

Aus der
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. Peter Falkai

**Assoziationsuntersuchung von Polymorphismen im Neuregulin 3-Gen
mit der Schizophrenie und Gedächtnisfunktionen**

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

vorgelegt von
Simon Ivo Hartmann

aus
Filderstadt

Jahr
2026

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Dan Rujescu
Mitberichterstatter: Prof. Dr. Rebecca Schennach

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: PD Dr. Ina Giegling

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 26.02.2026

„Und über diese hinaus, lass dich warnen, mein Sohn!
Des vielen Büchermachens ist kein Ende, und viel Studieren ermüdet den Leib.
Lasst uns die Summe aller Lehre hören:
Fürchte Gott und halte seine Gebote; denn das macht den ganzen Menschen aus.“
Der Prediger, Kap. 12;11, die Bibel

Diese Arbeit ist meiner Frau und der Familie Ziefle gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	1
Zusammenfassung	1
1. Einleitung	2
1.1. Schizophrenie	2
1.1.1. Definition und Diagnosestellung	2
1.1.2. Verlauf und Prognose	3
1.1.3. Epidemiologie und Ätiologie	4
1.1.4. Genetische Risikofaktoren	6
1.1.4.1. Kopplungsanalysen	6
1.1.4.2. Fall-Kontroll-Assoziationsstudien und GWAS	7
1.2. Gedächtnis	8
1.2.1. Definition	9
1.2.2. Kurzzeitgedächtnis und Arbeitsgedächtnis	10
1.2.3. Langzeitgedächtnis	12
1.2.4. Neurologische Grundlagen für Gedächtnisfunktionen	13
1.2.5. Genetik der Gedächtnisleistungen und der Intelligenz	14
1.2.6. Assoziationsstudien zur Gedächtnisfunktion	15
1.2.6.1. Verbales Gedächtnis	16
1.2.6.2. Arbeitsgedächtnis und episodisches Gedächtnis	17
1.2.6.3. Neurodegeneration	18
1.3. Neuregulin 3	20
1.3.1. Die Neuregulin-Genfamilie	20
1.3.2. Neuregulin 3	20
1.3.1. Neuregulin 3 Genstruktur	21
1.3.2. Neuregulin 3 und Schizophrenie	23
1.3.3. Neuregulin 3 und kognitive Leistung	25
1.3.4. Neuregulin 3 und weitere Erkrankungen	27
1.4. Fragestellung	28
2. Methoden	29
2.1. Studiendurchführung	29
2.2. Studiendesign	29
2.3. Studienteilnehmer	29
2.3.1. Kontrollen	29
2.3.2. Patienten	30
2.4. Test der Gedächtnisleistung	30
2.4.1. Wechsler Memory Skala in Revision	30
2.5. Laborverfahren	33
2.5.1. DNA-Extraktion aus Vollblut	33
2.5.2. Konzentrationseinstellung der DNA	34
2.5.3. Genotypisierung	35
2.5.3.1. Auswahl der SNPs	35
2.5.3.2. Entwurf der Genotypisierungsassays	36
2.5.3.3. Polymerase-Kettenreaktion	37
2.5.3.4. Dephosphorylierung	38
2.5.3.5. iPLEX-Reaktion	38
2.5.3.6. Flugzeitspektrometrie	39
3.6. Statistische Auswertung	40
3. Ergebnisse	42
3.1. Stichprobenbeschreibung	42

3.2. Beschreibung der Polymorphismen.....	43
3.3. Überprüfung des Hardy-Weinberg-Gleichgewichts	43
3.4. Fall/Kontroll-Assoziation	44
3.5. Assoziation der Polymorphismen mit der WMS-R.....	47
3.5.1. Allgemeine Gedächtnisleistung.....	47
3.5.2. Verbale Gedächtnisleistung.....	49
3.5.3. Visuelle Gedächtnisleistung	50
3.5.4. Aufmerksamkeitsleistung	51
3.5.5. Verzögerte Wiedergabe.....	52
3.5.6. Subskalen der WMS-R.....	53
3.5.7. Haplotypanalyse	56
4. Diskussion	60
4.1 Diskussion der Methoden	61
4.2. Diskussion der Ergebnisse.....	67
4.3. Limitationen und Ausblick.....	74
<i>Abkürzungsverzeichnis</i>	<i>76</i>
<i>Literaturverzeichnis</i>	<i>78</i>
<i>Hilfsmittel.....</i>	<i>92</i>
<i>Danksagung.....</i>	<i>93</i>
<i>Affidavit.....</i>	<i>94</i>
<i>Lebenslauf.....</i>	<i>95</i>

