden in einer unabhängigen Stichprobe Assoziationen zwischen den nominal signifikanten SNPs aus der zuvor erfolgten EEG-Testung sowie den beiden Literatur-Polymorphismen rs17512836 (Hall et al., 2014) und rs9960767 (Stefansson et al., 2009) und den Items der PANSS untersucht. Falls diese Polymorphismen nicht im SNP-*Array*-Datensatz enthalten waren, wurden stellvertretend *proxy*-SNPS ermittelt (siehe Kapitel 4.2.2) und diese hinsichtlich der o. g. Fragestellung analysiert. Analog zur ersten Untersuchung wurden die Genotypen der Probanden nach dem Auftreten des minores Allel wie folgt codiert: A1A1= 2; A1A2= 1 und AA2= 0. Die Anzahl des minoren Allels stellt hierbei die unabhängige Variable und die Ausprägung der jeweiligen PANSS-Items die abhängige Variable dar. Die erhobene jemals stärkste Symptomausprägung orientierte sich an den 7 definierten Schweregraden der PANSS-Skala. Als Covariable wurden das Alter und das Geschlecht der Probanden berücksichtig. P-Werte < 0,05 wurden als nominal signifikant und p-Werte > 0,05 bis < 0,1 als Trend gewertet.

4. Ergebnisse

4.1 Endophänotypentestung

Zur Überprüfung der Assoziation der 16 ausgewählten Polymorphismen des *TCF4* Gens mit der P300 Amplitude wurden die Genotypverteilungen mittels linearer Regression im additiven Modell unter Berücksichtigung von Alter und Geschlecht als Kovariablen mit der P300 Amplitude (EEG-Ableitung an Fz, Cz, Pz) in Beziehung gesetzt.

4.1.1 Beschreibung der Studienteilnehmer

Die Endophänotypenkohorte setzte sich aus 110 Schizophrenie-Patienten und 259 gesunden Probanden zusammen, bei denen die Subkomponenten des ereigniskorrelierten Potentials P300 mittels EEG (Fz-, Cz- und Pz-Ableitung) untersucht wurden. Die EEG-Teilnehmer wiesen ein Durchschnittsalter von 44 Jahren (SE= 14,26) auf. Die Geschlechter- und Altersverteilungen der Probanden können der nachfolgenden Tabelle 11 entnommen werden.

Tab.11: Gruppenspezifische Aufschlüsselung der soziodemografischen Daten

	Geschlecht n (%)		**durchschnittliches**
	W	**M**	**Testalter (SE)**
Kontrollen	134	125	47
n= 259	(51,74)	(48,26)	(15,12)
Patienten	43	67	39
n= 110	(39,09)	(60,91)	(10,44)
Gesamt	177	192	44
n= 369	(47,97)	(52,03)	(14,26)

M= männlich; n= Anzahl; SE= Standardabweichung; W= weiblich

4.1.2 Überprüfung des Hardy-Weinberg-Gleichgewichts

Die Ermittlung des minoren- und majoren Allels sowie der entsprechenden Genotypverteilung erfolgte nach abgeschlossener Genotypisierung EDV-gestützt.
Die Überprüfung des HWE mit dem exakten Test nach Fisher ergab für keinen SNP in den untersuchten Sub-Stichproben eine Abweichung. Die minimale Allelfrequenz für den SNP rs17512836 war mit 2,7 % in Kontrollen und 3,9 % in Patienten relativ niedrig. Dennoch wurde dieser Polymorphismus in der weiteren Analyse nicht ausgeschlossen, da dieser von Hall und Kollegen 2014 publizierte SNP für die hiesige Studie von

besonderem Interesse war. Bei weiteren drei SNPs lag die MAF zwischen 5 und 10 %, die restlichen 12 SNPs lagen bei einer MAF von mehr als 20 % (Tabellen 12 und 13).

Tab.12: Genotypverteilung der *TCF4* Polymorphismen der Patientenkohorte

SNP	A1	A2	Genotypverteilung n			HWE	MAF
			A1 A1	A1 A2	A2 A2	p-Wert	
rs11152291	A	G	44	328	535	0,573	0,223
rs8766	G	A	148	411	331	0,294	0,397
rs1261076	G	A	217	443	243	0,594	0,486
rs1942265	G	C	60	351	457	0,548	0,271
rs1261114	A	G	141	414	332	0,527	0,392
rs893946	T	C	116	393	393	0,270	0,346
rs11659559	A	C	6	95	808	0,120	0,059
rs1660241	A	G	65	358	452	0,674	0,279
rs1440476	G	C	142	412	329	0,526	0,394
rs7231748	G	A	78	361	465	0,515	0,287
rs7233312	T	C	212	464	233	0,550	0,488
rs9960767	C	A	6	122	779	0,623	0,074
rs12956276	A	G	100	382	401	0,543	0,329
rs17512836	C	T	1	68	825	1,000	0,039
rs17089887	C	T	5	78	787	0,063	0,051
rs41396445	A	C	147	394	361	0,029	0,381

A1= minores Allel; A2= majores Allel; n= Anzahl; HWE p-Wert= p-Wert des Hardy-Weinberg-Gleichgewichts (exakter Test nach Fisher); MAF= minore Allelfrequenz

Tab.13: Genotypverteilung der *TCF4* Polymorphismen der Kontrollkohorte

SNP	A1	A2	Genotypverteilung n			HWE	MAF
			A1 A1	A1 A2	A2 A2	p-Wert	
rs11152291	A	G	120	791	1393	0,720	0,224
rs8766	G	A	324	1051	878	0,754	0,377
rs1261076	G	A	492	1133	641	0,866	0,467
rs1942265	G	C	146	811	1201	0,572	0,255
rs1261114	A	G	288	1006	949	0,405	0,353
rs893946	T	C	240	1001	1029	0,924	0,326
rs11659559	A	C	7	240	2034	1,000	0,056
rs1660241	A	G	141	867	1198	0,376	0,260
rs1440476	G	C	274	1024	907	0,578	0,356
rs7231748	G	A	149	844	1265	0,616	0,253
rs7233312	T	C	461	1147	671	0,499	0,454
rs9960767	C	A	2	247	2013	0,044	0,055
rs12956276	A	G	239	915	1056	0,055	0,315
rs17512836	C	T	0	122	2135	0,409	0,027
rs17089887	C	T	18	270	1896	0,021	0,070
rs41396445	A	C	262	1060	934	0,152	0,351

A1= minores Allel; A2= majores Allel; n= Anzahl; HWE p-Wert= p-Wert des Hardy-Weinberg-Gleichgewichts (exakter Test nach Fisher); MAF= minore Allelfrequenz

4.1.3 Ergebnisdarstellung der P300 Fz-Assoziationen

Die Assoziation der Genotypverteilung der 16 *TCF4* SNPs mit der P300 Amplitude im Bereich der frontozentralen Ableitung wurde in der Gesamtstichprobe, wie auch getrennt in Schizophreniepatienten und gesunden Kontrollen berechnet. Insgesamt zeigten sich zwei Polymorphismen in einer der drei Gruppen mit mindestens zwei Ableitungen signifikant assoziiert. Im Folgenden werden die Ergebnisse dieser Berechnungen für die Gruppe der Schizophrenie-Patienten (Tabelle 14), der Kontrollprobanden (Tabelle 15) und der Gesamtgruppe (Tabelle 16) dargestellt.

Schizophrenie-Patienten

In der Patientenstichprobe ergaben sich 2 nominal signifikante Assoziationen zwischen der Fz-Ableitung und Polymorphismen des *TCF4* Gens (rs7233312 und rs17089887). Dabei ging das seltenere Allel Thymin des SNPs rs7233312 mit einem verkleinerten P300 Amplituden-Mittelwert und das seltenere Allel Cytosin des SNPs rs17089887 mit einem vergrößerten P300 Amplituden-Mittelwert einher (Tabelle 14).

Tab.14: Assoziationen zwischen Fz und *TCF4* Polymorphismen in der Patientenkohorte

SNP	A1	CAS (n)	B	SE	U95 %	O95 %	p-Wert
rs11152291	A	110	-0,300	0,156	-0,605	0,006	0,057
rs8766	G	107	-0,136	0,136	-0,402	0,131	0,321
rs1261076	G	109	-0,082	0,126	-0,328	0,164	0,515
rs1942265	G	106	-0,293	0,149	-0,584	-0,001	0,052
rs1261114	A	107	-0,092	0,143	-0,372	0,187	0,519
rs893946	T	110	-0,192	0,131	-0,449	0,065	0,146
rs11659559	A	110	-0,236	0,266	-0,758	0,286	0,377
rs1660241	A	104	-0,154	0,147	-0,441	0,133	0,296
rs1440476	G	105	-0,077	0,133	-0,337	0,183	0,563
rs7231748	G	107	-0,256	0,152	-0,554	0,042	0,095
rs7233312	T	110	-0,453	0,128	-0,704	-0,202	0,001
rs9960767	C	110	0,086	0,245	-0,394	0,566	0,726
rs12956276	A	104	-0,045	0,152	-0,343	0,253	0,766
rs17512836	C	109	0,423	0,356	-0,274	1,120	0,237
rs17089887	C	101	0,710	0,333	0,057	1,362	0,036
rs41396445	A	108	0,073	0,140	-0,201	0,347	0,603

A1= minores Allel; CAS (n)= Patientenanzahl; B= Regressionskoeffizient; SE= Standardabweichung; U95 %= Untergrenze 95 % Konfidenzintervall; O95 %= Obergrenze 95 % Konfidenzintervall; p-Wert der Regressionsanalyse; hellgraue Markierung= Trend; dunkelgraue Markierung= statistische Signifikanz

Die Ergebnisse der Polymorphismen rs11152291, rs1942265, und rs7231748 wurden als Trend gewertet. Die Träger der minoren Allele dieser SNPs wiesen jeweils einen reduzierten P300 Amplituden-Mittelwert im Bereich der Fz-Ableitung auf.

Kontrollprobanden

Innerhalb der Kontrollkohorte zeigte sich kein nominal signifikantes Ergebnis zwischen den Polymorphismen des *TCF4* Gens und der Fz-Ableitung.
Einen Trend erzielten drei SNPs, für die in der Patientenstichprobe keine Hinweise auf eine Assoziation identifiziert worden waren. Die selteneren Allele der Polymorphismen rs1261114, rs1440476 sowie rs9960767 gingen mit einem vergrößerten P300 Amplituden-Mittelwert im Bereich der Fz-Ableitung einher (Tabelle 15).

Tab.15: Assoziationen zwischen Fz und *TCF4* Polymorphismen in der Kontrollkohorte

SNP	A1	CON (n)	B	SE	U95 %	O95 %	p-Wert
rs11152291	A	256	0,135	0,106	-0,072	0,341	0,204
rs8766	G	257	0,103	0,093	-0,079	0,285	0,268
rs1261076	G	257	0,046	0,089	-0,129	0,221	0,605
rs1942265	G	235	0,135	0,111	-0,083	0,352	0,227
rs1261114	A	256	0,164	0,094	-0,021	0,349	0,083
rs893946	T	258	0,120	0,095	-0,067	0,307	0,211
rs11659559	A	257	-0,037	0,199	-0,427	0,352	0,851
rs1660241	A	250	0,148	0,102	-0,052	0,348	0,149
rs1440476	G	249	0,175	0,093	-0,008	0,358	0,062
rs7231748	G	255	0,142	0,104	-0,063	0,346	0,175
rs7233312	T	257	0,114	0,094	-0,069	0,298	0,223
rs9960767	C	257	0,339	0,183	-0,020	0,699	0,065
rs12956276	A	251	0,115	0,094	-0,070	0,299	0,224
rs17512836	C	258	0,409	0,255	-0,091	0,909	0,110
rs17089887	C	245	0,080	0,171	-0,256	0,415	0,642
rs41396445	A	253	-0,028	0,093	-0,210	0,154	0,762

A1= minores Allel; CON (n)= Anzahl der Kontrollen; B= Regressionskoeffizient; SE= Standardabweichung; U95 %= Untergrenze 95 % Konfidenzintervall; O95 %= Obergrenze 95 % Konfidenzintervall; p-Wert der Regressionsanalyse; hellgraue Markierung= Trend

Gesamtstichprobe

Für rs9960767 konnte in der Gesamtgruppe (p= 0,082) ebenso wie in der Kontrollgruppe (p= 0,065) eine Tendenz zur Assoziation beobachtet werden.
Das minore C-Allel war auch hier im Mittel bei einer vergrößerten Amplitude zu finden. Zusätzlich zeigte der in keiner der beiden Subgruppen assoziierte Polymorphismus

rs17512836 einen Trend (p= 0,060) zur Assoziation mit der P300 Amplitude über Fz. Ein Vorhandensein des minoren Cytosin-Allels ging hierbei mit einem vergrößerten P300 Amplituden-Mittelwert einher (Tabelle 16).

Tab.16: Assoziationen zwischen Fz und *TCF4* Polymorphismen in der Gesamtkohorte

SNP	A1	ALL (n)	B	SE	U95 %	O95 %	p-Wert
rs11152291	A	366	0,027	0,088	-0,146	0,199	0,763
rs8766	G	364	0,051	0,077	-0,100	0,202	0,506
rs1261076	G	366	0,016	0,073	-0,128	0,159	0,831
rs1942265	G	341	0,012	0,090	-0,165	0,189	0,892
rs1261114	A	363	0,102	0,079	-0,053	0,256	0,198
rs893946	T	368	0,030	0,078	-0,123	0,183	0,699
rs11659559	A	367	-0,061	0,160	-0,375	0,252	0,701
rs1660241	A	354	0,071	0,084	-0,094	0,237	0,397
rs1440476	G	354	0,107	0,077	-0,044	0,257	0,167
rs7231748	G	362	0,047	0,086	-0,123	0,216	0,590
rs7233312	T	367	-0,045	0,077	-0,196	0,107	0,563
rs9960767	C	367	0,258	0,148	-0,031	0,547	0,082
rs12956276	A	355	0,090	0,080	-0,067	0,247	0,260
rs17512836	C	367	0,393	0,208	-0,015	0,801	0,060
rs17089887	C	346	0,171	0,152	-0,128	0,470	0,263
rs41396445	A	361	-0,007	0,078	-0,159	0,145	0,931

A1= minores Allel; ALL (n)= Anzahl der Gesamtkohorte; B= Regressionskoeffizient; SE= Standardabweichung; U95 %= Untergrenze 95 % Konfidenzintervall; O95 %= Obergrenze 95 % Konfidenzintervall; p-Wert der Regressionsanalyse; hellgraue Markierung= Trend

4.1.4 Ergebnisdarstellung der P300 Cz-Assoziationen

Für die Assoziation der Genotypverteilung der 16 *TCF4* SNPs mit der Cz-Ableitung zeigten insgesamt 5 Variationen einen (tendenziellen) Zusammenhang mit der P300 Amplitude. Während in der Gesamtstichprobe kein Hinweis auf einen Zusammenhang identifiziert werden konnte, ergaben sich in der Gruppe der Schizophrenie-Patienten 2 nominal signifikante Assoziationen, in der Kontrollgruppe drei Trends in jeweils unterschiedlichen Variationen. In den Tabelle 17, 18 und 19 werden die Ergebnisse der 16 Polymorphismen im *TCF4* Gen in Assoziation mit der in der Gruppe der Schizophrenie-Patienten, der Kontrollprobanden und der Gesamtgruppe dargestellt.

Schizophrenie-Patienten

Für die beiden Polymorphismen rs7233312 und rs17089887 ergaben sich innerhalb der Patientenstichprobe nominal signifikante Ergebnisse. Das seltenere Allel des SNPs rs7233312 ging mit einem verkleinerten P300 Amplituden-Mittelwert einher. Für den Polymorphismus rs17089887 wiesen Träger des minoren Cytosin-Allels einen vergrößerten P300 Amplituden-Mittelwert auf (Tabelle 17).

Tab.17: Assoziationen zwischen Cz und *TCF4* Polymorphismen in der Patientenkohorte

SNP	A1	CAS (n)	B	SE	U95 %	O95 %	p-Wert
rs11152291	A	110	-0,051	0,160	-0,366	0,263	0,750
rs8766	G	107	-0,055	0,139	-0,328	0,218	0,695
rs1261076	G	109	-0,091	0,127	-0,341	0,158	0,475
rs1942265	G	106	-0,166	0,157	-0,473	0,142	0,293
rs1261114	A	107	-0,045	0,144	-0,328	0,238	0,757
rs893946	T	110	-0,173	0,133	-0,434	0,088	0,197
rs11659559	A	110	-0,263	0,269	-0,791	0,265	0,331
rs1660241	A	104	-0,119	0,151	-0,414	0,176	0,430
rs1440476	G	105	-0,136	0,132	-0,394	0,122	0,304
rs7231748	G	107	-0,241	0,156	-0,546	0,064	0,124
rs7233312	T	110	-0,325	0,133	-0,586	-0,064	0,016
rs9960767	C	110	0,299	0,246	-0,183	0,782	0,227
rs12956276	A	104	0,070	0,157	-0,238	0,377	0,658
rs17512836	C	109	0,222	0,361	-0,486	0,930	0,541
rs17089887	C	101	1,039	0,334	0,384	1,694	0,002
rs41396445	A	108	0,024	0,141	-0,253	0,301	0,865

A1= minores Allel; CAS (n)= Patientenanzahl; B= Regressionskoeffizient; SE= Standardabweichung; U95 %= Untergrenze 95 % Konfidenzintervall; O95 %= Obergrenze 95 % Konfidenzintervall; p-Wert der Regressionsanalyse; dunkelgraue Markierung= statistische Signifikanz

Kontrollprobanden

Es zeigte sich innerhalb der Kontrollgruppe kein nominal signifikanter Zusammenhang mit der P300 Amplitude über der Ableitung Cz.

Die Ergebnisse für die Polymorphismen rs1942265, rs1261114 sowie rs1660241 wurden als Trend gewertet. Die minoren Allele der drei SNPs gingen alle mit einem vergrößerten P300 Amplituden-Mittelwert im Bereich der Cz-Ableitung einher (Tabelle 18).

Tab.18: Assoziationen zwischen Cz und *TCF4* Polymorphismen in der Kontrollkohorte

SNP	A1	CON (n)	B	SE	U95 %	O95 %	p-Wert
rs11152291	A	256	0,107	0,106	-0,100	0,315	0,311
rs8766	G	257	0,145	0,093	-0,037	0,327	0,119
rs1261076	G	257	0,099	0,089	-0,076	0,273	0,268
rs1942265	G	235	0,194	0,110	-0,021	0,410	0,079
rs1261114	A	256	0,159	0,095	-0,026	0,345	0,093
rs893946	T	258	0,090	0,095	-0,097	0,277	0,348
rs11659559	A	257	0,101	0,199	-0,289	0,490	0,613
rs1660241	A	250	0,168	0,100	-0,029	0,365	0,095
rs1440476	G	249	0,141	0,095	-0,044	0,327	0,136
rs7231748	G	255	0,158	0,104	-0,046	0,362	0,130
rs7233312	T	257	0,077	0,094	-0,108	0,261	0,416
rs9960767	C	257	0,176	0,183	-0,183	0,535	0,338
rs12956276	A	251	0,028	0,094	-0,157	0,212	0,768
rs17512836	C	258	0,239	0,256	-0,263	0,740	0,353
rs17089887	C	245	-0,042	0,170	-0,376	0,292	0,807
rs41396445	A	253	-0,005	0,093	-0,186	0,177	0,959

A1= minores Allel; CON (n)= Anzahl der Kontrollen; B= Regressionskoeffizient; SE= Standardabweichung; U95 %= Untergrenze 95 % Konfidenzintervall; O95 %= Obergrenze 95 % Konfidenzintervall; p-Wert der Regressionsanalyse; hellgraue Markierung= Trend

Gesamtstichprobe

Tab.19: Assoziationen zwischen Cz und TCF4 Polymorphismen in der Gesamtkohorte

SNP	A1	ALL (n)	B	SE	U95 %	O95 %	p-Wert
rs11152291	A	366	0,064	0,088	-0,110	0,237	0,472
rs8766	G	364	0,082	0,077	-0,070	0,234	0,290
rs1261076	G	366	0,037	0,073	-0,107	0,180	0,618
rs1942265	G	341	0,076	0,091	-0,102	0,254	0,403
rs1261114	A	363	0,096	0,079	-0,060	0,252	0,227
rs893946	T	368	0,004	0,078	-0,149	0,158	0,954
rs11659559	A	367	-0,030	0,161	-0,345	0,285	0,852
rs1660241	A	354	0,084	0,084	-0,080	0,248	0,317
rs1440476	G	354	0,052	0,077	-0,100	0,203	0,504
rs7231748	G	362	0,031	0,087	-0,140	0,202	0,723
rs7233312	T	367	-0,054	0,078	-0,206	0,098	0,487
rs9960767	C	367	0,233	0,148	-0,056	0,523	0,115
rs12956276	A	355	0,037	0,081	-0,121	0,195	0,643
rs17512836	C	367	0,236	0,210	-0,175	0,647	0,261
rs17089887	C	346	0,164	0,153	-0,137	0,464	0,286
rs41396445	A	361	-0,001	0,078	-0,153	0,152	0,995

A1= minores Allel; ALL (n)= Anzahl der Gesamtkohorte; B= Regressionskoeffizient; SE= Standardabweichung; U95 %= Untergrenze 95 % Konfidenzintervall; O95 %= Obergrenze 95 % Konfidenzintervall; p-Wert der Regressionsanalyse

In der Gesamtkohorte konnte kein Zusammenhang zwischen der Genotypverteilung der 16 Variationen des *TCF4* Gens und der P300 Amplitude über der Ableitung Cz detektiert werden. Es ergaben sich weder eine nominale Signifikanz noch ein Trend (Tabelle 19).

4.1.5 Ergebnisdarstellung der P300 Pz-Assoziationen

Abschließend erfolgte die Überprüfung der Assoziation der 16 Polymorphismen in Assoziation mit dem P300 Amplitudenmittelwert im Bereich der Pz-Ableitung in der Gruppe der Schizophrenie-Patienten (Tabelle 20), der Kontrollprobanden (Tabelle 21) und der Gesamtgruppe (Tabelle 22).

Schizophrenie-Patienten

In der Stichprobe der Schizophreniepatienten zeigte sich eine nominal signifikante Assoziation mit der Genotypverteilung des SNPs rs17089887, sowie ein Trend für rs12956276 (Tabelle 20).

Tab.20: Assoziationen zwischen Pz und *TCF4* Polymorphismen in der Patientenkohorte

SNP	A1	CAS (n)	B	SE	U95 %	O95 %	p-Wert
rs11152291	A	110	0,106	0,162	-0,213	0,424	0,517
rs8766	G	107	0,160	0,139	-0,113	0,433	0,254
rs1261076	G	109	0,084	0,129	-0,169	0,338	0,517
rs1942265	G	106	0,062	0,155	-0,242	0,366	0,692
rs1261114	A	107	0,131	0,146	-0,155	0,416	0,371
rs893946	T	110	0,006	0,136	-0,261	0,272	0,967
rs11659559	A	110	-0,020	0,274	-0,557	0,517	0,942
rs1660241	A	104	0,026	0,155	-0,278	0,331	0,866
rs1440476	G	105	-0,040	0,138	-0,311	0,230	0,772
rs7231748	G	107	0,038	0,159	-0,274	0,350	0,813
rs7233312	T	110	-0,018	0,139	-0,290	0,254	0,896
rs9960767	C	110	0,220	0,250	-0,271	0,710	0,382
rs12956276	A	104	0,288	0,158	-0,022	0,597	0,071
rs17512836	C	109	-0,149	0,366	-0,867	0,569	0,685
rs17089887	C	101	0,912	0,329	0,267	1,557	0,007
rs41396445	A	108	-0,027	0,144	-0,309	0,255	0,852

A1= minores Allel; CAS (n)= Patientenanzahl; B= Regressionskoeffizient; SE= Standardabweichung; U95 %= Untergrenze 95 % Konfidenzintervall; O95 %= Obergrenze 95 % Konfidenzintervall; p-Wert der Regressionsanalyse; hellgraue Markierung= Trend; dunkelgraue Markierung= statistische Signifikanz

Das Vorhandensein des minoren Allels ging dabei hierbei mit einem vergrößerten P300 Amplituden-Mittelwert einher. Für rs17089887 war dies das Cytosin-Allel, für rs12956276 das Adenin-Allel.

Kontrollprobanden

In der Kohorte der Kontrollprobanden konnten keine Assoziationen zwischen der Genotypverteilung der 16 Polymorphismen des *TCF4* Gens und der Ableitung Pz gefunden werden (Tabelle 21).

Tab.21: Assoziationen zwischen Pz und *TCF4* Polymorphismen in der Kontrollkohorte

SNP	A1	CON (n)	B	SE	U95 %	O95 %	p-Wert
rs11152291	A	256	0,039	0,105	-0,168	0,245	0,712
rs8766	G	257	0,037	0,094	-0,146	0,221	0,690
rs1261076	G	257	0,007	0,089	-0,167	0,182	0,934
rs1942265	G	235	-0,004	0,110	-0,220	0,211	0,969
rs1261114	A	256	-0,020	0,096	-0,207	0,167	0,835
rs893946	T	258	0,007	0,096	-0,181	0,195	0,940
rs11659559	A	257	-0,076	0,198	-0,465	0,313	0,702
rs1660241	A	250	0,026	0,101	-0,172	0,225	0,794
rs1440476	G	249	0,015	0,093	-0,168	0,199	0,869
rs7231748	G	255	-0,022	0,104	-0,226	0,182	0,834
rs7233312	T	257	0,030	0,093	-0,153	0,213	0,750
rs9960767	C	257	-0,040	0,184	-0,400	0,320	0,828
rs12956276	A	251	-0,063	0,094	-0,247	0,120	0,500
rs17512836	C	258	0,183	0,257	-0,320	0,686	0,476
rs17089887	C	245	-0,057	0,166	-0,383	0,269	0,732
rs41396445	A	253	0,094	0,092	-0,086	0,275	0,308

A1= minores Allel; CON (n)= Anzahl der Kontrollprobanden; B= Regressionskoeffizient; SE= Standardabweichung; U95 %= Untergrenze 95 % Konfidenzintervall; O95 %= Obergrenze 95 % Konfidenzintervall; p-Wert der Regressionsanalyse

Gesamtstichprobe

Die Überprüfung eines Zusammenhangs der 16 *TCF4* SNPs mit der P300 Amplitude über der Ableitung Pz ergab in der Gesamtkohorte ebenfalls keine signifikanten Ergebnisse oder Trends (Tabelle 22).

Tab.22: Assoziationen zwischen Pz und *TCF4* Polymorphismen in der Gesamtkohorte

SNP	A1	ALL (n)	B	SE	U95 %	O95 %	p-Wert
rs11152291	A	366	0,050	0,088	-0,123	0,223	0,574
rs8766	G	364	0,079	0,078	-0,074	0,232	0,311
rs1261076	G	366	0,042	0,073	-0,103	0,186	0,572
rs1942265	G	341	0,009	0,090	-0,168	0,186	0,921
rs1261114	A	363	0,031	0,080	-0,127	0,188	0,703
rs893946	T	368	0,005	0,079	-0,150	0,159	0,954
rs11659559	A	367	-0,093	0,161	-0,408	0,222	0,563
rs1660241	A	354	0,013	0,084	-0,153	0,178	0,880
rs1440476	G	354	-0,004	0,077	-0,156	0,147	0,954
rs7231748	G	362	-0,015	0,087	-0,186	0,156	0,863
rs7233312	T	367	0,012	0,078	-0,140	0,164	0,879
rs9960767	C	367	0,063	0,149	-0,229	0,354	0,675
rs12956276	A	355	0,023	0,081	-0,135	0,181	0,776
rs17512836	C	367	0,090	0,211	-0,324	0,504	0,669
rs17089887	C	346	0,113	0,150	-0,180	0,406	0,451
rs41396445	A	361	0,069	0,078	-0,083	0,222	0,374

A1= minores Allel; ALL (n)= Anzahl der Gesamtkohorte; B= Regressionskoeffizient; SE= Standardabweichung; U95 %= Untergrenze 95 % Konfidenzintervall; O95 %= Obergrenze 95 % Konfidenzintervall; p-Wert der Regressionsanalyse

4.1.6 Zusammenfassung der Ergebnisse der Endophänotypentestung

Innerhalb der Patientengruppe zeigten sich nominal signifikante Assoziationen zwischen den drei P300 Ableitungen (Fz, Cz, Pz) und dem selteneren Allel des Polymorphismus rs17089887 (Fz: p= 0,036; Cz: p= 0,002; Pz: p= 0,007). Hierbei ging das minore Allel Cytosin jeweils mit einem vergrößerten P300 Amplituden-Mittelwert einher (Tabelle 23). Weiterhin ergaben sich für die beiden Ableitungen Fz und Cz innerhalb der Patientengruppe nominal signifikante Assoziationen mit der Genotypverteilung des SNPs rs7233312 (Fz: p= 0,001; Cz: p= 0,016), wobei das vermehrte Auftreten des selteneren Allels Thymin im Genotyp der Probanden, mit einem verringerten P300 Amplituden-Mittelwert einherging. Keiner der beiden SNPs zeigte einen Zusammenhang in der Kontroll- oder der Gesamtgruppe.

Zwei weitere SNPs zeigten Hinweise auf einen unterschwelligen Zusammenhang mit der P300 Amplitude für die Ableitungen Fz und Cz. Bei rs1261114 zeigten Träger des selteneren A-Allels in der Kontrollgruppe im Mittel höhere P300 Amplituden sowohl für Fz als auch für Cz, während bei rs1942265 die Träger des selteneren G-Allels in den Kontrollen eher höhere (Cz) und in Patienten eher niedrigere (Fz) Amplituden aufwiesen. Für weitere 7 Polymorphismen ergaben sich einzelne Trends in Richtung Assoziation mit jeweils einer Ableitung. Dies waren in Hinblick auf die Fz-Ableitung Trends für: rs11152291, rs7231748 in der Patientenkohorte, rs1440476 in der Kontrollkohorte, rs17512836 in der Gesamtkohorte und rs9960767 sowohl in der Kontroll- als auch in der Gesamtgruppe. Für die Ableitung Cz: rs1660241 innerhalb der Kontrollkohorte sowie für die Ableitung Pz: rs12956276 innerhalb der Patientenkohorte (Tabelle 23).

Tab.23.: Zusammenfassung der Assoziationsergebnisse

		Gesamt		**Kontrollen**		**Patienten**		
SNP	**A1**	**B**	**p-Wert**	**B**	**p-Wert**	**B**	**p-Wert**	**Abl.**
rs17089887	C	0,164	0,286	-0,042	0,807	1,039	0,002	Cz
		0,171	0,263	0,080	0,642	0,710	0,036	Fz
		0,113	0,451	-0,057	0,732	0,912	0,007	Pz
rs7233312	T	-0,054	0,487	0,077	0,416	-0,325	0,016	Cz
		-0,045	0,563	0,114	0,223	-0,453	0,001	Fz
rs1261114	A	0,096	0,227	0,159	0,093	-0,045	0,757	Cz
		0,102	0,198	0,164	0,083	-0,092	0,519	Fz
rs1942265	G	0,076	0,403	0,194	0,079	-0,166	0,293	Cz
		0,012	0,892	0,135	0,227	-0,293	0,052	Fz
rs1660241	A	0,084	0,317	0,168	0,095	-0,119	0,430	Cz
rs1440476	G	0,107	0,167	0,175	0,062	-0,077	0,563	Fz
rs9960767	C	0,258	0,082	0,339	0,065	0,086	0,726	Fz
rs17512836	C	0,393	0,060	0,409	0,110	0,423	0,237	Fz
rs11152291	A	0,027	0,763	0,135	0,204	-0,300	0,057	Fz
rs7231748	G	0,047	0,590	0,142	0,175	-0,256	0,095	Fz
rs12956276	A	0,023	0,776	-0,063	0,500	0,288	0,071	Pz

Abl.= EEG-Ableitung; A1= minores Allel; B= Regressionskoeffizient; n= Anzahl; p-Wert der Regressionsanalyse; dunkelgraue Markierung= statistische Signifikanz; hellgraue Markierung= Trend

4.2 Ergebnisse der PANSS-Testung

4.2.1 Beschreibung der Studienteilnehmer der PANSS-Testung

Im zweiten Teil dieser Arbeit wurde das Vorliegen einer Assoziation zwischen Polymorphismen des *TCF4* Gens und der mit der PANSS erhoben Positivsymptomatik überprüft. Die Stichprobe bestand aus 112 Schizophrenie Patienten.
Die Geschlechtsverteilung innerhalb dieser Gruppe war mit 47,32 % weiblichen und 52,68 % männlichen Teilnehmern relativ ausgeglichen. Die entsprechenden soziodemografischen Daten der Studienteilnehmer können der Tabelle 24 entnommen werden.

Tab.24: Gruppenspezifische Aufschlüsselung der soziodemografischen Daten

	Geschlecht n (%)		**durchschnittliches Testalter (SE)**
	W	**M**	
Patienten (n= 112)	53 (47,32)	59 (52,68)	43,78 Jahre (±15,34)

M= männlich; n= Patientenanzahl; SE= Standardabweichung; W= weiblich

4.2.2 SNP-Stellvertreter (*proxy*-SNPs)

In der weiterführenden PANSS-Assoziationsstudie wurden die Polymorphismen betrachtet, welche zuvor in der Endophänotypentestung mindestens eine signifikante Assoziation ($p < 0,005$) aufwiesen. Hierbei handelt es sich um die beiden SNPs rs17089887 sowie rs7233312. Des Weiteren wurde der in der Literatur bereits vorbeschriebene SNP rs17512836 (Hall et al., 2014), welcher in der vorliegenden Endophänotypentestung einen Trend hin zur Assoziation innerhalb der Gesamtkohorte aufwies, mit in die weitere Analyse einbezogen. Da diese drei Polymorphismen nicht im zweiten, einem unabhängigen SNP-*Array*-Datensatz enthalten waren, wurden SNP-Stellvertreter (*proxy*-SNPs) ermittelt. Diese *proxy*-SNPs weisen jeweils ein erhöhtes Kopplungsungleichgewicht (*Linkage Disequilibrium*) zu einem der drei genannten Polymorphismen auf, was wiederum mit einer gehäuft gemeinsamen Vererbung beider Loci einhergeht (Slatkin, 2008). Mit Hilfe der Genotypisierungsplattform SNiPA (SNiPA, abgerufen am 30.12.2023; Arnold et al., 2015) wurde für den Polymorphismus rs17089887 der *proxy*-SNP rs2156008 ($D' = 1,0$; $r^2 = 0,884$), für rs7233312 der *proxy*-SNP rs2958183 ($D' = 0,877$; $r^2 = 0,366$) und für rs17512836 der *proxy*-SNP rs9960767 ($D' = 0,94$; $r^2 = 0,447$) ermittelt. Der Polymorphismus rs9960767 wurde ebenfalls in der zuvor durchgeführten Endophänotypenstudie analysiert und wies hierbei einen Trend in

Richtung Assoziation, jeweils innerhalb der Kontroll- und Gesamtkohorte im Bereich der Fz-Ableitung auf. Zudem liegen auch für diesen *TCF4* SNP bereits interessante Publikationen vor (Stefansson et al., 2009), weswegen dieser Loci in der weiterführenden Analyse miteinbezogen wird.

4.2.3 Ergebnisdarstellung der Positivskala

Die mittels linearer Regression im additiven Modell durchgeführte Überprüfung eines Zusammenhangs zwischen der Genotypverteilung der drei *TCF4 proxy*-SNPs und der mit der PANSS gemessen Positivsymptomatik ergab für zwei der drei SNPs eine Assoziation mit einer Subskala (Tabelle 25).

Der SNPs rs2958183 wies eine nominal signifikante Assoziation zu dem Item P4 Erregung auf. Patienten mit dem selteneren Allel Guanin zeigten im Mittel eine stärkere Merkmalsausprägung auf dieser Skala. Zudem konnte ein Trend (p= 0,099) zwischen der Genotypverteilung dieser Variation und dem Item P2 formale Denkstörungen ermittelt werden. Hierbei zeichnete sich ebenfalls eine Zunahme der Symptomlast bei Vorliegen des selteneren Allels ab.

Zwischen dem SNPs rs2156008 und den Items P3 Halluzination sowie P7 Feindseligkeit konnte ebenfalls jeweils ein Trend (P3= 0,054; P7= 0,057) detektiert werden. Hierbei ging das seltenere Allel Guanin mit einer verstärkten Symptomatik einher.

Die Genotypverteilung der Variante rs9960767 zeigte keinen Zusammenhang zur Positivsymptomatik.

Tab.25: Assoziationsanalyse mit den Items der Positivskala

***proxy*-SNP**		**rs9960767[C]**		**rs2958183[G]**		**rs2156008[G]**	
Endophänotypen-SNP		**rs17512836**		**rs7233312**		**rs17089887**	
Item	**n**	**B (SE)**	**p-Wert**	**B (SE)**	**p-Wert**	**B (SE)**	**p-Wert**
Positivsumme	109	-0,968 (1,964)	0,623	0,973 (1,014)	0,340	1,286 (1,901)	0,500
P1 Wahnideen	112	-0,610 (0,414)	0,143	-0,062 (0,219)	0,777	0,226 (0,420)	0,591
P2 Formale Denkstörungen	110	-0,497 (0,466)	0,289	0,398 (0,239)	*0,099*	-0,653 (0,450)	0,149
P3 Halluzinationen	112	-0,209 (0,551)	0,705	0,272 (0,288)	0,347	1,064 (0,545)	*0,054*
P4 Erregung	110	0,112 (0,506)	0,825	0,527 (0,251)	*0,039*	-0,503 (0,488)	0,305
P5 Größenideen	112	0,171 (0,504)	0,735	-0,074 (0,265)	0,780	-0,411 (0,507)	0,419
P6 Misstrauen/ Verfolgungsideen	112	0,052 (0,436)	0,906	-0,120 (0,228)	0,600	0,659 (0,434)	0,132
P7 Feindseligkeit	122	0,439 (0,472)	0,354	-0,087 (0,248)	0,728	0,902 (0,469)	*0,057*

B= Regressionskoeffizient; n= Patientenanzahl; p-Wert der Regressionsanalyse; SE= Standardabweichung; dunkelgraue Markierung= nominale Signifikanz; hellgraue Markierung= Trend; [ ]= minores Allel

4.2.4 Ergebnisdarstellung der Negativskala

Die Assoziationsanalyse zwischen den Items der Negativsymptomatik und den drei untersuchten *proxy*-Polymorphismen brachte weder eine nominale Signifikanz noch einen Trend hervor (Tabelle 26).

Tab.26: Assoziationsanalyse mit den Items der Negativskala

***proxy*-SNP**		**rs9960767[C]**		**rs2958183[G]**		**rs2156008[G]**	
Endophänotypen-SNP		**rs17512836**		**rs7233312**		**rs17089887**	
Item	**n**	**B (SE)**	**p-Wert**	**B (SE)**	**p-Wert**	**B (SE)**	**p-Wert**
Negativsumme	100	-0,911 (2,551)	0,722	0,591 (1,310)	0,653	2,283 (2,560)	0,375
N1 Affektverflachung	108	-0,112 (0,502)	0,824	-0,131 (0,265)	0,624	0,230 (0,506)	0,650
N2 Emotionaler Rückzug	111	-0,199 (0,499)	0,690	0,130 (0,253)	0,608	0,441 (0,482)	0,363
N3 Mangelnder affektiver Rapport	108	0,020 (0,481)	0,967	0,065 (0,245)	0,791	0,060 (0,467)	0,897
N4 Passiver/ apathischer sozialer Rückzug	111	-0,354 (0,497)	0,477	0,158 (0,252)	0,531	-0,001 (0,482)	0,998
N5 Schwierigkeiten im abstrakten Denken	104	-0,241 (0,524)	0,646	0,239 (0,277)	0,391	0,204 (0,531)	0,702
N6 Mangel an Spontanität und Flüssigkeit des Gesprächsflusses	104	0,027 (0,530)	0,960	0,293 (0,267)	0,276	0,117 (0,532)	0,826
N7 Stereotype Gedanken	107	-0,352 (0,405)	0,387	0,289 (0,211)	0,174	-0,161 (0,411)	0,697

B= Regressionskoeffizient; n= Patientenanzahl; p-Wert der Regressionsanalyse; SE= Standardabweichung; [ ]= minores Allel

4.2.5 Ergebnisdarstellung der Skala der generellen Psychopathologie

Nominal signifikante Ergebnisse konnten in der Assoziationsanalyse zwischen den Genotypverteilungen der drei SNPs und den Items der allgemeinen Psychopathologie-Skala nicht ermittelt werden.

Zwischen der Genotypverteilung des SNPs rs2958183 und der Symptomschwere der Items G2 Angst (p= 0,066), G11 mangelnde Aufmerksamkeit (p= 0,093) und G15 Selbstversunkenheit (p= 0,057) zeichnete sich hingegen ein Trend ab. Dabei

korrelierte das minore Allel Guanin mit einer verstärkten Ausprägungsintensität der jeweiligen Symptomatik.