Zusammenfassung

Der Einfluss genetischer Faktoren auf die Schizophrenie, sowie der damit verbundenen kognitiven Defizite wurde bereits durch eine Vielzahl von Studien nachgewiesen. Beide Phänotypen sind jedoch äußerst heterogen und unterliegen einer Vielzahl von endo- und exogenen Faktoren. Aufgrund der postulierten Pathophysiologie der Schizophrenie als einer Hirnentwicklungsstörung, die sich u.a. in Defiziten spezifischer kognitiver Domänen darstellt, sind gemeinsame genetische Dispositionen denkbar.

Das Neuregulin 3 (*NRG3*)-Gen wurde aufgrund seiner Zugehörigkeit zur Neuregulingenfamilie bereits als Kandidatengene diskutiert und mögliche Einflüsse auf Schizophrenie, kognitive Leistung bei Schizophrenie (insbesondere im Bereich Aufmerksamkeit), Alzheimer-Demenz (Erkrankungsrisiko und -zeitpunkt), sowie Zusammenhänge mit der Physiologie kritischer Gehirnareale für die Gedächtnisfunktion beschrieben.

Um den Zusammenhang zur Schizophrenie zu validieren und die Relevanz weiterer kognitiver Leistungsaspekte zu prüfen wurden, in dieser Arbeit 20 Variationen des *NRG3*-Gens an 178 Schizophreniepatienten und 347 Kontrollen auf eine Assoziation einerseits zur Schizophrenie, sowie andererseits zu kognitiven Leistungen, gemessen mit der revidierten Wechsler Memory Skala (WMS-R) untersucht.

Dabei konnten Zusammenhänge zwischen 4 SNPs in 2 LD-Blöcken (rs11595793 und rs1336290, sowie rs2622807 und rs635481) und der Schizophrenie identifiziert werden, wobei sich das jeweils seltenere Allel als Risikoallel für Schizophrenie darstellte. In Bezug zur Gedächtnisleistung waren die minoren Allele von ebenfalls 4 SNPs (rs168199 und rs561623, rs2820108, rs7088441) eher bei schlechterer Leistung zu finden. Für die im LD liegenden Varianten rs168199 und rs561623 konnte diese Assoziation mit der Leistung im "Allgemeinen Gedächtnis" und der "Verzögerten Wiedergabe" in der Haplotypanalyse bestätigt werden. Eine Überlappung zwischen Assoziationen zur Schizophrenie einerseits und zu Gedächtnisleistungen andererseits zeigte sich für die SNPs rs2622807 und rs635481, bzw. dem dadurch gebildeten LD-Block 2, wobei die Risikoallele für Schizophrenie eher bei besseren Aufmerksamkeits- und Konzentrationsleistungen beobachtet werden konnten.

Diese Ergebnisse können als weitere Hinweise auf eine mögliche Beteiligung des *NRG3*-Gens an der Schizophrenie sowie kognitiver Leistungen gewertet werden, bedürfen jedoch aufgrund der geringen Stichprobengröße einer Replikation. Insbesondere die genaue Funktion der verschiedenen Varianten von *NRG3* im zentralen Nervensystem sowie mögliche Angriffspunkte zur Einflussnahme (z.B. für Medikamente) wären in Zukunft für Schizophrenie und Gedächtnisleistungsstörungen von großem Interesse.

1. Einleitung

1.1. Schizophrenie

1.1.1. Definition und Diagnosestellung

Die Schizophrenie ist eine Erkrankung, bei der Störungen in Denken, Wahrnehmung und Affekt charakteristisch sind und wird den endogenen Psychosen zugeordnet (Falkai et al. 2022).

Nach dem diagnostischen Manual DSM-5 wird sie als Hauptdiagnose definiert und mit anderen psychotischen Erkrankungen zusammengefasst (American-Psychiatric-Association 2015). Im Vergleich zu DSM-IV wurden im DSM-5 die Subtypen der Schizophrenie (paranoid, hebephren, kataton) entfernt und psychopathologische Dimensionen zur Schweregradbewertung eingeführt, bei denen Symptome wie Wahnvorstellungen auf einer Skala von 0 (nicht vorhanden) bis 4 (extrem) bewertet werden. Weiter wurde die Abgrenzung der Schizophrenie zu schizoaffectiven Störungen und deren Beziehung zur Katatonie präzisiert, was die diagnostische Genauigkeit erhöhen soll (Tandon et al. 2013).