Zwischen der Genotypverteilung des SNPs rs2156008 und dem Item G7 motorische Verlangsamung konnte ebenfalls ein Trend (p= 0,082) erfasst werden. Dabei korrelierte das minore Allel Guanin mit einer schwächeren Symptomatik der motorischen Verlangsamung. Ein weiterer Trend konnten zudem zwischen der Genotypverteilung des SNPs rs2156008 und dem Item G14 mangelnde Impulskontrolle (p= 0,093) beobachtet werden. Hierbei zeigten Träger des minoren Allels eine verstärkte Symptomatik.

Weiterhin ergab sich in der Assoziationsanalyse zwischen der Genotypverteilung von rs9960767 und G1 Sorge um die körperliche Gesundheit ein p-Wert von 0,056. Das vermehrte Auftreten des minoren Allel Cytosin korrelierte mit einer verstärkten Symptomausprägung.

Die erhobenen Ergebnisse der Assoziationsanalyse zwischen den drei zu betrachtenden SNPs und den Items der allgemeinen Psychopathologie können der nachfolgenden Tabelle 27 entnommen werden.

Tab.27: Assoziationsanalyse mit den Items der allgemeinen Psychopathologie

***proxy*-SNP**		**rs9960767[C]**		**rs2958183[G]**		**rs2156008[G]**	
Endophänotypen-SNP		**rs17512836**		**rs7233312**		**rs17089887**	
Item	**n**	**B (SE)**	**p-Wert**	**B (SE)**	**p-Wert**	**B (SE)**	**p-Wert**
Allgemeine Psychopathologie Summe	103	3,493 (4,13)	0,400	1,628 (2,107)	0,442	-1,054 (4,032)	0,794
G1 Sorge um körperliche Gesundheit	111	0,979 (0,507)	*0,056*	-0,043 (0,271)	0,875	-0,045 (0,520)	0,932
G2 Angst	112	0,484 (0,450)	0,335	0,481 (0,260)	*0,066*	-0,282 (0,505)	0,577
G3 Schuldgefühle	111	0,009 (0,567)	0,987	0,217 (0,217)	0,455	-0,164 (0,573)	0,776
G4 Anspannung	110	0,157 (0,462)	0,735	0,286 (0,235)	0,226	-0,527 (0,465)	0,259
G5 Manierismen und unnatürliche Körperhaltung	109	-0,114 (0,407)	0,779	-0,018 (0,209)	0,933	-0,636 (0,407)	0,121
G6 Depression	111	-0,473 (0,557)	0,398	-0,103 (0,286)	0,720	-0,576 (0,563)	0,308
G7 Motorische Verlangsamung	110	-0,146 (0,513)	0,776	0,129 (0,262)	0,625	-0,899 (0,512)	*0,082*
G8 Unkooperatives Verhalten	111	0,431 (0,478)	0,369	-0,031 (0,245)	0,900	0,524 (0,482)	0,280
G9 Ungewöhnliche Denkinhalte	110	-0,236 (0,452)	0,603	0,259 (0,230)	0,263	-0,264 (0,457)	0,564
G10 Desorientiertheit	108	0,213 (0,340)	0,531	0,177 (0,177)	0,322	-0,086 (0,344)	0,804
G11 Mangelnde Aufmerksamkeit	109	-0,089 (0,443)	0,842	0,366 (0,215)	*0,093*	0,236 (0,430)	0,584
G12 Mangel an Urteilsfähigkeit und Einsicht	112	-0,038 (0,483)	0,937	0,125 (0,253)	0,622	0,577 (0,483)	0,235
G13 Willensschwäche	108	0,512 (0,101)	0,845	0,308 (0,262)	0,242	0,065 (0,519)	0,900
G14 Mangelnde Impulskontrolle	110	0,534 (0,416)	0,201	-0,230 (0,220)	0,298	0,705 (0,416)	*0,093*
G15 Selbstversunkenheit	106	-0,007 (0,478)	0,988	0,457 (0,237)	*0,057*	-0,266 (0,463)	0,567
G16 Aktives soziales Vermeidungs-verhalten	110	0,175 (0,537)	0,745	0,408 (0,272)	0,136	0,044 (0,543)	0,936

B= Regressionskoeffizient; n= Patientenanzahl; p-Wert der Regressionsanalyse; SE= Standardabweichung; hellgraue Markierung= Trend; [ ]= minores Allel

4.2.6 Zusammenfassung der Ergebnisse der PANSS-Testung

Der *TCF4* Polymorphismus rs2958183 zeigte in Bezug auf das Item P4 Erregung eine nominal signifikante Assoziation (p= 0,039). Ein Vorhandensein des minoren Allels Guanin war im Mittel mit einer stärkeren Ausprägung des Merkmals Erregung vergesellschaftet. Des Weiteren ergaben sich für diesen SNP Hinweise für eine verstärkte Item-Ausprägungen jeweils in: P2 formale Denkstörung (p= 0,099), G2 Angst (p= 0,066), G11 mangelnde Aufmerksamkeit (p= 0,093), G15 Selbstversunkenheit (p= 0,057). Weitere Ergebnisse mit einem Trend ergaben sich für die Polymorphismen rs9960767: G1 Sorge um die körperliche Gesundheit (p= 0,056) sowie rs2156008: P3 Halluzinationen (p= 0,054), P7 Feindseligkeit (p= 0,057), G7 motorische Verlangsamung (p= 0,082), G14 mangelnde Impulskontrolle (p= 0,093). Die nachfolgende Tabelle 28 fasst die Trends sowie das signifikante Ergebnis der PANSS-Testung zusammen.

Tab.28.: Zusammenfassung der Ergebnisse der PANSS-Testung

***proxy*-SNP**	**rs2156008 [G]**	**rs2958183 [G]**	**rs9960767[C]**
Endophänotypen-SNP	**rs17089887**	**rs7233312**	**rs17512836**
Globalskala			
G1 Sorge um körperliche Gesundheit	-	-	0,056 ↑
G2 Angst	-	0,066 ↑	-
G7 Motorische Verlangsamung	0,082 ↓	-	-
G11 Mangelnde Aufmerksamkeit	-	0,093 ↑	-
G14 Mangelnde Impulskontrolle	0,093 ↑	-	-
G15 Selbstversunkenheit	-	0,057 ↑	-
Positivskala			
P2 Formale Denkstörungen	-	0,099 ↑	-
P3 Halluzinationen	0,054 ↑	-	-
P4 Erregung	-	0,039 ↑	-
P7 Feindseligkeit	0,057 ↑	-	-

p-Werte der Regressionsanalyse; dunkelgraue Markierung= statistische Signifikanz; hellgraue Markierung= Trend; ↑= verstärkte Item-Ausprägung; ↓= verminderte Item-Ausprägung; [ ]= minores Allel

5. Diskussion

Zusammenfassung der Ergebnisse

Mit der vorliegenden Assoziationsstudie wurde das Ziel verfolgt Zusammenhänge zwischen 16 Polymorphismen des *TCF4* Gens und Ausprägungen des Endophänotypens P300 zu detektieren. Mit in die Untersuchung eingeschlossen wurden die beiden bereits publizierten *TCF4* Polymorphismen rs9960767 (Stefansson et al., 2009) und rs17512836 (Hall et al., 2014). Letztendlich wiesen zwei (rs17089887 und rs7233212) der 16 untersuchten SNPs in der hiesigen Arbeit mindestens eine Assoziation ($p < 0,05$) auf. Im Folgenden soll auf diese zwei Polymorphismen sowie die beiden Literatur-SNPs eingegangen werden.

Es gelang mit dieser Untersuchung innerhalb der Patientenkohorte nominal signifikante Assoziationen zwischen dem *TCF4* Polymorphismus rs17089887 und allen drei P300 EEG-Ableitungen zu ermitteln (Fz: $p= 0,036$; Cz: $p= 0,002$; Pz: $p= 0,007$), wobei das minore Allel häufiger bei höheren Amplitudenmittelwerten zu beobachten war. Für den SNP rs7233312 und den P300 Ableitungen Fz und Cz ergaben sich ebenfalls nominal signifikante Werte (Fz: $p= 0,001$; Cz: $p= 0,016$) innerhalb der Patientenkohorte, mit einem häufigeren Auftreten des selteneren Allels bei niedrigen Amplitudenmittelwerten. Für den Literatur-SNP rs9960767 konnte mit der vorliegenden Untersuchung jeweils ein Trend ($p < 0,1$) innerhalb der Gesamt- als auch in der Kontrollkohorte und für den Literatur-SNP rs17512836 ein Trend innerhalb der Gesamtkohorte detektiert werden.

Für die Überprüfung eines Zusammenhangs mit der Symptomlast bei Schizophrenie wurden die beiden aus dem ersten Teil dieser Arbeit stammenden signifikant ($p < 0,05$) assoziierten Varianten rs17089887 und rs7233312 sowie der von Stefansson et al. (2009) publizierte SNP rs9960767 und der von Hall et al. (2014) publizierte *TCF4* Polymorphismus rs17512836 in einer zweiten unabhängigen Stichprobe untersucht. Da sich nicht alle der zu betrachtenden Polymorphismen der Endophänotypenstudie direkt in dem mit SNP-*Arrays* bestimmten Datensatz befanden, wurden *proxy*-SNPs ermittelt und diese stellvertretend in die weitere Analyse einbezogen. Hierbei ergab sich für das seltenere Allel des *proxy*-SNPs rs2958183 (Endophänotypen-SNP: rs7233312), ein häufigeres Auftreten in Kombination mit einer gesteigerten Symptomatik in Bezug auf das Item P4 Erregung. Die übrigen *proxy*-Polymorphismen wiesen Tendenzen zu anderen psychopathologischen Symptomatiken auf.

5.1 Diskussion der Methoden

Probandenrekrutierung

Mit dem Ziel valide und reliable Ergebnisse zu erhalten, wurde eine standardisierte Vorgehensweise bei der Probandenrekrutierung vorgegeben und strikt eingehalten. Ein detailliertes *Screening* ist die Grundvoraussetzung für homogene Stichproben, wodurch Verzerrungen und Fehlinterpretationen von Ergebnissen minimiert werden sollen (Tandon et al., 2008). Für die vorliegende Untersuchung wurden zur Erhebung der bibliografischen Angaben der Probanden Anamnesebögen sowie die etablierten Instrumente *Mini Mental Status Test* (Folstein et al., 1990) und *Family History Assessment* (Rice et al., 1995) angewandt. Zur Diagnosebestätigung bzw. Ausschluss, sowie zur Erhebung der Symptomschwere kamen das SKID (Wittchen et al., 1997) sowie die PANSS (Kay et al., 1987) zum Einsatz. Dennoch ist es denkbar, dass die subjektiven Einschätzungen der Probanden zu einem erhöhten Konfundierungseffekt geführt haben könnten. Beispielsweise ist die korrekte Einordnung des Probanden hinsichtlich seiner genetischen Abstammung (Bevölkerungsgruppe) für genetische Forschungsarbeiten von enormer Bedeutung. Untersuchungen genetisch heterogener Stichproben führen zu Verzerrungen sowie zu falschen Interpretationsergebnissen (Tandon et al., 2008). Um dieses Risiko zu minimieren, wurde in der hiesigen Studie darauf geachtet, dass lediglich Probanden mit kaukasischer Abstammung eingeschlossen und untersucht wurden. Inwieweit diese Selektion gelang, zeigt ein Vergleich mit den ermittelten Allelfrequenzen des *1000 Genomes Projects.* Die nachfolgende Tabelle 29 vergleicht die Allelfrequenzen der in der vorliegenden Arbeit betrachteten 16 *TCF4* Polymorphismen mit der europäischen Stichprobe des *1000 Genomes Projects* (Ensembl GRCh37, abgerufen am 30.12.2023). Diese setzte sich zusammen aus CEU (*Utah Residents with Northern and Western European Ancestry*), TSI (*Toscani in Italia*), FIN (*Finnish in Finland*), GBR (*British in England and Scotland*) und IBS (*Iberian Population in Spain*).

Tab.29: Vergleich der Allfrequenzen der 16 *TCF4* SNPs

rs11152291	**Allele**	**A***	**G**
	AF Endo	0,227	0,773
	AF EUR	0,249	0,751
rs8766	**Allele**	**G***	**A**
	AF Endo	0,382	0,618
	AF EUR	0,416	0,584
rs1261076	**Allele**	**G***	**A**
	AF Endo	0,472	0,528
	AF EUR	0,496	0,504
rs1942265	**Allele**	**G***	**C**
	AF Endo	0,260	0,740
	AF EUR	0,700	0,300
rs1261114	**Allele**	**A***	**G**
	AF Endo	0,364	0,636
	AF EUR	0,404	0,596
rs893946	**Allele**	**T***	**C**
	AF Endo	0,332	0,668
	AF EUR	0,347	0,653
rs11659559	**Allele**	**A***	**C**
	AF Endo	0,056	0,944
	AF EUR	0,060	0,940
rs1660241	**Allele**	**A***	**G**
	AF Endo	0,266	0,734
	AF EUR	0,292	0,708
rs1440476	**Allele**	**G***	**C**
	AF Endo	0,367	0,633
	AF EUR	0,391	0,609
rs7231748	**Allele**	**G***	**A**
	AF Endo	0,263	0,737
	AF EUR	0,294	0,706
rs7233312	**Allele**	**T***	**C**
	AF Endo	0,465	0,535
	AF EUR	0,473	0,527
rs9960767	**Allele**	**C***	**A**
	AF Endo	0,061	0,939
	AF EUR	0,056	0,944
rs12956276	**Allele**	**A***	**G**
	AF Endo	0,319	0,681
	AF EUR	0,345	0,655

AF Endo= Allelfrequenzen der 16 *TCF4* SNPs der Endophänotypenstudie; AF EUR= Allelfrequenzen der europäischen Stichprobe entsprechend des 1000 *Genomes Project* (Ensembl GRCh37, abgerufen am 30.12.2023); *= minores Allel

Tab.29 Vergleich der Allfrequenzen der 16 *TCF4* SNPs

rs17512836	**Allele**	**C***	**T**
	AF Endo	0,030	0,970
	AF EUR	0,033	0,967
rs17089887	**Allele**	**C***	**T**
	AF Endo	0,065	0,935
	AF EUR	0,088	0,912
rs41396445	**Allele**	**A***	**C**
	AF Endo	0,360	0,640
	AF EUR	0,360	0,640

AF Endo= Allelfrequenzen der *TCF4* SNPs der Endophänotypenstudie; AF EUR= Allelfrequenzen der europäischen Stichprobe entsprechend des 1000 *Genomes Project* (Ensembl GRCh37, abgerufen am 30.12.2023); *= minores Allel

Bis auf den SNP rs1942265 ergaben sich für die Polymorphismen der vorliegenden Endophänotypenstudie Allelfrequenzen die im Vergleich zum *1000 Genomes Project* keine größeren Abweichungen aufwiesen. Somit gelang mit hoher Wahrscheinlichkeit die Rekrutierung einer genetisch homogenen kaukasischen Stichprobe, wodurch sich die vorliegenden Ergebnisse, unter Ausschluss von rs1942265, mit Studien, welche ebenfalls ein rein kaukasisches Probandenkollektiv betrachteten, vergleichen lassen. Selektionseffekte innerhalb der kaukasischen Stichprobe, bleiben dennoch als ein Restrisiko bestehen und sollte aufgrund der kleinen Stichprobe bedacht werden.

EEG-Ableitung

Die EEG-Ableitung unterlag ebenfalls einem streng standardisierten Verfahren und fand bei allen Probanden und Patienten nach dem gleichen Prinzip statt. Zur korrekten Untersuchung des akustischen Paradigmas ist eine regelrechte Hörleistung unabdingbar, weshalb bei jeder Versuchsperson initial eine tonschwellenaudiometrische Untersuchung durchgeführt wurde. Die Reaktionsgeschwindigkeit wurde anhand der Betätigung eines Tasters gemessen. Um eine weitestgehend getreue Abbildung der Reaktionsgeschwindigkeit zu erhalten, wurde vor Testbeginn anhand des *Edinburgh Handedness Inventory* (Oldfield, 1971) die dominante Hand der Versuchspersonen ermittelt. Jedem Probanden wurde die identische akustische Tonsequenz, bestehend aus 80 % Nicht-Ziel-Stimuli (540 Töne mit einer jeweiligen Frequenz von 500 Hz) und aus 20 % Ziel-Stimuli (135 Töne mit einer jeweiligen Frequenz von 1000 Hz) binaural über Kopfhörer präsentiert. Für die Untersuchung nahmen die Probanden in einem schallgedämpften und elektromagnetisch abgeschirmten Untersuchungsraum auf einem Liegestuhl platz. Während der Aufzeichnung sollten die Augen des Probanden geschlossen bleiben und jegliche Bewegungen weitestgehend eingestellt werden. Damit

wurde das Ziel verfolgt, dass technische sowie mechanische Artefakte auf ein Minimum reduziert werden. Die EEG-Aufzeichnung erfolgte unter zuhilfenahme einer Elektrodenkappe, welche eine Anordnung von 33 Silber/Silberchlorid-Elektroden entsprechend dem internationalen 10/20 System (Jasper, 1958) aufwies.

Stichprobengröße

Für die Endophänotypen-Untersuchung wurden 110 Patienten und 259 Kontrollen und für die weiterführende PANSS-Untersuchung 112 Patienten rekrutiert. Im Vergleich zu GWAS handelt es sich hierbei um eine relativ kleine Studienpopulation, was das Risiko für mögliche Konfundierungseffekte erhöht. Desto kleiner die Probandenanzahl, desto höher ist das Risiko geringe Effekte einzelner *TCF4* Polymorphismen aufzudecken (Colhoun et al., 2003).

Genotypisierung

Die Genotypisierung der SNPs erfolgte strikt nach einem im Vorfeld definierten Ablaufplan. Kam es zu Unstimmigkeiten in den Qualitätskontrollen führte dies zum sofortigen Ausschluss der Probe bzw. der Polymorphismen. Trotz dieser Maßnahmen könnte es dennoch zu Genotypisierungsfehlern gekommen sein, was zur Folge haben könnte, dass nicht alle Assoziationen korrekt wiedergegeben werden konnten. Die Replikation der vorliegenden Ergebnisse anhand unabhängiger Studiengruppen ist unabdingbar.

Statistische Methoden

Ein weiteres Qualitätskriterium stellt die Prüfung des Hardy-Weinberg-Equilibrium für jeden der betrachteten SNPs dar. Wiesen die Polymorphismen eine Abweichung vom Hardy-Weinberg-Equilibrium mit $p < 0,01$ auf wurden sie für nachfolgende Analysen nicht weiter betrachtet. Aufgrund des multiplen Testens muss von einer erhöhten Rate falsch-positiver Ergebnisse ausgegangen werden (Alpha-Fehler-Kumulierung). Somit steigt auch die Wahrscheinlichkeit, dass die Nullhypothese fälschlicherweise abgelehnt wird, was wiederum zu einer Überinterpretation der Ergebnisse führen kann. Um dem entgegenzuwirken, stellt die Bonferroni-Korrektur ein probates Mittel dar. Korrigiert für die Anzahl der untersuchten SNPs ergab sich eine nach Bonferroni korrigierte Signifikanzschwelle ($p= 0,05/16$) von $p < 3,13 \times 10^{-3}$. Diese würde lediglich von den Polymorphismen rs7233312 (Fz: $p= 0,001$) und rs17089887 (Cz: $p= 0,002$) innerhalb der

Patientenkohorte unterschritten werden. Da die 16 *TCF4* Polymorphismen teilweise in einem gemeinsamen *Linkage Desequilibrium* (LD) liegen, muss die Korrektur nach Bonferroni als zu stringent angesehen werden, weshalb in dieser explorativen Studie auf ihre Anwendung verzichtet wurde. Andernfalls könnten richtig-positive Ergebnisse verloren gehen und somit existierende Effekte nicht aufgespürt werden (das Risiko für den Fehler 2. Art steigt).
Die nominal-signifikant erhobenen Ergebnisse sind kategorisierbar in assoziiert und nicht-assoziiert. Dabei sind nominale Ergebnisse diskret, was bedeutet, dass sie keine Zwischenstufen aufweisen. Ein *Ranking* der Befunde ist somit nicht möglich. Dies verdeutlicht, dass die Anwendung mathematischer Optionen sowie statistischer Methoden stark eingeschränkt ist, was im Umkehrschluss mit einem geringeren Informationsgewinn einhergeht. Es sei jedoch anzumerken, dass das Ziel dieser explorativen Arbeit darin begründet ist, einen Überblick über das bisher wenig entschlüsselte Forschungsgebiet zu erlangen und erste Hypothesen aufzustellen, was wiederum mit der hiesigen Untersuchung gelang.

Endophänotypen

Es wird angenommen, dass ein Krankheitsphänotyp von verschiedenen Endophänotypen definiert wird. Hierbei weist jeder Endophänotyp einen im Vergleich zum klinischen Phänotyp, genetisch weniger komplexen Aufbau auf. Somit werden diese intermediären Phänotypen als eine Art Bindeglied zwischen dem Phänotyp und dessen zugrundliegender Genetik verstanden, was sie wiederum als Hilfskonstrukt bei der Suche nach Suszeptibilitätsgenen auszeichnet (Zobel und Maier 2004).
Endophänotypen lassen sich anhand verschiedener Diagnostika detektieren (z. B. fMRT, EEG, verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest, n-back-Test). In der vorliegenden Untersuchung erfolgte die Erhebung der Endophänotypen in Form von EKP mittels EEG. Die Vorteile dieser elektrophysiologischen Testung bestehen darin, dass sie im Vergleich zu anderen Untersuchungsmöglichkeiten eine einfach durchzuführende, kostengünstige, nicht-invasive Diagnostik darstellt. Zudem kann mit ihr eine direkte Echtzeit-Abbildung der neuronalen Aktivitäten mit einer zeitlichen Auflösung in Millisekunden erhoben werden. Dennoch muss beachtet werden, dass die mittels *Oddball*-Paradigma generierten EKP-Komponenten von Subjektivitätskriterien der einzelnen Probanden abhängig sind. Sowohl die Motivation als auch der Wachheitsgrad des zu Untersuchenden können die Ergebnisse maßgeblich beeinflussen.

Zudem ist die derzeitige Studienlage bzgl. der jüngeren P3a (Fz-Ableitung) bei weitem noch nicht so umfangreich wie die der P3b (Pz-Ableitung), was wiederum die Einordnung der Ergebnisse erschwert.

Kritik am Endophänotypen-Modell äußerten Flint und Munafo (2007). Sie kamen zu der Erkenntnis, dass selbst Endophänotypen eine hohe genetische Komplexität aufweisen können, wodurch sie weniger als gewünscht zu einer simplen genetischen Entschlüsselung beitragen. Weiterhin ist durch Studienergebnisse mehrerer Untersuchungen ersichtlich, dass Endophänotypen weder eine hohe Spezifität für eine bestimmte Erkrankung noch eine hohe Sensitivität in der Erhebung eines Defizits aufweisen. Nach derzeitigem Kenntnisstand wird davon ausgegangen, dass diese Beobachtungen möglicherweise auf der Verwendung des herkömmlichen phänomenologischen orientierten Klassifikationssystems beruhen könnten (Flint und Munafo, 2007).

Unter Beachtung der allgemein angenommen Hypothese, dass Endophänotypen neurobiologische Dysfunktionen widerspiegeln, welche wiederum mit kognitiven Funktionsdefiziten (u. a. Gedächtnisbildung, Intelligenz) einhergehen, könnten sie einem symptomorientierenden Untersuchungsansatz dienen (Zobel und Maier 2004). Die Idee der Ablösung der derzeitig genutzten, auf Konventionen basierenden Klassifikation von einer biologisch orientierten Einteilung psychiatrischer Erkrankungen, verspricht einen aussichtsreichen Beitrag zur Klärung der genetischen Basis schizophrener Störungen sowie weiterer psychiatrischer Krankheitsbilder zu leisten.

Um die Informationsausschöpfung zu erhöhen, sollten sich zukünftige Endophänotypenstudien nicht nur auf eine kleine SNP-Auswahl beschränken. Denkbar wäre, dank immenser Fortschritte im Bereich der Genotypisierungsverfahren, die Untersuchung von ganzen Haplotyp-Blockstrukturen oder Genen.

5.2 Diskussion der Ergebnisse

Die großangelegte GWAS (36.989 Fälle; 113.075 Kontrollen) des *Psychiatric Genomics Consortium* (PGC) konnte 108 Loci mit einer genomweiten Signifikanz für schizophrene Störungen detektierten (Ripke et al., 2014). Die Beteiligung spezifischer Gene an der Krankheitsentstehung sind hieraus jedoch nicht ableitbar. Zudem scheinen mehrere genetische Varianten, teils mit unterschiedlicher Penetranz, zur Entstehung einer schizophrenen Erkrankung beizutragen. Papiol und Kollegen (2011) stellten die Hypothese auf, dass die durch GWAS identifizierten „Top-10“ Risiko-SNPs mit den Leitmerkmalen (z. B. Positiv- und Negativsymptomatik, kognitive Defizite, neurologische Symptome) der Schizophrenie korrelieren sollten. Letztendlich kamen sie zu dem

Ergebnis, dass diese 10 Varianten, einzeln oder in ihrer Summe, nicht als prädiktiver Wert, weder für den Krankheitsbeginn noch für die Symptomschwere, herangezogen werden können. Lee und seine Kollegen (2012) berechneten, dass die genetische Basis der Schizophrenie lediglich auf ca. 23 % *Common Variants* basiert. Im Umkehrschluss bedeutet dies, dass seltene Varianten ca. zweidrittel der Störung ausmachen.

Endophänotypen wie die P300 sind ein möglicher Ansatz Risikoloci mit dem Krankheitsphänotypen zu verknüpfen. Diese intermediären Phänotypen lassen sich anhand von experimentellen Untersuchungen abbilden und scheinen im Vergleich zu dem klinischen Phänotyp eine weniger komplexe genetische Basis aufzuweisen (Maier et al., 2016). Zahlreiche unabhängige Untersuchungen kamen zu dem Ergebnis, dass sowohl schizophrene Patienten, als auch ihre gesunden Angehörigen (Ethridge et al., 2014), häufig eine reduzierte P300 Amplitude sowie eine verzögerte P300 Latenz aufweisen (Light et al., 2012). Die P300 wird mit einer Vielzahl an kognitiven Prozessen, wie der Kontextaktualisierung und dem Arbeitsgedächtnis in Verbindung gebracht (Courchesne et al., 1975; Verleger, 1988). Dies impliziert, dass eine abnorme P300 ein pathognomonischer Hinweis auf eine neurophysiologische Funktionsstörung darstellen könnte.

Polymorphismen des *TCF4* Gens wiesen in unabhängigen Untersuchungen Assoziationen zu P300 Veränderungen auf (Hall et al., 2014), weshalb sie als mögliche genetische Basis der P300 berücksichtigt werden müssen. Das *TCF4* Gen zeichnet sich insbesondere aufgrund seiner Funktion als geeignetes Kandidatengen für schizophrene Störungen aus. Immerhin scheint eine reguläre *TCF4* Expression essenziell für eine regelrechte Gehirnentwicklung zu sein. Hinweise hierzu liefert u. a. die Untersuchung von Flora und Kollegen (2007). Sie beobachteten ein postpartales Versterben von *TCF4-Knockout*-Mäusen innerhalb von 24 Stunden. Zudem gehen *TCF4* Haploinsuffizienzen mit schweren neurologischen Entwicklungsstörungen einher (Zweier et al., 2007). Neben der ersten großen Schizophrenie-GWA mit *TCF4* als einem der Hauptergebnisse (Stefansson et al., 2009) wurden bisher auch immer wieder andere psychiatrische Erkrankungen, wie z. B. schwere Depressionen (Wray et al., 2018), Post-Traumatische Belastungsstörungen (Gelernter et al., 2019) und bipolare Störungen (Smoller et al., 2013) mit den Polymorphismen des *TCF4* Gens in Zusammenhang gebracht. Die überwiegende Anzahl der bereits publizierten *TCF4* Polymorphismen, sowie die SNPs dieser Untersuchung, wiesen eine Lokalisierung in einer nicht Protein-codierenden Region (Intron) auf, welcher die Entschlüsselung ihrer Funktionen zusätzlich erschwert (Teixeira et al., 2021). In Zusammenschau der bis dato publizierten Studienergebnisse, lässt sich eine mögliche Beeinflussung von *TCF4* Loci auf verschiedene neurophysiologische Funktionen ableiten. Gelingt es die zu Grunde

liegenden genetisch definierten Endophänotypen zu entschlüsseln, würde dies einen enormen Beitrag zur Klärung der Ätiologie schizophrener Störung leisten. Die Ergebnisse dieser Arbeit liefern hierzu weitere wichtige Erkenntnisse, welche im Verlauf präsentiert und in Bezug auf die derzeitige Studienlage diskutiert werden.

Im Rahmen der hiesigen Studie gelang es für zwei im *TCF4* Gen lokalisierten SNPs (rs17089887, rs7233312) signifikante Assoziationen mit der P300 ($p < 0,05$) innerhalb der Schizophrenie-Kohorte zu detektieren.
Für das minore Allel Thymin des im Intron lokalisierten Polymorphismus rs7233312 ergab sich im Mittel eine geringere P300 Amplitude (Fz: $p= 0,001$; Cz: $p= 0,016$) innerhalb des Patientenkollektivs. Im Rahmen der PANSS-Testung ergab sich für das minore Allel Guanin des *proxy*-SNPs (rs2958183), welches mit dem Thymin-Allel von rs7233312 korreliert, eine nominal signifikante Assoziation ($p= 0,039$) zu einer gesteigerten Symptomatik in Bezug auf das Item P4 Erregung. Zudem beschrieben Ripke und seine Mitarbeiter (2014) für den betrachteten Polymorphismus rs7233312 eine signifikante Assoziation zur Schizophrenie ($p= 0,004$). Zusammenfassend konnten für das Schizophrenie Risiko-Allel (Thymin) dieses SNPs in der vorliegenden Arbeit sowohl eine reduzierte P300 Amplitude als auch eine verstärkte psychopathologische Symptomatik bei Schizophren Erkrankten herausgestellt werden. Es existieren bis dato keine vergleichbaren Publikationen, welche diese Zusammenhänge zuvor herausgearbeitet haben. Es ist denkbar, dass dieser SNP einen modulierenden Effekt auf das *TCF4* Gen ausübt. Hierdurch beeinflusste neurophysiologische Funktionen könnten sich im Endophänotyp P300 widerspiegeln und einen Beitrag zur Psychopathologie der Schizophrenie leisten. Um diese These zu bestätigen, bedarf es an Replikation der erhobenen Ergebnisse sowie weiterführende funktionelle Untersuchungen.

Ebenfalls nominal signifikante P300 Amplitudenveränderungen (Fz: $p= 0,036$; Cz: $p= 0,002$; Pz: $p= 0,007$) ergaben sich für den SNP rs17089887. Das minore Allel Cytosin des im Intron lokalisierten Polymorphismus ging im Rahmen der Untersuchung mit einer P300 Amplitudenerhöhung innerhalb der Patientenkohorte einher. Für die Kontroll- und Gesamtkohorte konnten keine signifikanten Zusammenhänge gefunden werden. Eine signifikante Schizophrenie Assoziation ergab sich für diesen SNP in der großangelegten GWAS von Ripke und Kollegen (2014) nicht ($p= 0,59$).
Der *TCF4* Polymorphismus rs17089887 stellt i. R. der Erforschung der Fuchs-Endothel-Korneal-Dystrophie (FECD) einen vielversprechenden und daher recht häufig untersuchten Locus dar. Bereits in mehreren unabhängigen, teils Ethnien-

übergreifenden Studien konnte dieser SNP mit FECD in Zusammenhang gebracht werden (Thalamuthu et al., 2011; Nanda et al., 2014; Okumura et al., 2020). Hierbei handelt es sich um eine bilaterale Augenerkrankung, welche durch eine progrediente Endotheldystrophie verursacht wird. Die Betroffenen klagen über Sehstörungen und eine erhöhte Blendempfindlichkeit (Fautsch et al., 2021). Es wurde bereits wiederholt eine starke Assoziation zwischen FECD und einer Trinukleotid-Repeat-Expansion (> 50 CTG Wiederholungen) auf dem Chromosom 18 beschrieben (Wieben et al., 2012; Fautsch et al., 2021). Diese in einem Intron des *TCF4* Gens lokalisierten Wiederholungen werden als Krankheitsprädiktoren interpretiert (Wieben et al., 2012). Interessanterweise konnte ebenfalls ein Zusammenhang zwischen dieser Trinukleotid-Repeat-Expansion und der Bipolaren Störung detektiert werden. Hierbei korrelierte die Anzahl der CTG Wiederholungen mit der Krankheitsschwere (Del-Favero et al., 2002). Ein direkter Zusammenhang zwischen dieser Trinukleotid-Repeat-Expansion und der Schizophrenie ist bis dato nicht bekannt. Kausalitäten sind dennoch denkbar, da sich die beiden psychischen Erkrankungen Schizophrenie und bipolare Störung sowohl genetisch als auch phänotypisch überschneiden (Cardno und Owen, 2014; Yamada et al., 2020). Welche biologischen Mechanismen hierdurch beeinflusst werden, konnte abschließend noch nicht geklärt werden. Die FECD-Studienergebnisse untermauern die These, dass scheinbar unabhängig voneinander auftretende klinische Phänotypen möglicherweise einen tiefer liegenden pathophysiologischen Mechanismus teilen, der auf das gleiche Gen zurückführbar ist.

Neben den mit der vorliegenden Arbeit erhobenen nominal signifikanten ($p < 0,05$) Ergebnissen zweier *TCF4* Polymorphismen wurden zwei SNPs (rs17512836; rs9960767) bereits mehrfach in der Literatur zur P300 oder zur Schizophrenie vorbeschrieben (Stefansson et al., 2009; Hall et al., 2014), weswegen auf diese beiden Loci an dieser Stelle explizit eingegangen werden soll. Beide Polymorphismen befinden sich in einer gemeinsamen Haplotyp-Blockstruktur und weisen ein hohes Kopplungsungleichgewicht ($D´= 0,94$; $r^2= 0,447$) zueinander auf (Ensembl GRCh37, abgerufen am 30.12.2023). Somit kann mit dem Wissen über die Existenz der einen Variante mit hoher Wahrscheinlichkeit auf das Vorliegen der zweiten Variante geschlossen werden (Slatkin, 2008). Es wird davon ausgegangen, dass beschriebene Assoziationen zwischen einem SNP und einem Endo-/ Phänotypen, auf alle weiteren SNPs desselben Blocks übertragen werden können. Dies wiederum reduziert den Umfang der Überprüfung krankheitsassoziierter SNPs deutlich (Carlson et al., 2004). Für die beiden Literatur-TopHits erfolgt im Weiteren die Darstellung der erhobenen Ergebnisse sowie ihre Einordnung in die aktuelle Studienlage.

Bei dem ersten Literatur-TopHit handelt es sich um rs17512836. Das minore Allel Cytosin wies innerhalb der Gesamtkohorte einen nicht-signifikanten Trend (Fz: p= 0,06) zu einer erhöhten P300 Amplitude auf. Weder für die Patienten- noch für die Kontrollkohorte ergaben sich Hinweise auf P300 Amplitudenveränderungen. Für das Risikoallel Cytosin ergab sich in der GWAS von Ripke und seinen Mitarbeitern (2014) eine signifikante ($p= 4{,}03 \times 10^{-7}$) Schizophrenie-Assoziation.

In der Studie von Hall und Kollegen (2014) wurden mögliche Zusammenhänge zwischen 19 Schizophrenie-Risiko-SNPs und den Endophänotypen: P300 Amplitude, P300 Latenz, N100 Amplitude, P200 Amplitude und P50 untersucht. Hierfür rekrutierten sie 199 Patienten, welche eine schizophrene oder bipolare Störung aufwiesen, sowie 74 gesunde Kontrollprobanden. Letztendlich konnten sie für das minore Allel Guanin des SNPs rs17512836 eine signifikante Assoziation ($p^{cor}= 0{,}00016$) mit einer verminderten P300 Amplitude sowie einer verzögerten P300 Latenz (p= 0,005) detektieren. Im Vergleich hierzu, wurden in der vorliegenden Arbeit die komplementären Allele (Cytosin und Thymin) von rs17512836 bestimmt. Somit stimmt die beschriebene Effektrichtung von Hall et al. (2014): minores Allel korreliert mit einer verminderten P300-Amplitude, nicht mit dem Ergebnis der hiesigen Arbeit überein. Dennoch kann angenommen werden, dass der der *TCF4* SNP rs17512836 möglicherweise einen modulierenden Effekt auf neurobiologische Funktionen ausübt, welche sich in einer abweichenden P300 widerspiegeln.

Dass *TCF4* Polymorphismen nicht P300-spezifisch sind, ist weitestgehend bekannt. Wie bei dem klinischen Phänotyp, muss auch hier von einer, wenn auch vielleicht weniger komplexen, polygenen Basis ausgegangen werden. Die Berücksichtigung von Untersuchungen anderer kognitiver Endophänotypen, könnten daher einen wesentlichen Beitrag zum Verständnis der P300 leisten. Die P50 ist beispielsweise ein weiterer anerkannter intermediärer Phänotyp der Schizophrenie (Owens et al., 2016). Mehrere Studien beschrieben eine verminderte sensorische Reizverarbeitung (P50 Suppression) bei schizophren Erkrankten (Adler et al., 1982; Yee CM et al., 1998). In einer multizentrischen Studie von Quednow und Kollegen (2014) wurde der Einfluss von 21 *TCF4* Schizophrenie-Risikovarianten auf das sensorische Gating überprüft. Unter Berücksichtigung, dass Nikotinkonsum im Verdacht steht, die sensorische Reizverarbeitung zu beeinflussen (Whitton et al., 2021), wurden 1.023 Nichtraucher und 798 Raucher aus der Allgemeinbevölkerung rekrutiert. Durch die experimentelle Unterdrückung des akustisch evozierten Potenzials P50, konnten letztendlich Rückschlüsse auf das sensorische Gating gezogen werden. U. a. wiesen die minoren Allele der beiden Literatur-TopHits rs9960767 und rs17512836 eine signifikant verminderte Suppression der P50 auf. Zudem war die sensorische Reizverarbeitung der

Nichtraucher, im Vergleich zu den Rauchern stärker ausgeprägt. Quednow und Kollegen (2014) schlussfolgerten, dass das sensorische Gating den Wechselwirkungen des *TCF4* Genotyps und dem Rauchverhalten unterliegt.

2009 berichteten Stefansson et al. in einer zur damaligen Zeit größten GWA zur Schizophrenie erstmals zu einer genomweiten Assoziation mit dem *TCF4* Gen. Hierbei konnte für den Polymorphismus rs9960767 ein p-Wert von $4{,}1 \times 10^{-9}$ detektiert werden. Auch die GWAS von Ripke und Kollegen (2014) ermittelte für diesen SNP eine signifikante Assoziation zur Schizophrenie ($p= 2{,}89 \times 10^{7}$).
Entgegen den Erwartungen zeichnete sich für das Patientenkollektiv der hiesigen Studie keine Assoziation zwischen dem Polymorphismus und der P300 Amplitude ab. Lediglich innerhalb der Kontroll- ($p= 0{,}065$) sowie Gesamtkohorte ($p= 0{,}082$) konnten nicht-signifikante Trends jeweils im Bereich der Fz-Ableitung detektiert werden.
In einem Tiermodell von Brzózka et al. (2010) wurden transgene Mäuse untersucht, welche postnatal eine leichte Überexpression des Transkriptionsfaktors 4 im Gehirn aufwiesen. Im Vergleich zu ihren Wildtyp-Wurfgeschwistern, zeigten diese Tiere ein mangelhaftes angstbezogenes Gedächtnis sowie eine reduzierte Präpulsinhibition (PPI). Im Vergleich hierzu untersuchten Lennertz und Kollegen (2011) in einer umfassenden Studie, bestehend aus 401 Schizophreniepatienten, mögliche Zusammenhänge zwischen dem *TCF4* Polymorphismus rs9960767 und dem sensomotorischen Gating. Dieses physiologische Phänomen, ausgelöst durch eine akute Schreckreaktion, kann durch Aufzeichnung des Lidschlussreflexes mittels Elektromyografie als PPI erfasst werden. Die Schreckreaktion wird mit Hilfe zweier unterschiedlicher, aufeinanderfolgender auditiver Stimuli generiert (Braff et al., 1993). Der erste schwächere Ton (Präpuls) geht mit einer physiologischen Inhibierung des nachfolgenden eigentlichen Schreckreizes einher. Dieser Vorgang oder auch sensomotorisches Gating genannt, entspricht einer Filterfunktion des gesunden Gehirns für Außenreize, womit eine Reizüberflutung vorgebeugt werden soll (Swerdlow und Geyer, 1998). Insbesondere schizophren Erkrankte weisen eine erniedrigte PPI auf (Parwani et al., 2000; Ludewig et al., 2003) und das auch schon während der Prodromalphase (Quednow et al., 2008). Verwandte, nicht schizophren Erkrankte weisen ebenfalls eine verringerte PPI auf (Kumari et al., 2005), was als Hinweis für eine Vererbbarkeit gewertet wird (Anokhin et al., 2003). Letztendlich ermittelte das Team um Lennertz (2011) für das minore Allel des *TCF4* SNPs rs9960767 eine Assoziation zum sensomotorischen Gating. Träger des minoren Allels Cytosin wiesen hierbei eine stark reduzierte PPI auf. Ergänzend hierzu beschrieben Quednow und Kollegen (2011) ebenfalls eine reduzierte PPI bei gesunden (n= 107) als auch schizophrenen (n= 113)

Trägern der Variante rs9960767 (Metanalyse über beide Kohorten: p= 0,00002). Dies impliziert, dass das sensomotorische Gating durch das Schizophrenie-Risikoallel Cytosin des *TCF4* Polymorphismus rs9960767 moduliert wird, was wiederum auf eine einflussreiche Funktion dieser *TCF4* Variante bei der Entwicklung früher Informationsverarbeitungsdefizite hindeutet (Quednow et al., 2011).