Zur Diagnosestellung werden für mindestens einen Monat (wenn unbehandelt) zwei oder mehr der folgenden charakteristischen Symptome gefordert, wobei eines davon Wahnvorstellungen, Halluzinationen oder desorganisierte Sprechweise sein muss:

- Wahnvorstellungen
- Halluzinationen
- desorganisierte Sprechweise
- deutlich gestörtes motorisches Verhalten (bis zur Katatonie)
- Negativsymptome wie Affektverflachung, Alogie, Avolition

Darüber hinaus werden Sozialinkompetenz (z.B. Arbeitsunfähigkeit oder Beziehungsprobleme), ein Krankheitsverlauf mit mindestens 6 Monaten Residualsymptomen sowie der Ausschluss symptomatisch ähnlich präsentierender Erkrankungen (schizoaffective Störungen oder depressive Störungen mit psychotischen Merkmalen), neurologisch wirksamer Erkrankungen (Drogensucht oder schwere neurophysiologische Störungen) oder Entwicklungsstörungen (z. B. Autismus-Spektrum-Störungen, sofern keine zusätzlichen Symptome von Schizophrenie vorliegen), als diagnostisch wegweisend angegeben (American-Psychiatric-Association 2015).

Seit der Erstbeschreibung unter der heute gebräuchlichen Bezeichnung „Schizophrenie“ bestehen Diskussionen darüber, wie Schizophrenie am besten zu definieren ist. Dabei wurde der Begriff von Emil Kraepelin und Eugen Bleuler am stärksten geprägt. Emil Kraepelin fasste schon 1896 die Entitäten „Dementia paranoides“, „Hebephrenie“ und „Katatonie“ unter dem Begriff „Dementia praecox“ zusammen und stellte dabei kognitive Defizite mehr in den Vordergrund. 1911 schlug Eugen Bleuler für diese Gruppe das aus dem griechischen kreierte Kunstwort „Schizophrenie“ vor,

womit er die Dissoziation zwischen verschiedenen psychischen Vorgängen, nicht aber eine Persönlichkeitsspaltung betonen wollte (Rittmannsberger 2012).

1.1.2. Verlauf und Prognose

Vor dem Beginn der Hauptsymptomatik steht häufig eine sogenannte prämorbid Phase, in der sich vorwiegend Negativsymptome wie eingeschränkte kognitive oder motorische Leistungen sowie soziale Defizite bemerkbar machen (Schenkel und Silverstein 2004). Dieser folgt häufig eine Prodromalphase, in der sich ggf. die ersten Positivsymptome zeigen können, bevor dann in der ersten akuten Psychose eine Steigerung zum floriden und vollbildlichen Krankheitsbeginn auftritt, der dann mit mehr oder weniger häufigen Rückfällen langsam in die stabile Phase übergeht (Abb. 1) (Tandon et al. 2009, Falkai et al. 2022, Nenadic et al. 2024).