Im zweiten Teil der Studie von Lennertz und Kollegen (2011) wurden mögliche Zusammenhänge zwischen dem verbalen Gedächtnis und dem minoren Allel des SNPs rs9960767 innerhalb der Patientenkohorte (n= 401) neurophysiologisch mittels *Rey Auditory Verbal Memory Test* untersucht. Beeinträchtigungen des verbalen Gedächtnisses bei schizophren Erkrankten sind bekannt und wurden wiederholt beobachtet (Dickinson et al., 2007). Entgegen den Erwartungen, konnten bezogen auf das Risikoallel Cytosin, keine signifikanten Auswirkungen auf die kognitiven Funktionen: Aufmerksamkeit, Vigilanz, Arbeitsgedächtnis sowie Verarbeitungsgeschwindigkeit detektiert werden (Lennertz et al., 2011).

Des Weiteren untersuchten Lennertz und seine Mitarbeiter (2011), ob das minore Allel Cytosin des *TCF4* SNP rs9960767 einen modulierenden Effekt auf die antipsychotische Therapie bei schizophrenen Patienten ausübt. Hierfür wurden zwei unabhängige Stichproben, die insgesamt mehr als 200 Probanden einschlossen, betrachtet und das *Outcome* mittels der PANSS nach einer vierwöchigen medikamentösen Therapie beurteilt. Abschließend konnte kein signifikanter Einfluss des SNPs auf die Verbesserung der Symptome oder des gesamten PANSS-*Scores* ermittelt werden (Lennertz et al., 2011). In der vorliegenden PANSS-Untersuchung ergab sich lediglich ein Hinweis (p= 0,056) auf das Bestehen einer gesteigerten psychopathologischen Symptomatik in Bezug auf das Item G1 Sorge um die körperliche Gesundheit innerhalb des Patientenkollektivs.

Auch wenn die vorliegende Untersuchung keine Zusammenhänge zwischen dem Polymorphismus und der P300 Amplitude innerhalb des Patientenkollektivs hervorbrachte, stellt der *TCF4* SNP in Anbetracht der derzeitigen Studienlage einen hochinteressanten Locus i. R. der Schizophrenie-Erforschung dar. Im Vergleich zur der von Lennertz und Kollegen (2011) durchgeführten Untersuchung mit insgesamt 401 schizophren Erkrankten, könnte wohlmöglich eine zu gering rekrutierte Studienpopulation (Fälle: 110; Kontrollen: 259) zu den weniger aussagekräftigen Ergebnissen geführt haben. Insbesondere das fehlende Verständnis über die neurophysiologischen Funktionen, welche die P300 und ihre Subkomponenten widerspiegeln, erschwert zusätzlich die Interpretation der erhobenen Befunde. Dennoch erfüllen die P300 sowie die PPI alle geforderten Kriterien eines Endophänotypens,

weswegen die erhobenen Ergebnisse innerhalb einer größeren Studienpopulation repliziert und erneut überprüft werden sollten.

Auch wenn die kausalen Zusammenhänge noch nicht verstanden sind, lässt sich eine potenzielle Rolle des *TCF4* Gens bei neurofunktionellen Störungen ableiten. Die resultierenden Defizite reichen hierbei von nicht überlebensfähig (Flora et al., 2007), über schwere geistige Retardierungen (Zweier et al., 2007), bis hin zu leichten kognitiven Unterschieden (Lennertz et al., 2011). In Anbetracht der ermittelten Ergebnisse, ist es denkbar, dass bereits kleinste Veränderungen auf der Ebene der Genexpressionen für die Ätiopathologie der schizophrenen Störungen relevant sein können. Dabei müssen die Polymorphismen nicht immer zwangsläufig mit schlechteren Leistungen bei schizophren Erkrankten assoziiert sein, wie beispielsweise die Untersuchung von Zhu und seinen Mitarbeitern (2013) zeigt. Hierbei ging das Risikoallel Thymin des *TCF4* SNPs rs2958182, innerhalb der Patientenkohorte im Vergleich zu den gesunden Kontrollprobanden, mit einer besseren Leistung i. R. kognitiver Aufgabenstellungen einher. Auch in der vorliegenden Untersuchung wies das minore Allel Cytosin der Schizophrenie-Risikovariante rs17089887, innerhalb der Patientenstichprobe, entgegen den Erwartungen eine signifikant höhere P300 Amplitude auf. Weiterführende Untersuchungen sind von Nöten, um dieses Ergebnis zu replizieren und biochemische Mechanismen hinter dieser Assoziation zu erforschen.

Letztendlich gelang es im Rahmen der hiesigen Arbeit zuvor noch nicht beschriebene signifikante Zusammenhänge zwischen zwei *TCF4* Polymorphismen (rs17089887, rs7233312) und der P300 Amplitude innerhalb einer Patientenkohorte zu beschreiben. Die erhobenen Studienergebnisse erlauben die Formulierung von Hypothesen und fungieren somit als wichtige Basis für weiterführende deskriptive sowie kausale Untersuchungen. Weitere Studien müssen folgen, um diese Ergebnisse weiter zu validieren und mögliche funktionelle Zusammenhänge zu ermitteln.

6. Literaturverzeichnis

Aberg KA, Liu Y, Bukszár J, McClay JL, Khachane AN, Andreassen OA, Blackwood D, Corvin A, Djurovic S, Gurling H, Ophoff R, Pato CN, Pato MT, Riley B, Webb T, Kendler K, O'Donovan M, Craddock N, Kirov G, Owen M, Rujescu D, St Clair D, Werge T, Hultman CM, Delisi LE, Sullivan P, van den Oord EJ (2013) A comprehensive family-based replication study of schizophrenia genes. JAMA Psychiatryc(6):573–81.

Adler LE, Pachtman E, Franks RD, Pecevich M, Waldo MC, Freedman R (1982) Neurophysiological evidence for a defect in neuronal mechanisms involved in sensory gating in schizophrenia. Biol Psychiatry 17(6):639–654.

Amaral P, Carbonell-Sala S, De La Vega FM, Faial T, Frankish A, Gingeras T, Guigo R, Harrow JL, Hatzigeorgiou AG, Johnson R, Murphy TD, Pertea M, Pruitt KD, Pujar S, Takahashi H, Ulitsky I, Varabyou A, Wells CA, Yandell M, Carninci P, Salzberg SL (2023) The status of the human gene catalogue. Nature 622(7981):41–47.

Andreasen NC, Carpenter WT Jr, Kane JM, Lasser RA, Marder SR, Weinberger DR (2005) Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. Am J Psychiatry 162(3):441–449.

Anokhin AP, Heath AC, Myers E, Ralano A, Wood S (2003) Genetic influences on prepulse inhibition of startle reflex in humans. Neurosci Lett 353(1):45–48.

Arnold M, Raffler J, Pfeufer A, Suhre K, Kastenmüller G (2015) SNiPA: an interactive, genetic variant-centered annotation browser, Bioinformatics, Volume 31, Issue: 1334–1336.

Ashdown H, Dumont Y, Ng M, Poole S, Boksa P, Luheshi GN (2006) The role of cytokines in mediating effects of prenatal infection in the fetus: implications for schizophrenia. Molecular Psychiatry 11(1):47–55.

Aumüller G, Aust G, Doll A, Engele J, Kirsch J, Mense S, Reißig D, Salvetter J, Schmidt W, Schmitz F, Schulte E, Spanel-Borowski K, Wolff W, Wurzinger L, Zilch H Anatomie. 2. überarb. Aufl. Thieme, Stuttgart (2010).

Bailer U, Aschauer H, Kasper S (2002) Genetik der Schizophrenie. Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie 3(3):25–31.

Bleuler E (1908) Die Prognose der Dementia praecox (Schizophreniegruppe). Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie 65:436–64.

Bleuler E: Dementia Praecox oder Gruppe der Schizophrenien. Franz Deuticke. Leipzig, Wien, 1911.

Bomba MD und Pang EW (2004) Cortical auditory evoked potentials in autism: a review. International Journal of Psychophysiology 53(3):161–169.

Bonanni L, Franciotti R, Onofrj V, Anzellotti F, Mancino E, Monaco D, Gambi F, Manzoli L, Thomas A, Onofrj M (2010) Revisiting P300 cognitive studies for dementia diagnosis: Early dementia with Lewy bodies (DLB) and Alzheimer disease (AD). Neurophysiol Clin 40(5-6):255–265.

Braff DL (1993) Information processing and attention dysfunctions in schizophrenia. Schizophr Bull, 19(2):233–259.

Bramon E, Rabe-Hesketh S, Sham RM, Murray P, Frangou S (2004) Meta-analysis of the P300 and P50 waveforms in schizophrenia. Schizophrenia Research 70(2-3):315–329.

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.

Buchanan RW (2007) Persistent Negative Symptoms in Schizophrenia: An Overview. Schizophrenia Bulletin 33(4):1013–1022.

Buchner H: Akustisch evozierte Potenziale. In: Buchner H (Hrsg.): Praxisbuch Evozierte Potenziale. 1. Auflage, Thieme, Stuttgart, 2014, S. 49–66.

Bunk D (2010) PANSS, Positive and Negative Syndrome Scale. In: Claus Barkmann, Michael Schulte-Markwort & Elmar Brähler (Hrsg.) Klinisch-psychiatrische Ratingskalen für das Kindes- und Jugendalter. Göttingen: Hogrefe.

Butzlaff RL, Hooley JM (1998) Expressed emotion and psychiatric relapse: a meta-analysis. Archives of General Psychiatry 55(6):547–552.

Cannon TD, Huttunen MO, Lonnqvist J, Tuulio-Henriksson A, Pirkola T, Glahn D, Finkelstein J, Hietanen M, Kaprio J, Koskenvuo M (2000) The inheritance of neuropsychological dysfunction in twins discordant for schizophrenia. Am J Hum Genet 67:369–382.

Cardno AG und Owen MJ (2014) Genetic relationships between schizophrenia, bipolar disorder, and schizoaffective disorder. Schizophrenia bulletin vol. 40,3: 504-15.

Cardon LR und Palmer LJ (2003) Population stratification and spurious allelic association. The Lancet 361(9357):598–604.

Carlson CS, Eberle MA, Rieder MJ, Yi Q, Kruglyak L, Nickerson DA (2004) Selecting a maximally informative set of single-nucleotide polymorphisms for association analyses using linkage disequilibrium. Am J Hum Genet 74(1):106–120.

Chen HY, Bohlen JF, Maher BJ (2021) Molecular and Cellular Function of Transcription Factor 4 in Pitt-Hopkins Syndrome. Dev Neurosci 43(3-4):159–167.

Chow TJ, Tee SF, Yong HS, Tang PY (2016) Genetic Association of TCF4 and AKT1 Gene Variants with the Age at Onset of Schizophrenia. Neuropsychobiology 73(4):233–240.

Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium (2013) Identification of risk loci with shared effects on five major psychiatric disorders: a genome-wide analysis. Lancet 381(9875):1371–1379.

Colhoun HM, McKeigue PM, Davey Smith G (2003) Problems of reporting genetic associations with complex outcomes. Lancet 361(9360):865–872.

Corneliussen B, Holm M, Waltersson Y, Onions J, Hallberg B, Thornell A, Grundström T (1994) Calcium/calmodulin inhibition of basic-helix-loop-helix transcription factor domains. Nature 368:760–764.

Coryell W, Zimmermann M (1988) The heritability of schizophrenia and schizoaffective disorder. Archives of General Psychiatry 45(4):323–327.

Courchesne E, Hillyard SA, Galambos R (1975) Stimulus novelty, task relevance, and visual evoked-potential in man. Electroencephalography and clinical Neurophysiology 39(2):131–143.

Daffner KR, Mesulam MM, Scinto LF, Acar D, Calvo V, Faust R, Chabrerie A, Kennedy B, Holcomb P (2000) The central role of the prefrontal cortex in directing attention to novel events. Brain 123 (Pt 5):927–939.

Dalman C, Allebeck P, Gunnell D, Harrison G, Kristensson K, Lewis G, Lofving S, Rasmussen F, Wicks S, Karlsson H (2008) Infections in the CNS During Childhood and the Risk of Subsequent Psychotic Illness: A Cohort Study of More Than One Million Swedish Subjects. American Journal of Psychiatry 165(1):59–65.

Dausset J, Cann H, Cohen D, Lathrop M, Lalouel JM, White R (1990) Centre d'etude du polymorphisme humain (CEPH): collaborative genetic mapping of the human genome. Genomics. 6(3):575–7.

David AS, Prince M (2005) Psychosis following head injury: a critical review. Journal of neurology, neurosurgery and psychiatry 76(1):i53–i60.

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 65:185–94.

deCODE https://www.decode.com, abgebraufen am 30.12.2023

de Pontual L, Mathieu Y, Golzio C, Rio M, Malan V, Boddaert N, Soufflet C, Picard C, Durandy A, Dobbie A, Heron D, Isidor B, Motte J, Newburry-Ecob R, Pasquier L, Tardieu M, Viot G, Jaubert F, Munnich A, Colleaux L, Vekemans M, Etchevers H, Lyonnet S, Amiel J (2009) Mutational, functional, and expression studies of the TCF4 gene in Pitt-Hopkins syndrome. Hum Mutat 30:669–676.

Dean K, Murray RM (2005) Environmental risk factors for psychosis. Dialogues in clinical neuroscience 7(1):69–80.

Debener S, Makeig S, Delorme A, Engel AK (2005): What is novel in the novelty oddball paradigm? Functional significance of the novelty P3 event-related potential as revealed by independent component analysis. Cog Brain Res 22:309–321.

Del-Favero J, Gestel SV, Børglum AD, Muir W, Ewald H, Mors O, Ivezic S, Oruc L, Adolfsson R, Blackwood D, Kruse T, Mendlewicz J, Schalling M, Van Broeckhoven C (2002) European combined analysis of the CTG18.1 and the ERDA1 CAG/CTG repeats in bipolar disorder. Eur J Hum Genet. 10(4):276–280.

Dickinson D, Ramsey ME, Gold JM (2007) Overlooking the obvious: a meta-analytic comparison of digit symbol coding tasks and other cognitive measures in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 64:532–542.

Dixon L (1999) Dual diagnosis of substance abuse in schizophrenia: prevalence and impact on outcomes. In: Schizophrenia research 35(1):93–100.

Dochin E. (1981): Surprise! ... Surprise?. Psychophysiology 18:493–513.

Dochin E, Coles MGH (1988) Is the P300 Component a Manifestation of Context Updating. Behavioral and Brain Sciences 11(3): 357–374.

Driscoll DA, Spinner NB, Budarf ML, McDonald-McGinn DM, Zackai EH, Goldberg RB, Shprintzen RJ, Saal HM, Zonana J, Jones MC (1992) Deletions and microdeletions of 22q11.2 in velo-cardio-facial syndrome. American Journal of Medical Genetics 44(2):261–268.

Driver DI, Gogtay N, Rapoport JL (2013) Childhood onset schizophrenia and early onset schizophrenia spectrum disorders. Child and adolescent psychiatric clinics of North America 22(4):539–555.

Earls HA, Curran T, Mittal V (2016) A Meta-analytic Review of Auditory Event-Related Potential Components as Endophenotypes for Schizophrenia: Perspectives From First-Degree Relatives. Schizophrenia Bulletin 42(6):1504–1516.

Ensembl GRCh37, https://grch37.ensembl.org/info/about/publications.html, abgerufen am 30.12.2023

Ethridge LE, Soilleux M, Nakonezny PA, Reilly JL, Hill SK, Keefe RS, Gershon ES, Pearlson GD, Tamminga CA, Keshavan MS, Sweeney JA (2014) Behavioral response inhibition in psychotic disorders: diagnostic specificity, familiality and relation to generalized cognitive deficit. Schizophr Res 159(2-3):491–498.

Fautsch MP, Wieben ED, Baratz KH, Bhattacharyya N, Sadan AN, Hafford-Tear NJ, Tuft SJ, Davidson AE (2021) TCF4-mediated Fuchs endothelial corneal dystrophy: Insights into a common trinucleotide repeat-associated disease. Progress in retinal and eye research, volume 81: 100883.

Fein G, Chang M (2006) Visual P300s in long-term abstinent chronic alcoholics. Alcoholism, clinical and experimental research 30(12):2000–2007.

Flint J, Munafo MR (2007) The endophenotype concept in psychiatric genetics. Psychological Medicine 37(2):163–180.

Flora A, Garcia JJ, Thaller C, Zoghbi HY (2007) The E-protein Tcf4 interacts with Math1 to regulate differentiation of a specific subset of neuronal progenitors. Proceedings of the National Acadamy of Sciences of the U.S.A. 104(39):15382–15387.

Folstein MF, Folstein SE, McHoug PR: Mini Mental Status Test (MMST). Deutsche Fassung von: Kessler J, Markowitsch HJ, Denzler PE. Beltz, Weinheim, 1990.

Forrest MP, Waite AJ, Martin-Rendon E, Blake DJ (2013) Knockdown of human TCF4 affects multiple signaling pathways involved in cell survival, epithelial to mesenchymal transition and neuronal differentiation. PLoS One 8(8):73169.

Freyberger H: Taschenführer zur ICD-10-Klassifikation psychischer Störungen: mit Glossar und diagnostischen Kriterien sowie Referenztabellen ICD-10 vs. ICD-9 und ICD-10 vs. DSM-IV-TR. Huber, Schweiz, 2012.

Friedman D, Cycowicz YM, Gaeta H (2001) The novelty P3: an event-related brain potential (ERP) sign of the brain's evaluation of novelty. Neuroscience & Biobehavioral Reviews 25(4):355–373.

Frodl T, Juckel G, Gallinat J, Bottlender R, Riedel M, Preuss U, Möller HJ, Hegerl U (2000) Dipole localization of P300 and normal aging,. Brain Topography 13(1):3–9.

Frodl T, Meisenzahl EM, Müller D, Holder J, Juckel G, Möller HJ, Hegerl U (2002) P300 subcomponents and clinical symptoms in schizophrenia. International Journal of Psychophysiology 43(3):237–246.

Frodl T, Meisenzahl EM, Müller D, Greiner J, Juckel G, Leinsinger G, Hahn H, Möller HJ, Hegerl U (2001) Corpus callosum and P300 in schizophrenia. Schizophrenia Research 49(1-2):107–119.

Galderisi S, Rossi A, Rocca P, Bertolino A, Mucci A, Bucci P, Rucci P, Gibertoni D, Aguglia E, Amore M, Bellomo A, Biondi M, Brugnoli R, Dell'Osso L, De Ronchi D, Di Emidio G, Di Giannantonio M, Fagiolini A, Marchesi C, Monteleone P, Oldani L, Pinna F, Roncone R, Sacchetti E, Santonastaso P, Siracusano A, Vita A, Zeppegno P, Maj M; Italian Network For Research on Psychoses (2014) The influence of illness-related variables, personal resources and context-related factors on real-life functioning of people with schizophrenia. World Psychiatry 13(3):275–287.

Galletly C, Castle D, Dark F, Humberstone V, Jablensky A, Killackey E, Kulkarni J, McGorry P, Nielssen O, Tran N (2016) Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the management of schizophrenia and related disorders. The Australian and New Zealand journal of psychiatry 50(5):410–472.

Gao JY, Ma P, Li Y, Yan CX, Zhang Q, Yang XX, Shi Q, Zhang B, Wen XP (2020) Association between a TCF4 Polymorphism and Susceptibility to Schizophrenia. Biomed Res Int. 2020:1216303.

Gelernter J, Sun N, Polimanti R, Pietrzak R, Levey DF, Bryois J, Lu Q, Hu Y, Li B, Radhakrishnan K, Aslan M, Cheung KH, Li Y, Rajeevan N, Sayward F, Harrington K, Chen Q, Cho K, Pyarajan S, Sullivan PF, Quaden R, Shi Y, Hunter-Zinck H, Gaziano JM, Concato J, Zhao H, Stein MB (2019) Genome-wide association study of post-traumatic stress disorder reexperiencing symptoms in >165,000 US veterans. Nat Neurosci 22:1394–1401.

Gershon ES, DeLisi LE, Hamovit J, Nurnberger JI Jr, Maxwell ME, Schreiber J, Dauphinais D, Dingman CW 2nd, Guroff JJ. A controlled family study of chronic psychoses (1988) Schizophrenia and schizoaffective disorder. Arch Gen Psychiatry 45(4):328–336.

Giegling I, Hosak L, Mössner R, Serretti A, Bellivier F, Claes S, Collier DA, Corrales A, DeLisi LE, Gallo C, Gill M, Kennedy JL, Leboyer M, Maier W, Marquez M, Massat I, Mors O, Muglia P, Nöthen MM, Ospina-Duque J, Owen MJ, Propping P, Shi Y, St Clair D, Thibaut F, Cichon S, Mendlewicz J, O'Donovan MC, Rujescu D (2017) Genetics of schizophrenia: A consensus paper of the WFSBP Task Force on Genetics. The World Journal of Biological Psychiatry 18(7):492–505.

Goldstein A, Spencer KM, Donchin E (2002): The influence of stimulus deviance and novelty on the P300 and novelty P3. Psychophysiology 39:781–790.

Gottesman II, Bertelsen A (1989) Confirming unexpressed genotypes for schizophrenia. Archives of General Psychiatry 46(10):867–872.

Gottesman II, Gould T (2003) The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. American Journal of Psychiatry 160(4):636–645.

Gottesman II, Shields J (1972) Schizophrenia and Genetics: A Twin Study Vantage Point. American Journal of Human Genetics 28(6):630–631.

Greb-Markiewicz B, Kazana W, Zarębski M, Ożyhar A (2019) The subcellular localization of bHLH transcription factor TCF4 is mediated by multiple nuclear localization and nuclear export signals. Sci. Rep. 9:15629.

Gur S, Weizman S, Stubbs B, Matalon A, Meyerovitch J, Hermesh H, Krivoy A (2018) Mortality, morbidity and medical resources utilization of patients with schizophrenia: A case-control community-based study. Psychiatry Res 260:177–181.

Häfner H, an der Heiden HW (1999) The course of schizophrenia in the light of modern follow-up studies: the ABC and WHO studies. European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience 249(4):14–26.

Häfner H, Maurer K, an der Heiden W (2013) Schizophrenie- eine einheitliche Krankheit? Ergebnisse aus 25 Jahren ABC-Studie. Nervenarzt 84:1093–1103.

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

Hall MH, Schulze K, Rijsdijk F, Picchioni M, Ettinger U, Bramon E, Freedman R, Murray RM, Sham P (2006) Heritability and reliability of P300, P50 and duration mismatch negativity. Behav Genet 36(6):845–57.

Hamilton HK, Woods SW, Roach BJ, Llerena K, McGlashan TH, Srihari VH, Ford JM, Mathalon DH (2019) Auditory and Visual Oddball Stimulus Processing Deficits in Schizophrenia and the Psychosis Risk Syndrome: Forecasting Psychosis Risk With P300. Schizophr Bull 45(5):1068–1080.

Haro JM, Novick D, Suarez D, Ochoa S, Roca M (2008) Predictors of the course of illness in outpatients with schizophrenia: a prospective three year study. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry 32(5):1287–1292.

Harris MJ, Jeste DV (1988) Late-onset schizophrenia: an overview. Schizophrenia bulletin 14(1):39–55.

Hederih J, Nuninga JO, van Eijk K, van Dellen E, Smit DJA, Oranje B, Luykx JJ (2021) Genetic underpinnings of schizophrenia-related electroencephalographical intermediate phenotypes: A systematic review and meta-analysis. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 104:110001.

Heinrichs RW, Zakzanis KK (1998) Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. Neuropsychology 12:426–445.

Herbst A, Kolligs FT (2008) A conserved domain in the transcription factor ITF-2B attenuates its activity. Biochem. Biophys. Res Commun 370:327–331.

Hilker R, Helenius D, Fagerlund B, Skytthe A, Christensen K, Werge TM, Nordentoft M, Glenthøj B (2018) Heritability of Schizophrenia and Schizophrenia Spectrum Based on the Nationwide Danish Twin Register. Biol Psychiatry 83(6):492–498.

Hjorthoj C, Sturup AE, McGrath JJ, Nordentoft M (2017) Years of potential life lost and life expectancy in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. The lancet Psychiatry 4(4):295–301.

Illumina, https://emea.illumina.com/science/genomics-research/publications.html, abgerufen am 30.12.2023

Imayoshi I, Kageyama R (2014) bHLH factors in self-renewal, multipotency, and fate choice of neural progenitor cells. Neuron 82:9–23.

International Schizophrenia Consortium (2008) Rare chromosomal deletions and duplications increase risk of schizophrenia. Nature 11; 455(7210):237–241.

Jahshan C, Cadenhead KS, Rissling AJ, Kirihara K, Braff DL, Light GA (2012) Automatic sensory information processing abnormalities across the illness course of schizophrenia. Psychol Med 42(1):85–97.

Jasper HH (1958) The ten-twenty electrode system of the International Federation, Electroencephalography and clinical Neurophysiology 10:371–375.

Jeon YW, Polich J (2003) Meta-analysis of P300 and schizophrenia: Patients, paradigms, and practical implications. Psychophysiology 40(5):684–701.

Jeppesen P, Petersen L, Thorup A, Abel MB, Øhlenschlaeger J, Christensen TØ, Krarup G, Jørgensen P, Nordentoft M (2008) The association between pre-morbid adjustment, duration of untreated psychosis and outcome in first-episode psychosis. Psychological Medicine 38(8):1157–1166.

Karoumi B, Laurent A, Rosenfeld F, Rochet T, Brunon AM, Dalery J, d'Amato T, Saoud M (2000) Alteration of event-related potentials in siblings discordant for schizophrenia. Schizophrenia Research 41(2):325–334.

Katsanis J, Iacono WG, McGue MK, Carlson SR (1997) P300 event-related potential heritability in monozygotic and dizygotic twins. Psychophysiology 34(1):47–58.

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

Keefe RSE, Eesley CE, Poe MP (2005) Defining a cognitive function decrement in schizophrenia. Biological Psychiatry 5(6):688–691.

Kelly SP, O'Connell RG (2013) Internal and external influences on the rate of sensory evidence accumulation in the human brain. The Journal of Neuroscience 33:19434–19441.

Kendler KS, Gardner CO (1997) The risk for psychiatric disorders in relatives of schizophrenic and control probands: a comparison of three independent studies. Psychological Medicine 27(2):411–419.

Kendler KS, Gruenberg AM, Kinney DK (1994) Independent diagnoses of adoptees and relatives as defined by DSM-III in the provincial and national samples of the Danish adoption study of schizophrenia. Archives of General Psychiatry 51(6):456–468.

Kendler KS, McGuire M, Gruenberg AM, O'Hare A, Spellman M, Walsh D (1993) The Roscommon family study. I. Methods, diagnosis of probands, and risk of schizophrenia in relatives. Archives of General Psychiatry 50(7):527–540.

Keshavan MS, Tandon R, Boutros N, Nasrallah HA (2008) Schizophrenia, “just the facts”: what we know in 2008: Part 3: neurobiology. Schizophrenia Research 106(2-3):89–107.

Kety SS, Wender PH, Jacobsen B, Ingraham LJ, Jansson L, Faber B, Kinney DK (1994) Mental illness in the biological and adoptive relatives of schizophrenic adoptees. Replication of the Copenhagen Study in the rest of Denmark. Arch Gen Psychiatry 51(6):442–455.

Khashan AS, Abel KM, McNamee R, Pedersen MG, Webb RT, Baker PN, Kenny LC, Mortensen PB (2008) Higher risk of offspring schizophrenia following antenatal exposure to serious adverse life events. Archives of General Psychiatry 65(2):146–152.

Kimble M, Lyons M, O'Donnell B, Nestor P, Niznikiewicz M, Toomey R (2000) The effect of family status and schizotypy on electrophysiological measures of attention and semantic processing. Biological Psychiatry. 47(5):402–412.

Kirov G, Grozeva D, Norton N, Ivanov D, Mantripragada KK, Holmans P (2009) Support for the involvement of large copy number variants in the pathogenesis of schizophrenia. Human Molecular Genetics 18(8):1497–1503.

Kirov G, Rees E, Walters JT, Escott-Price V, Georgieva L, Richards AL, Chambert KD, Davies G, Legge SE, Moran JL, McCarroll SA, O'Donovan MC, Owen MJ (2014) The penetrance of copy number variations for schizophrenia and developmental delay. Biological psychiatry 75(5):378–385.

Kok A (2001) On the utility of P3 amplitude as a measure of processing capacity. Psychophysiology 38(3):557–577.

Koob AO, Shaked GM, Bender A, Bisquertt A, Rockenstein E, Masliah E (2014) Neurogranin binds α-synuclein in the human superior temporal cortex and interaction is decreased in Parkinson's disease. Brain research 1591:102–110.

Kraepelin E: Psychiatrie. Ein kurzes Lehrbuch für Studirende und Aerzte. 4. vollständig umgearbeitete Auflage. Abel Verlag (Arthur Meiner), Leipzig 1893.

Kumari V, Das M, Zachariah E, Ettinger U, Sharma T (2005) Reduced prepulse inhibition in unaffected siblings of schizophrenia patients. Psychophysiology 42(5):588–594.

Lee SH, DeCandia TR, Ripke S, Yang J; Schizophrenia Psychiatric Genome-Wide Association Study Consortium (PGC-SCZ); International Schizophrenia Consortium (ISC); Molecular Genetics of Schizophrenia Collaboration (MGS); Sullivan PF, Goddard ME, Keller MC, Visscher PM, Wray NR (2012) Estimating the proportion of variation in susceptibility to schizophrenia captured by common SNPs. Nat Genet 44(3):247–50.

Lencz T, Morgan TV, Athanasiou M, Dain B, Reed CR, Kane JM, Kucherlapati R, Malhotra AK (2007) Converging evidence for a pseudoautosomal cytokine receptor gene locus in schizophrenia. Molecular Psychiatry 12(6):572–580.

Lennertz L, Rujescu D, Wagner M, Frommann I, Schulze-Rauschenbach S, Schuhmacher A, Landsberg MW, Franke P, Möller HJ, Wölwer W, Gaebel W, Häfner H, Maier W, Mössner R (2001) Novel schizophrenia risk gene TCF4 influences verbal learning and memory functioning in schizophrenia patients. Neuropsychobiology 63(3):131–136.

Lewis CM, Levinson DF, Wise LH, DeLisi LE, Straub RE, Hovatta I, Williams NM, Schwab SG, Pulver AE, Faraone SV, Brzustowicz LM, Kaufmann CA, Garver DL, Gurling HM, Lindholm E, Coon H, Moises HW, Byerley W, Shaw SH, Mesen A, Sherrington R, O'Neill FA, Walsh D, Kendler KS, Ekelund J, Paunio T, Lönnqvist J, Peltonen L, O'Donovan MC, Owen MJ, Wildenauer DB, Maier W, Nestadt G, Blouin JL, Antonarakis SE, Mowry BJ, Silverman JM, Crowe RR, Cloninger CR, Tsuang MT, Malaspina D, Harkavy-Friedman JM, Svrakic DM,

Bassett AS, Holcomb J, Kalsi G, McQuillin A, Brynjolfson J, Sigmundsson T, Petursson H, Jazin E, Zoëga T, Helgason T (2003) Genome scan meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder, part II: Schizophrenia. Am J Hum Genet 73(1):34–48.

Li M, Santpere G, Imamura Kawasawa Y, Evgrafov OV, Gulden FO, Pochareddy S, Sunkin SM, Li Z, Shin Y, Zhu Y, Sousa AMM, Werling DM, Kitchen RR, Kang HJ, Pletikos M, Choi J, Muchnik S, Xu X, Wang D, Lorente-Galdos B, Liu S, Giusti-Rodríguez P, Won H, de Leeuw CA, Pardiñas AF; BrainSpan Consortium; PsychENCODE Consortium; PsychENCODE Developmental Subgroup; Hu M, Jin F, Li Y, Owen MJ, O'Donovan MC, Walters JTR, Posthuma D, Reimers MA, Levitt P, Weinberger DR, Hyde TM, Kleinman JE, Geschwind DH, Hawrylycz MJ, State MW, Sanders SJ, Sullivan PF, Gerstein MB, Lein ES, Knowles JA, Sestan N (2018) Integrative functional genomic analysis of human brain development and neuropsychiatric risks. Science 362(6420):eaat7615.

Light GA, Swerdlow NR, Rissling AJ, Radant A, Sugar CA, Sprock J, Pela M, Geyer MA, Braff DL (2012) Characterization of neurophysiologic and neurocognitive biomarkers for use in genomic and clinical outcome studies of schizophrenia. PLoS ONE 7(7):e39434.

Liu NH, Daumit GL, Dua T, Aquila R, Charlson F, Cuijpers P, Druss B, Dudek K, Freeman M, Fujii C, Gaebel W, Hegerl U, Levav I, Munk Laursen T, Ma H, Maj M, Elena Medina-Mora M, Nordentoft M, Prabhakaran D, Pratt K, Prince M, Rangaswamy T, Shiers D, Susser E, Thornicroft G, Wahlbeck K, Fekadu Wassie A, Whiteford H, Saxena S (2017) Excess mortality in persons with severe mental disorders: a multilevel intervention framework and priorities for clinical practice, policy and research agendas. World Psychiatry 16(1):30–40.

Ludewig K, Geyer MA, Vollenweider FX (2003) Deficits in prepulse inhibition and habituation in never-medicated, first-episode schizophrenia. Biol Psychiatry 54(2):121–128.

Maglione JE, Thomas SE, Jeste DV (2014) Late-onset schizophrenia: do recent studies support categorizing LOS as a subtype of schizophrenia? Current Opinion in Psychiatry 27(3):173–178.

Maier W, Giegling I, Rujescu D: Genetik und Gen-Umwelt-Interaktionen bei psychischen Erkrankungen. In: Möller H, Laux G, Deister A und Schulte-Körne G (Hrsg.): Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 2016, S. 1–39.

Marconi A, Di Forti M, Lewis CM, Murray RM, Vassos E (2016) Meta-analysis of the Association Between the Level of Cannabis Use and Risk of Psychosis. Schizophrenia Bulletin 42(5):1262–1269.

Markus M, Du Z, Benezra R (2022) Enhancer-specific modulation of E protein activity. J. Biol Chem 277:6469–6477.

Massari ME, Murre C. Helix-loop-helix proteins: regulators of transcription in eucaryotic organisms (2000) Mol Cell Biol (2):429–40.

Mathalon DH, Ford JM, Rosenbloom M, Pfefferbaum A (2000) P300 reduction and prolongation with illness duration in schizophrenia. Biological Psychiatry 47(5):413–427.

Maurer K, Häfner H: Epidemiologie positiver und negativer Symptome in der Schizophrenie. In: Häfner H (Hrsg.): Was ist Schizophrenie? Fischer, Stuttgart, 1995, S. 77–105.

McCutcheon RA, Keefe RSE, McGuire PK (2023) Cognitive impairment in schizophrenia: aetiology, pathophysiology, and treatment. Mol Psychiatry: PMID: 36732589.

McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J (2008) Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. Epidemiologic reviews 30:67–76.

McGrath J, Saha S, Welham J, El Saadi O, MacCauley C, Chant D (2004) A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. BMC Med 2:13.

Michie PT, Innes-Brown H, Todd J, Jablensky AV (2002) Duration mismatch negativity in biological relatives of patients with schizophrenia spectrum disorders. Biological Psychiatry 52(7):749–758.

Mizuno Y, Wartelsteiner F, Frajo-Apor B (2016) Resilience research in schizophrenia: a review of recent developments. Current opinion in psychiatry 29(3):218–223.

Moen MJ, Adams HH, Brandsma JH, Dekkers DH, Akinci U, Karkampouna S, Quevedo M, Kockx CE, Ozgür Z, van IJcken WF, Demmers J, Poot RA (2017) An interaction network of mental disorder proteins in neural stem cells. Transl Psychiatry 7:e1082.

Mokhtari R, Lachman HM (2016) The Major Histocompatibility Complex (MHC) in Schizophrenia: A Review. Journal of clinical & cellular immunology 7(6):479.

Molina V, Munoz F, Martin-Loeches M, Casado P, Iglesias A (2004) Long-term olanzapine treatment and p300 parameters in schizophrenia. Neuropsychobiology 50(2):182–188.

Möller HJ, Schaub A, Riedel M: Schizophrene Psychosen. In: Möller HJ, Laux G, Kapfhammer HP (Hrsg): Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie. Band 2: Spezielle Psychiatrie. 4. Aufl., Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 2011, S. 215–252.

Morgan C, Fisher H (2006) Environment and schizophrenia: environmental factors in schizophrenia: childhood trauma–a critical review. Schizophrenia Bulletin 33(1):3–10.

Murre C (2019) Helix-loop-helix proteins and the advent of cellular diversity: 30 years of discovery. Genes Dev 33(1-2):6–25.

Murru A, Carpiniello B (2018) Duration of untreated illness as a key to early intervention in schizophrenia: A review. Neuroscience letters 669:59–67.

Nagai T, Tada M, Kirihara K, Yahata N, Hashimoto R, Araki T, Kasai K (2013) Auditory mismatch negativity and P3a in response to duration and frequency changes in the early stages of psychosis. Schizophr Res 150(2-3):547–54.

Nanda GG, Padhy B, Samal S, Das S, Alone DP (2014) Genetic association of TCF4 intronic polymorphisms, CTG18.1 and rs17089887, with Fuchs' endothelial corneal dystrophy in an Indian population. Invest Ophthalmol Vis Sci. 55(11):7674–7680.

Näätänen R, Gaillard AWK, Mäntysalo S (1978) Early selective-attention effect on evoked potential reinterpreted. Acta Psychologica 42(4):313–329.

Ng MY, 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 HM, Gejman PV, Lindholm E, Moises HW, Byerley W, Wijsman EM, Forabosco P, Tsuang MT, Hwu HG, 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 MA, 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 (2009) Meta-analysis of 32 genome-wide linkage studies of schizophrenia. Mol Psychiatry 14(8):774–785.

O'Connell RG, Dockree PM, Kelly SP (2012): A supramodal accumulation-to-bound signal that determines perceptual decisions in humans. Nature Neuroscience 15:1729–1735.

O´Donnel BF, Vohs JL, Hetrick WP, Carrol CA, Shekhar A (2004) Auditory event-related potential abnormalities in bipolar disorder and schizophrenia. International Journal of Psychophysiology 53(1):45–55.

O'Donovan MC, Craddock N, Norton N, Williams H, Peirce T, Moskvina V, Nikolov I, Hamshere M, Carroll L, Georgieva L, Dwyer S, Holmans P, Marchini JL, Spencer CC, Howie B, Leung HT, Hartmann AM, Möller HJ, Morris DW, Shi Y, Feng G, Hoffmann P, Propping P, Vasilescu C, Maier W, Rietschel M, Zammit S, Schumacher J, Quinn EM, Schulze TG, Williams NM, Giegling I, Iwata N, Ikeda M, Darvasi A, Shifman S, He L, Duan J, Sanders AR, Levinson DF, Gejman PV, Cichon S, Nöthen MM, Gill M, Corvin A, Rujescu D, Kirov G, Owen MJ, Buccola NG, Mowry BJ, Freedman R, Amin F, Black DW, Silverman JM, Byerley WF, Cloninger CR (2008) Molecular Genetics of Schizophrenia Collaboration. Identification of loci associated with schizophrenia by genome-wide association and follow-up. Nat Genetics (9):1053–1055.

Okumura N, Puangsricharern V, Jindasak R, Koizumi N, Komori Y, Ryousuke H, Nakahara M, Nakano M, Adachi H, Tashiro K, Yoshii K, Chantaren P, Ittiwut R, Shotelersuk V, Suphapeetiporn K (2020) Trinucleotide repeat expansion in the transcription factor 4 (TCF4) gene in Thai patients with Fuchs endothelial corneal dystrophy. Eye (Lond) 34(5):880–885.

Oldfield RC (1971) The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. Neuropsychologia 9(1):97–113.

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

Owens E, Bachman P, Glahn D, Bearden C (2016) Electrophysiological Endophenotypes for Schizophrenia. Harvard Review of Psychiatry 24(2):129–147.

Palmer BW, Martin AS, Depp CA, Glorioso DK, Jeste DV (2014) Wellness within illness: happiness in schizophrenia. Schizophrenia research 159(1):151–156.

Palmer BA, Pankratz VS, Bostwick JM (2005) The lifetime risk of suicide in schizophrenia: a reexamination. Archives of general psychiatry 62(3):247–253.

Papiol S, Malzahn D, Kästner A, Sperling S, Begemann M, Stefansson H, Bickeböller H, Nave KA, Ehrenreich H (2011) Dissociation of accumulated genetic risk and disease severity in patients with schizophrenia. Transl Psychiatry 4;1(10):e45.

Parwani A, Duncan EJ, Bartlett E, Madonick SH, Efferen TR, Rajan R, Sanfilipo M, Chappell PB, Chakravorty S, Gonzenbach S, Ko GN, Rotrosen JP (2000) Impaired prepulse inhibition of acoustic startle in schizophrenia. Biol Psychiatry 47(7):662–669.

Penner JD, Brown AS (2007) Prenatal infectious and nutritional factors and risk of schizophrenia. Expert Review of Neurotherapeutics 7(7):797–805.

PGC (Psychiatric Genomics Consortium), https://www.med.unc.edu/pgc/download-results/scz/, abgerufen am 30.12.2023

Piotrowski P, Gondek TM, Królicka-Deręgowska A, Misiak B, Adamowski T, Kiejna A (2017) Causes of mortality in schizophrenia: An updated review of European studies. Psychiatr Danub 29(2):108–120.

Polderman TJ, Benyamin B, de Leeuw CA, Sullivan PF, van Bochoven A, Visscher PM, Posthuma D (2015) Meta-analysis of the heritability of human traits based on fifty years of twin studies. Nature Genetics 47(7):702–709.

Polich J (2007) Updating P300: an integrative theory of P3a and P3b Clin. Neurophysiol. 118(10):2128–2148.

Pritchard WS (1981) Psychophysiology of P300. Psychological Bulletin 89(3):506–540.

PubMed, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov, abgerufen am 30.12.2023

Pulver AE, Nestadt G, Goldberg R, Shprintzen RJ, Lamacz M, Wolyniec PS, Morrow B, Karayiorgou M, Antonarakis SE, Housman D (1994) Psychotic illness in patients diagnosed with velo-cardio-facial syndrome and their relatives. Journal of Nervous and Mental Disease, 182(8):476–478.

Purcell S, Neale B, Todd-Brown K, Thomas L, Ferreira MA, Bender D, Maller J, Sklar P, de Bakker PI, Daly MJ, Sham PC (2007) PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses. The American Journal of Human Genetics 81(3):559–575.

Qiagen (2005) Handbuch für QIAamp® DNA Mini Kits und QIAamp DNA Blood Mini Kits, https://www.qiagen.com/de/resources/resourcedetail?id=62a200d6-faf4-469b-b50f-2b59cf738962&lang=en, abgerufen am 30.12.2023

Quednow BB, Brinkmeyer J, Mobascher A, Nothnagel M, Musso F, Gründer G, Savary N, Petrovsky N, Frommann I, Lennertz L, Spreckelmeyer KN, Wienker TF, Dahmen N, Thuerauf N, Clepce M, Kiefer F, Majic T, Mössner R, Maier W, Gallinat J, Diaz-Lacava A, Toliat MR, Thiele H, Nürnberg 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 USA 109(16):6271–6276.

Quednow BB, Brzózka MM, Rossner MJ (2014) Transcription factor 4 (TCF4) and schizophrenia: integrating the animal and the human perspective. Cell Mol Life Sci 71(15):2815–2835.

Quednow BB, Ettinger U, Mössner R, Rujescu D, Giegling I, Collier DA, Schmechtig A, Kühn KU, Möller HJ, Maier W, Wagner M, Kumari V (2011) The schizophrenia risk allele C of the TCF4 rs9960767 polymorphism disrupts sensorimotor gating in schizophrenia spectrum and healthy volunteers. J Neurosci 31(18):6684–6691.

Quednow BB, Frommann I, Berning J, Kühn KU, Maier W, Wagner M (2008) Impaired sensorimotor gating of the acoustic startle response in the prodrome of schizophrenia. Biol Psychiatry 64(9):766–773.

Ramchurn A, de Fockert JW, Mason L, Darling S, Bunce D (2014) Intraindividual reaction time variability affects P300 amplitude rather than latency. Front Hum Neurosci 8:557.

Ribary U (2005) Dynamics of thalamo-cortical network oscillations and human perception. Prog Brain Res 150:127–142.

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

Ripke S, Neale BM,Corvin A, Walters JTR, Farh KH, Holmans PA, Lee P, Bulik-Sullivan B, Collier DA, Huang H, Pers TH, Agartz I, Agerbo E, Albus M, Alexander M, Amin F, Bacanu SA, Begemann M, Belliveau Jr. RA, 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 RCK, Chen RYL, Chen EYH, Cheng W, Cheung EFC, Chong SA, Cloninger CR, Cohen D, Cohen N, Cormican P, Craddock N, Crowley JJ, Curtis D, Davidson M, Davis KL, Degenhardt F, Del Favero J, Demontis D, Dikeos D, Dinan T, Djurovic S, Donohoe G, Drapeau E, Duan J, Dudbridge F, Durmishi N, Eichhammer P, Eriksson J, Escott-Price V, Essioux L, Fanous AH, Farrell MS, Frank J, Franke L, Freedman R, Freimer NB, Friedl M, Friedaman JI, Fromer M, Genovese G, Georgieva L, Giegling I, Giusti- Rodriguez P, Godard S, Goldstein JI, Golimbet V, Gopal S, Gratten J, de Haan L, Hammer C, Hamshere ML, Hansen M, Hansen T, Haroutunian V, Hartmann AM, Henskens FA, Herms S, Hirschhorn JN, Hoffmann P, Hofman A, Hollegaard MV, Hougaard DM, Ikeda M, Joa I, Julià A, Kahn RS, Kalaydjieva L, Karachanak-Yankova S, Karjalainen J, Kavanagh D, Keller MC, Kennedy JL, Khrunin A, Kim Y, Klovins J, Knowles JA, Konte B, Kucinskas V, Kucinskiene ZA, Kuzelova-Ptackova H, Kähler AK, Laurent C, Keong JLC, Lee SH, Legge SE, Lerer B, Li M, Li T, Liang KY, Lieberman J, Limborska S, Loughland CM, Lubinski J, Lönnqvist J, Macek Jr M, Magnusson PKE, Maher BS, Maier W, Mallet J, Marsal S, Mattheisen M, Mattingsdal M, McCarley RW, McDonald C, McIntosh AM, Meier S, Meijer CJ, Melegh B, Melle I, Mesholam-Gateley RI, Metspalu A, Michie PT, Milani L, Milanova V, Mokrab Y, Morris DW, Mors O, Murphy KC, Murray RM, Myin-Germeys I, Müller-Myhsok B, Nelis M, Nenadic I, Nertney DA, Nestadt G, Nicodemus KK, Nikitina-Zake L, Nisenbaum L, Nordin A, O`Callaghan E, O`Dushlaine C, O`Neill FA, Oh SY, Olincy A, Olsen L, Van Os J, Psychosis Endophenotypes International Consortium, 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 HC, Spencer CCA, Stahl EA, Stefansson H, Steinberg S, Stogmann E, Straub RE, Strengman E, Strohmaier J, Stroup TS, Subramaniam M, Suvisaari J, Svrakic DM, Szatkiewicz JP, Söderman E, Thirumalai S, Toncheva D, Tosato S, Veijola J, Waddington J, Walsh D, Wang D, Wang Q, Webb BT, Weiser M, Wildenauer DB, Williams NM, Williams S, Witt SH, Wolen AR, Wong EHM, Wormley BK, Xi HS, Zai CC, Zheng X, Zimprich F, Wray NR, Stefansson K, Visscher PM, Wellcome Trust Case-Control Consortium 2, Adolfsson R, Andreassen OA, Blackwood DHR, 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, O'Dushlaine C, Chambert K, Moran JL, Kähler AK, Akterin S, Bergen SE, Collins, AL, Crowley, JJ, Fromer M, Kim Y, Lee SH, Magnusson PKE, Sanchez N, Stahl EA, Williams S, Wray NR, Xia K, Bettella F, Borglum AD, Bulik-Sullivan BK, Cormican P, Craddock N, de

Leeuw C, Durmishi N, Gill M, Golimbet V, Hamshere ML, Holmans P, Hougaard DM, Kendler KS, Lin K, Morris DW, Mors O, Mortensen PB, Neale BM, O'Neill FA, Owen MJ, Milovancevic MP, Posthuma D, Powell J, Richards AL, Riley BP, Ruderfer D, Rujescu D, Sigurdsson E, Silagadze T, Smit AB, Stefansson H, Steinberg S, Suvisaari Jaana,Tosato S, Verhage M, Walters JT, Levinson DF, Gejman PV, Laurent C, Mowry BJ, O'Donovan MC, Pulver AE, Schwab SG, Wildenauer DB, Dudbridge F, Shi J, Albus M, Alexander M, Campion D, Cohen D, Dikeos D, Duan J, Eichhammer P, Godard S, Hansen M, Lerer FB, Liang KY, Maier W, Mallet J, Nertney DA, Nestadt G, Norton N, Papadimitriou GN, Ribble R, Sanders AR, Silverman JM, Walsh D, Williams NM, Wormley B, Arranz MJ, Bakker S, Bender S, Bramon E, Collier D, Crespo-Facorro B, Hall J, Iyegbe C, Jablensky A, Kahn RS, Kalaydjieva L, Lawrie S, Lewis CM, Linszen DH, Mata I, McIntosh A, Murray RM, Ophoff RA, van Os J, Walshe M, Weisbrod M, Wiersma D, Donnelly P, Barroso I, Blackwell JM, Brown MA, Casas JP, Corvin AP, Deloukas P, Duncanson A, Jankowski J, Markus HS, Mathew CG, Palmer CNA, Plomin R, Rautanen A, Sawcer SJ, Trembath RC, Viswanathan AC, Wood NW, Spencer CCA, Band G, Bellenguez C, Freeman C, Hellenthal G, Giannoulatou E, Pirinen M, Pearson RD, Strange A, Su Z, Vukcevic D, Langford C, Hunt SE, Edkins S, Gwilliam R, Blackburn H, Bumpstead SJ, Dronov S, Gillman M, Gray E, Hammond N, Jayakumar A, McCann OT, Liddle J, Potter SC, Ravindrarajah R, Ricketts M,Tashakkori-Ghanbaria A, Waller MJ, Weston P, Widaa S, Whittaker P, McCarthy MI, Stefansson K, Scolnick E, Purcell S, McCarroll SA, Sklar P, Hultman CM, Sullivan PF (2013) Genome-wide association analysis identifies 13 new risk loci for schizophrenia. Nat Genet 45(10):1150-1159.

Ripke S, Sanders AR, Kendler KS, Levinson DF, Sklar P, Holmans PA, Lin DY, Duan J, Ophoff RA, Andreassen OA, Scolnick E, Cichon S, St. Clair D, Corvin A, Gurling H, Werge T, Rujescu D, Blackwood DHR, Pato CN, Malhotra AK, Purcell S, Dudbridge F, Neale BM, Rossin L, Visscher PM, Posthuma D, Ruderfer DM, Fanous A, Stefansson H, Steinberg S, Mowry BJ, Golimbet V, De Hert M, Jönsson EG, Bitter I, Pietiläinen OPH, Collier DA, Tosato S, Agartz I, Albus M, Alexander M, Amdur RL, Amin F, Bass N, Bergen SE, Black DW, Børglum AD, Brown MA, Bruggeman R, Buccola NG, Byerley WF, Cahn W, Cantor RM, Carr VJ, Catts SV, Choudhury K, Cloninger CR, Cormican P, Craddock N, Danoy PA, Datta S, de Haan L, Demontis D, Dikeos D, Djurovic S, Donnelly P, Donohoe G, Duong L, Dwyer S, Fink-Jensen A, Freedman R, Freimer NB, Friedl M, Georgieva L, Giegling I, Gill M, Glenthøj B, Godard S, Hamshere M, Hansen M, Hansen T, Hartmann AM, Henskens FA, Hougaard DM, Hultman CM, Ingason A, Jablensky AV, Jakobsen KD, Jay M, Jürgens G, Kahn RS, Keller MC, Kenis G, Kenny E, Kim Y, Kirov GK, Konnerth H, Konte B, Krabbendam L, Krasucki R, Lasseter VK, Laurent C, Lawrence J, Lencz T, Lerer FB, Liang KY, Lichtenstein P, Lieberman JA, Linszen DH, Lönnqvist J, Loughland CM, Maclean AW, Maher BS, Maier W, Mellet J, Malloy P, 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, Ørntoft TF, Owen MJ, Pantelius 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 CCA, Stefansson K, Strange A, Strengman E, Stroup TS, Suvisaari J, Terenius L, Thirumalai S, Thygesen JH, Timm S, Toncheva D, van den Oord E, van Os J, van Winkel R, Veldink J, Walsh D, Wang AG, Wiersma D, Wildenauer DB, Williams HJ, Williams NM, Wormley B, Zammit S, Sullivan PF, O´Donovan MC, Daly MJ, Gejman PV (2011) Genome-wide association study identifies five new schizophrenia loci. Nat Genet 43(10):969-976.

Roth WT, Cannon EH (1972) Some features of the auditory evoked response in schizophrenics. Archives of General Psychiatry 27(4):466–471.

Rovný R, Besterciová D, Riečanský I (2020) Genetic Determinants of Gating Functions: Do We Get Closer to Understanding Schizophrenia Etiopathogenesis? Front Psychiatry 11:550225.

Rujescu D (2007) Genetik der Schizophrenie. BIOspektrum 13(07):727–729.

Saarikettu J, Sveshnikova N, Grundström T (2004) Calcium/calmodulin inhibition of transcriptional activity of E-proteins by prevention of their binding to DNA. J Biol Chem 279:41004–41011.

Saha S, Chant D, Welham J, McGrath J (2005) A systematic review of the prevalence of schizophrenia. PLoS Medicine 2:413–433.

Saß H, Wittchen HU, Zaudig M, Houben I: Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen, DSM-IV-TR. 4. Auflage Textrevision. Hogrefe, Göttingen, Bern, Toronto, Seattle, 2003, S. 320–359.

Sayers EW, Bolton EE, Brister JR, Canese K, Chan J, Comeau DC, Farrell CM, Feldgarden M, Fine AM, Funk K, Hatcher E, Kannan S, Kelly C, Kim S, Klimke W, Landrum MJ, Lathrop S, Lu Z, Madden TL, Malheiro A, Marchler-Bauer A, Murphy TD, Phan L, Pujar S, Rangwala SH, Schneider VA, Tse T, Wang J, Ye J, Trawick BW, Pruitt KD, Sherry ST (2023) Database resources of the National Center for Biotechnology Information in 2023. Nucleic Acids Res 6;51(D1):D29–D38.

Schall U, Catts SV, Karayanidis F, Ward PB (1999) Auditory event-related potential indices of fronto-temporal information processing in schizophrenia syndromes: valid outcome prediction of clozapine therapy in a three-year follow-up. International Journal of Neuropsychopharmacology 2(2):83–93.

Schenkel LS, Silverstein SM (2004) Dimensions of premorbid functioning in schizophrenia: a review of neuromotor, cognitive, social, and behavioral domains. Genetic, Social and General Psychology Monographs 130(3):241–270.

Schizophrenia Psychiatric Genome-Wide Association Study (GWAS) Consortium (2011) Genome-wide association study identifies five new schizophrenia loci. Nature genetics 43(10):969–976.

Schneider K (1957) Primary & secondary symptoms in schizophrenia. Fortschritte der Neurobiologie, Psychiatrie und ihrer Grenzgebiete 25(9):487–490.

Schoepf D, Uppal H, Potluri R, Heun R (2014) Physical comorbidity and its relevance on mortality in schizophrenia: a naturalistic 12-year follow-up in general hospital admissions. European archives of psychiatry and clinical neuroscience 264(1):3–28.

Schultze-Lutter F (2009) Subjective symptoms of schizophrenia in research and the clinic: the basic symptom concept. Schizophrenia Bulletin 35(1):5–8.

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.

Sequenom (2005) MassARRAY® Assay Design 3.1 Software User's Guide. San Diego http://cancer-seqbase.uchicago.edu/documents/AssayDesign3.1Guide.pdf, abgerufen am 30.12.2023

Shi J, Gershon ES, Liu C (2008) Genetic associations with schizophrenia: meta-analyses of 12 candidate genes. Schizophrenia Research 104 (1-3):96–107.

Shih RA, Belmonte PL, Zandi PP (2004) A review of the evidence from family, twin and adoption studies for a genetic contribution to adult psychiatric disorders. International Review of Psychiatry 16(4):260–283.

Simeone JC, Ward AJ, Rotella P, Collins J, Windisch R (2015) An evaluation of variation in published estimates of schizophrenia prevalence from 1990 horizontal line 2013: a systematic literature review. BMC psychiatry 15:193.

Slatkin M (2008) Linkage disequilibrium-understanding the evolutionary past and mapping the medical future. Nat Rev Genet. 9(6):477–485.

SNiPA, https://snipa.helmholtz-muenchen.de/snipa3/index.php?task=proxy_search, abgerufen am 30.12.2023

Snitz BE, Macdonald AW III, Carter CS (2006) Cognitive deficits in unaffected first-degree relatives of schizophrenia patients: a meta-analytic review of putative phenotypes Schizophrenia Bulletin 32(1):179–194.

Soltani M, Knight RT (2000) Neural origins of the P300. Critical Reviews in Neurobiology 14(3-4):199–224.

Squires N, Squires K, Hillyard S (1975) Two varieties of long-latency positive waves evoked by unpredictable auditory stimuli in man. Electroencephalography and clinical Neurophysiology 38(4):387–401.

Stafford J, Howard R, Kirkbride JB (2018) The incidence of very late-onset psychotic disorders: a systematic review and meta-analysis, 1960-2016. Psychological medicine 48(11):1775–1786.

Stahl SM, Buckley PF (2007) Negative symptoms of schizophrenia: a problem that will not go away. Acta Psychiatrica Scandinavica 115(1):4–11.

Stefansson H, Ophoff RA, Steinberg S, Andreassen OA, Cichon S, Rujescu D, Werge T, Pietiläinen OP, 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 HJ, 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; Genetic Risk and Outcome in Psychosis (GROUP); Melle I, Djurovic S, Abramova L, Kaleda V, Sanjuan J, de Frutos R, Bramon E, Vassos E, Fraser G, Ettinger U, Picchioni M, Walker N, 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.

Stefansson H, Rujescu D, Cichon S, Pietiläinen OP, Ingason A, Steinberg S, Fossdal R, Sigurdsson E, Sigmundsson T, Buizer-Voskamp JE, Hansen T, Jakobsen KD, Muglia P, Francks C, Matthews PM, Gylfason A, Halldorsson BV, Gudbjartsson D, Thorgeirsson TE, Sigurdsson A, Jonasdottir A, Jonasdottir A, Bjornsson A, Mattiasdottir S, Blondal T, Haraldsson M, Magnusdottir BB, Giegling I, Möller HJ, Hartmann A, Shianna KV, Ge D, Need AC, Crombie

C, Fraser G, Walker N, Lonnqvist J, Suvisaari J, Tuulio-Henriksson A, Paunio T, Toulopoulou T, Bramon E, Di Forti M, Murray R, Ruggeri M, Vassos E, Tosato S, Walshe M, Li T, Vasilescu C, Mühleisen TW, Wang AG, Ullum H, Djurovic S, Melle I, Olesen J, Kiemeney LA, Franke B; GROUP; Sabatti C, Freimer NB, Gulcher JR, Thorsteinsdottir U, Kong A, Andreassen OA, Ophoff RA, Georgi A, Rietschel M, Werge T, Petursson H, Goldstein DB, Nöthen MM, Peltonen L, Collier DA, St Clair D, Stefansson K (2008) Large recurrent microdeletions associated with schizophrenia. Nature 455(7210):232–236.

Steinberg S, de Jong S; Irish Schizophrenia Genomics Consortium; Andreassen OA, Werge T, Børglum AD, Mors O, Mortensen PB, Gustafsson O, Costas J, Pietiläinen OP, 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; GROUP; 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 L, Ingason A, Muglia P, Murray R, Nöthen MM, Sigurdsson E, Petursson H, Thorsteinsdottir U, Kong A, Rubino IA, De Hert M, Réthelyi JM, Bitter I, Jönsson EG, Golimbet V, Carracedo A, Ehrenreich H, Craddock N, Owen MJ, O'Donovan MC; Wellcome Trust Case Control Consortium 2; 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 Genet 20(20):4076–4081.

Strobel A, Debener S, Sorger B, Peters JC, Kranczioch C, Hoechstetter K, Engel AK, Brocke B, Goebel R (2008) Novelty and target processing during an auditory novelty oddball: A simultaneous event-related potential and functional magnetic resonance imaging study. NeuroImage 40(2):869–883.

Smoller JW, Kendler K, Craddock N (2013) Identification of risk loci with shared effects on five major psychiatric disorders: a genome-wide analysis. Lancet 381:1371–1379.

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):1187–1192.

Sutton S, Braren M, Zubin J, John ER (1965) Evoked-potential correlates of stimulus uncertainty. Science 150(3700):1187–1188.

Swerdlow NR, Geyer MA (1998) Using an animal model of deficient sensorimotor gating to study the pathophysiology and new treatments of schizophrenia. Schizophr Bull 24(2):285–301.

Tandon R, Keshavan MS, Nasrallah HA (2008) Schizophrenia, "just the facts" what we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology. Schizophrenia Research 102(1-3):1–18.

Tandon R, Nasrallah HA, Keshavan MS (2009) Schizophrenia, “just the facts” 4. Clinical features and conceptualization. Schizophrenia Research 110(1-3):1–23.

Tavakkoly-Bazzaz J, Azarnezhad A, Mousavi N, Salehipour P, Shahsavand Ananloo E, Alizadeh F (2018) TCF4 and GRM8 gene polymorphisms and risk of schizophrenia in an Iranian population: a case-control study. Mol Biol Rep 45(6):2403–2409.

Teixeira JR, Szeto RA, Carvalho VMA, Muotri AR, Papes F (2021) Transcription factor 4 and its association with psychiatric disorders. Transl Psychiatry 11(1):19.

Thalamuthu A, Khor CC, Venkataraman D, Koh LW, Tan DT, Aung T, Mehta JS, Vithana EN (2011) Association of TCF4 gene polymorphisms with Fuchs' corneal dystrophy in the Chinese. Invest Ophthalmol Vis Sci. 52(8):5573–5578.

The International HapMap Consortium (2003) The International HapMap Project. Nature 426(6968):789–796.

Trubetskoy V, Pardiñas AF, Qi T, Panagiotaropoulou G, Awasthi S, Bigdeli TB, Bryois J, Chen CY, Dennison CA, Hall LS, Lam M, Watanabe K, Frei O, Ge T, Harwood JC, Koopmans F, Magnusson S, Richards AL, Sidorenko J, Wu Y, Zeng J, Grove J, Kim M, Li Z, Voloudakis G, Zhang W, Adams M, Agartz I, Atkinson EG, Agerbo E, Al Eissa M, Albus M, Alexander M, Alizadeh BZ, Alptekin K, Als TD, Amin F, Arolt V, Arrojo M, Athanasiu L, Azevedo MH, Bacanu SA, Bass NJ, Begemann M, Belliveau RA, Bene J, Benyamin B, Bergen SE, Blasi G, Bobes J, Bonassi S, Braun A, Bressan RA, Bromet EJ, Bruggeman R, Buckley PF, Buckner RL, Bybjerg-Grauholm J, Cahn W, Cairns MJ, Calkins ME, Carr VJ, Castle D, Catts SV, Chambert KD, Chan RCK, Chaumette B, Cheng W, Cheung EFC, Chong SA, Cohen D, Consoli A, Cordeiro Q, Costas J, Curtis C, Davidson M, Davis KL, de Haan L, Degenhardt F, DeLisi LE, Demontis D, Dickerson F, Dikeos D, Dinan T, Djurovic S, Duan J, Ducci G, Dudbridge F, Eriksson JG, Fañanás L, Faraone SV, Fiorentino A, Forstner A, Frank J, Freimer NB, Fromer M, Frustaci A, Gadelha A, Genovese G, Gershon ES, Giannitelli M, Giegling I, Giusti-Rodríguez P, Godard S, Goldstein JI, González Peñas J, González-Pinto A, Gopal S, Gratten J, Green MF, Greenwood TA, Guillin O, Gülöksüz S, Gur RE, Gur RC, Gutiérrez B, Hahn E, Hakonarson H, Haroutunian V, Hartmann AM, Harvey C, Hayward C, Henskens FA, Herms S, Hoffmann P, Howrigan DP, Ikeda M, Iyegbe C, Joa I, Julià A, Kähler AK, Kam-Thong T, Kamatani Y, Karachanak-Yankova S, Kebir O, Keller MC, Kelly BJ, Khrunin A, Kim SW, Klovins J, Kondratiev N, Konte B, Kraft J, Kubo M, Kučinskas V, Kučinskiene ZA, Kusumawardhani A, Kuzelova-Ptackova H, Landi S, Lazzeroni LC, Lee PH, Legge SE, Lehrer DS, Lencer R, Lerer B, Li M, Lieberman J, Light GA, Limborska S, Liu CM, Lönnqvist J, Loughland CM, Lubinski J, Luykx JJ, Lynham A, Macek M Jr, Mackinnon A, Magnusson PKE, Maher BS, Maier W, Malaspina D, Mallet J, Marder SR, Marsal S, Martin AR, Martorell L, Mattheisen M, McCarley RW, McDonald C, McGrath JJ, Medeiros H, Meier S, Melegh B, Melle I, Mesholam-Gately RI, Metspalu A, Michie PT, Milani L, Milanova V, Mitjans M, Molden E, Molina E, Molto MD, Mondelli V, Moreno C, Morley CP, Muntané G, Murphy KC, Myin-Germeys I, Nenadić I, Nestadt G, Nikitina-Zake L, Noto C, Nuechterlein KH, O'Brien NL, O'Neill FA, Oh SY, Olincy A, Ota VK, Pantelis C, Papadimitriou GN, Parellada M, Paunio T, Pellegrino R, Periyasamy S, Perkins DO, Pfuhlmann B, Pietiläinen O, Pimm J, Porteous D, Powell J, Quattrone D, Quested D, Radant AD, Rampino A, Rapaport MH, Rautanen A, Reichenberg A, Roe C, Roffman JL, Roth J, Rothermundt M, Rutten BPF, Saker-Delye S, Salomaa V, Sanjuan J, Santoro ML, Savitz A, Schall U, Scott RJ, Seidman LJ, Sharp SI, Shi J, Siever LJ, Sigurdsson E, Sim K, Skarabis N, Slominsky P, So HC, Sobell JL, Söderman E, Stain HJ, Steen NE, Steixner-Kumar AA, Stögmann E, Stone WS, Straub RE, Streit F, Strengman E, Stroup TS, Subramaniam M, Sugar CA, Suvisaari J, Svrakic DM, Swerdlow NR, Szatkiewicz JP, Ta TMT, Takahashi A, Terao C, Thibaut F, Toncheva D, Tooney PA, Torretta S, Tosato S, Tura GB, Turetsky BI, Üçok A, Vaaler A, van Amelsvoort T, van Winkel R, Veijola J, Waddington J, Walter H, Waterreus A, Webb BT, Weiser M, Williams NM, Witt SH, Wormley BK, Wu JQ, Xu Z, Yolken R, Zai CC, Zhou W, Zhu F, Zimprich F, Atbaşoğlu EC, Ayub M, Benner C, Bertolino A, Black DW, Bray NJ, Breen G, Buccola NG, Byerley WF, Chen WJ, Cloninger CR, Crespo-Facorro B, Donohoe G, Freedman R, Galletly C, Gandal MJ, Gennarelli M, Hougaard DM, Hwu HG, Jablensky AV, McCarroll SA, Moran JL, Mors O, Mortensen PB, Müller-Myhsok B, Neil AL, Nordentoft M, Pato MT, Petryshen TL, Pirinen M, Pulver AE, Schulze TG, Silverman JM, Smoller JW, Stahl EA, Tsuang DW, Vilella E, Wang SH, Xu S; Indonesia Schizophrenia Consortium; PsychENCODE; Psychosis Endophenotypes International Consortium; SynGO Consortium; Adolfsson R, Arango C, Baune BT, Belangero SI, Børglum AD, Braff D, Bramon E, Buxbaum JD, Campion D, Cervilla JA, Cichon S, Collier DA, Corvin A, Curtis D, Forti MD, Domenici E, Ehrenreich H, Escott-Price V, Esko T, Fanous AH, Gareeva A, Gawlik M, Gejman

PV, Gill M, Glatt SJ, Golimbet V, Hong KS, Hultman CM, Hyman SE, Iwata N, Jönsson EG, Kahn RS, Kennedy JL, Khusnutdinova E, Kirov G, Knowles JA, Krebs MO, Laurent-Levinson C, Lee J, Lencz T, Levinson DF, Li QS, Liu J, Malhotra AK, Malhotra D, McIntosh A, McQuillin A, Menezes PR, Morgan VA, Morris DW, Mowry BJ, Murray RM, Nimgaonkar V, Nöthen MM, Ophoff RA, Paciga SA, Palotie A, Pato CN, Qin S, Rietschel M, Riley BP, Rivera M, Rujescu D, Saka MC, Sanders AR, Schwab SG, Serretti A, Sham PC, Shi Y, St Clair D, Stefánsson H, Stefansson K, Tsuang MT, van Os J, Vawter MP, Weinberger DR, Werge T, Wildenauer DB, Yu X, Yue W, Holmans PA, Pocklington AJ, Roussos P, Vassos E, Verhage M, Visscher PM, Yang J, Posthuma D, Andreassen OA, Kendler KS, Owen MJ, Wray NR, Daly MJ, Huang H, Neale BM, Sullivan PF, Ripke S, Walters JTR, O'Donovan MC; Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium (2022) Mapping genomic loci implicates genes and synaptic biology in schizophrenia. Nature 604(7906).

Tsuang MT, Bar JL, Stone WS, Faraone SV (2004) Gene-environment interactions in mental disorders. World Psychiatry 3(2):73–83.

Tsuang MT, Stone WS, Faraone SV (2001) Genes, environment and schizophrenia. The British Journal of Psychiatry 178(40):18–24.

Turetsky BI, Calkins ME, Light GA, Olincy A, Radant AD, Swerdlow NR (2007) Neurophysiological endophenotypes of schizophrenia: the viability of selected candidate measures. Schizophr Bull 33(1):69–94.

Turetsky BI, Tyrone DC, Gur RE (2000) P300 subcomponent abnormalities in schizophrenia, III: deficits in unaffected siblings of schizophrenic probands. Biological Psychiatry 47(5):380–390.

van Erp TG, Therman S, Pirkola T, Tuulio-Henriksson A, Glahn DC, Bachman P, Huttunen MO, Lönnqvist J, Hietanen M, Kaprio J, Koskenvuo M, Cannon TD (2008) Verbal recall and recognition in twins discordant for schizophrenia. Psychiatry Res 159(3):271–80.

Verleger R (1988) The true P3 is hard to see: Some comments on Kok's (1986) paper on degraded stimuli. Biological Psychology 27(1):45–50.

Verleger R, Baur N, Metzner MF, Smigasiewicz K (2014) The hard oddball: effects of difficult response selection on stimulus-related P3 and on response-related negative potentials. Psychophysiology 51(11):1089–100.

Victor A (2007) Bewertung genetischer Forschungsergebnisse. Methoden und vermeidbare Fehler. G+G Wissenschaft (GGW) 7(4):14–22.

Warland A, Kendall KM, Rees E, Kirov G, Caseras X (2019) Schizophrenia-associated genomic copy number variants and subcortical brain volumes in the UK Biobank. Molecular Psychiatry 25(4):854–862.

Weisbrod M, Hill H, Niethammer R, Sauer H (1999) Genetic influence on auditory information processing in schizophrenia: P300 in monozygotic twins. Biological Psychiatry 46(5):721–725.

Wellach I, Haueisen J, Holtkamp M, House P, Mehlhorn J, Speckmann E. Grundlagen. In: Wellach I, Hrsg. Praxisbuch EEG. 3. überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme; 2020.

Westermeyer J (2006) Comorbid schizophrenia and substance abuse: a review of epidemiology and course. The American journal on addiction 15(5):345–355.

Whalley HC, Harris JC, Lawrie SM (2007) The neurobiological underpinnings of risk and conversion in relatives of patients with schizophrenia. International Review of Psychiatry 19(4):383–397.

Whitton AE, Lewandowski KE, Hall MH (2021) Smoking as a Common Modulator of Sensory Gating and Reward Learning in Individuals with Psychotic Disorders. Brain Sci. 11(12):1581.

Wieben ED, Aleff RA, Tosakulwong N, Butz ML, Highsmith WE, Edwards AO, Baratz KH. A common trinucleotide repeat expansion within the transcription factor 4 (TCF4, E2-2) gene predicts Fuchs corneal dystrophy. PLoS One. 2012;7(11):e49083.

Winterer G, Egan MF, Raedler T, Sanchez C, Jones DW, Coppola R, Weinberger DR (2003) P300 and genetic risk for schizophrenia. Archives of General Psychiatry 60(11):1158–1167.

Wittchen HU, Zaudig M, Fydrich T: SKID Strukturiertes klinisches Interview für DSM-IV. Achse I und II. Hogrefe, Göttingen, Bern, Toronto-Seattle, 1997.

Woodberry KA, Giuliano AJ, Seidman LJ (2008) Premorbid IQ in schizophrenia: a meta-analytic review. The American Journal of Psychiatry 165(5):579–587.

Wray NR, Gottesman II (2012) Using summary data from the danish national registers to estimate heritabilities for schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder. Frontiers in genetics 3:118.

Wray NR, Ripke S, Mattheisen M, Trzaskowski M, Byrne EM, Abdellaoui A, Adams MJ, Agerbo E, Air TM, Andlauer TMF, Bacanu SA, Bækvad-Hansen M, Beekman AFT, Bigdeli TB, Binder EB, Blackwood DRH, Bryois J, Buttenschøn HN, Bybjerg-Grauholm J, Cai N, Castelao E, Christensen JH, Clarke TK, Coleman JIR, Colodro-Conde L, Couvy-Duchesne B, Craddock N, Crawford GE, Crowley CA, Dashti HS, Davies G, Deary IJ, Degenhardt F, Derks EM, Direk N, Dolan CV, Dunn EC, Eley TC, Eriksson N, Escott-Price V, Kiadeh FHF, Finucane HK, Forstner AJ, Frank J, Gaspar HA, Gill M, Giusti-Rodríguez P, Goes FS, Gordon SD, Grove J, Hall LS, Hannon E, Hansen CS, Hansen TF, Herms S, Hickie IB, Hoffmann P, Homuth G, Horn C, Hottenga JJ, Hougaard DM, Hu M, Hyde CL, Ising M, Jansen R, Jin F, Jorgenson E, Knowles JA, Kohane IS, Kraft J, Kretzschmar WW, Krogh J, Kutalik Z, Lane JM, Li Y, Li Y, Lind PA, Liu X, Lu L, MacIntyre DJ, MacKinnon DF, Maier RM, Maier W, Marchini J, Mbarek H, McGrath P, McGuffin P, Medland SE, Mehta D, Middeldorp CM, Mihailov E, Milaneschi Y, Milani L, Mill J, Mondimore FM, Montgomery GW, Mostafavi S, Mullins N, Nauck M, Ng B, Nivard MG, Nyholt DR, O'Reilly PF, Oskarsson H, Owen MJ, Painter JN, Pedersen CB, Pedersen MG, Peterson RE, Pettersson E, Peyrot WJ, Pistis G, Posthuma D, Purcell SM, Quiroz JA, Qvist P, Rice JP, Riley BP, Rivera M, Saeed Mirza S, Saxena R, Schoevers R, Schulte EC, Shen L, Shi J, Shyn SI, Sigurdsson E, Sinnamon GBC, Smit JH, Smith DJ, Stefansson H, Steinberg S, Stockmeier CA, Streit F, Strohmaier J, Tansey KE, Teismann H, Teumer A, Thompson W, Thomson PA, Thorgeirsson TE, Tian C, Traylor M, Treutlein J, Trubetskoy V, Uitterlinden AG, Umbricht D, Van der Auwera S, van Hemert AM, Viktorin A, Visscher PM, Wang Y, Webb BT, Weinsheimer SM, Wellmann J, Willemsen G, Witt SH, Wu Y, Xi HS, Yang J, Zhang F; eQTLGen; 23andMe; Arolt V, Baune BT, Berger K, Boomsma DI, Cichon S, Dannlowski U, de Geus ECJ, DePaulo JR, Domenici E, Domschke K, Esko T, Grabe HJ, Hamilton SP, Hayward C, Heath AC, Hinds DA, Kendler KS, Kloiber S, Lewis G, Li QS, Lucae S, Madden PFA, Magnusson PK, Martin NG, McIntosh AM, Metspalu A, Mors O, Mortensen PB, Müller-Myhsok B, Nordentoft M, Nöthen MM, O'Donovan MC, Paciga SA, Pedersen NL, Penninx BWJH, Perlis RH, Porteous DJ, Potash JB, Preisig M, Rietschel M, Schaefer C, Schulze TG, Smoller JW, Stefansson K, Tiemeier H, Uher R, Völzke H, Weissman MM, Werge T, Winslow AR, Lewis CM, Levinson DF, Breen G, Børglum AD, Sullivan PF (2018) Major Depressive Disorder Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Genome-wide association analyses identify 44 risk variants and refine the genetic architecture of major depression. Nat Genetics 50(5):668–681.

Yamada Y, Matsumoto M, Iijima K, Sumiyoshi T (2020) Specificity and Continuity of Schizophrenia and Bipolar Disorder: Relation to Biomarkers. Current pharmaceutical design, 26(2):191–200.

Yee CM, Nuechterlein KH, Morris SE, White PM (1998) P50 suppression in recent-onset schizophrenia: Clinical correlates and risperidone effects. J Abnorm Psychol 107:691–698.

Yung AR, McGorry PD (1996) The prodromal phase of first-episode psychosis: Past and Current Conceptualizations. Schizophrenia Bulletin 22(2):353–370.

Zhou Y, Dong F, Lanz TA, Reinhart V, Li M, Liu L, Zou J, Xi HS, Mao Y (2017) Interactome analysis reveals ZNF804A, a schizophrenia risk gene, as a novel component of protein translational machinery critical for embryonic neurodevelopment. Molecular Psychiatry 23:952–962.

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 (2013) Associations between TCF4 gene polymorphism and cognitive functions in schizophrenia patients and healthy controls. Neuropsychopharmacology 38(4):683–689.

Zobel A, Maier W (2004) Endophänotypen– ein neues Konzept zur biologischen Charakterisierung psychischer Störungen. Nervenarzt 75(3):205–214.

Zweier C, Peippo MM, Hoyer J, Sousa S, Bottani A, Clayton-Smith J, Reardon W, Saraiva J, Cabral A, Gohring I, Devriendt K, de Ravel T, Bijlsma EK, Hennekam RC, Orrico A, Cohen M, Dreweke A, Reis A, Nurnberg P, Rauch A (2007) Haploinsufficiency of TCF4 causes syndromal mental retardation with intermittent hyperventilation (Pitt–Hopkins syndrome). American Journal of Human Genetics 80(5):994–1001.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mir während der Erstellung meiner Dissertation zur Seite standen. Dies sind zum einen Herr Prof. Dr. Dan Rujescu, der mir die Promotion ermöglicht hat und Frau PD Dr. rer. biol. hum. Ina Giegling, welche die Betreuung an der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Ludwig-Maximilians-Universität München weitergeführt hat. Zum anderen danke ich den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Studienzentrums, wobei Frau Dipl.- Bioinf. Bettina Konte, Frau Dr. Annette Hartmann und Frau Dr. Bente Flier besonders hervorzuheben sind. Des Weiteren bedanke ich mich bei Prof. Dr. med. Oliver Pogarell und Prof. Dr. med. Cornelius Schüle, die in München die Mitbetreuung meiner Arbeit übernommen haben.
Ein herzliches Dankeschön gebührt meinen Eltern, Benita Friedrich und Heiko Meske, die mich nicht nur bei der Erstellung der Dissertation, sondern auch in allen Bereichen meines Lebens immer verlässlich unterstützen.

Affidavit

Eidesstattliche Versicherung

Friedrich-Meske, Christin

Name, Vorname

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

„Genetische Varianten im *TCF4* Gen in Assoziation
mit dem akustisch evozierten Potenzial P300“

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

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

Berlin, 30.08.2024 — Christin Friedrich-Meske

Ort, Datum — Unterschrift Doktorandin