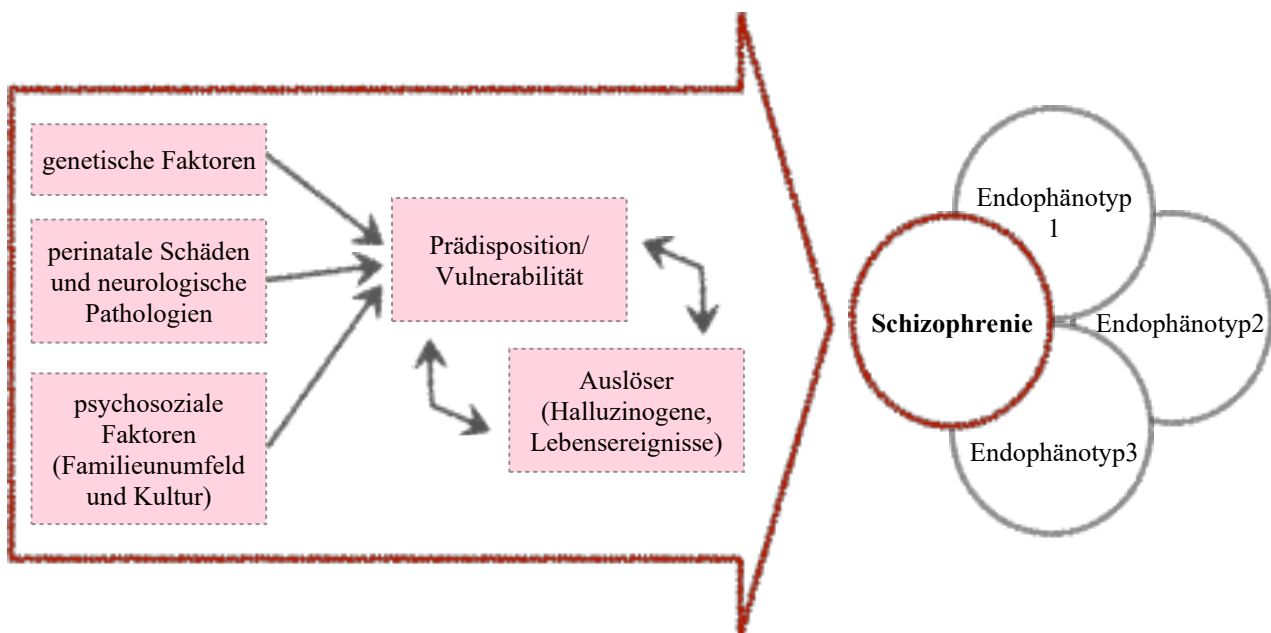


Abb. 1. Ätiologie der Schizophrenie

Die Entstehung der Schizophrenie ist multimodal. Die Abbildung zeigt die verschiedenen Einflüsse die letztlich meist in Kombination zum Phänotyp der Erkrankung führen. Modifiziert nach (Tandon et al. 2008)

Bei der Schizophrenie gilt es hierbei besonders zu beachten, dass sich der Krankheitsverlauf höchst variabel gestaltet. Während mancher Patient einen milden Verlauf mit ausschließlich wenig spektakulärer Negativsymptomatik erlebt, gibt es auch das Gegenteil, das sich mit bizarren Wahnvorstellungen und völligem Realitätsverlust auffallender präsentiert. Die Schizophrenie kann sich derart vielfältig darstellen, dass zwei Patienten mit der gleichen Diagnose kaum ein Symptom teilen (Tandon et al. 2009, Falkai et al. 2022, Solmi et al. 2023).

Dazu kommt außerdem, dass nicht nur die Schwere der einzelnen psychotischen Phasen variiert, sondern auch die Frequenz, mit der diese auftreten und wie schnell diese wieder abklingen. Ebenso

können langfristige Belastungen durch Negativsymptome und kognitive Defizite auftreten, die die Lebensqualität stark beeinträchtigen. Insbesondere kognitive Defizite, wie Beeinträchtigungen in Aufmerksamkeit, Gedächtnis und exekutiven Funktionen, gelten als persistente und schwer behandelbare Kernsymptome der Schizophrenie. Aktuelle Behandlungsansätze wie kognitive Remediation können eventuell die kognitive Leistung verbessern, während pharmakologische Interventionen in diesem Bereich bisher begrenzte Wirksamkeit zeigen (Krug et al. 2020).

Neuere Langzeitstudien zeigen zudem, dass vor allem bei frühzeitiger Intervention und umfassender Betreuung, ein signifikanter Anteil der Patienten eine Remission oder sogar funktionelle Genesung erreichen kann (Nenadic et al. 2024).

Das steht allerdings im deutlichen Kontrast zu einem weiteren Endpunkt, den Schizophrenie-Patienten auffallend häufig erreichen: dem Suizid. Etwa 5-15% der Schizophrenie-Patienten nehmen sich im Durchschnitt das Leben (De Sousa et al. 2020, Solmi et al. 2023).

Letztlich bleibt die Prognose der Schizophrenie schwer abzuschätzen, da sie stark von individuellen Faktoren wie Krankheitsverlauf, frühzeitigem Behandlungsbeginn und psychosozialer Unterstützung abhängt. Neuere Studien zeigen jedoch, dass eine kombinierte Psychotherapie und Pharmakotherapie in vielen Fällen den Verlauf stabilisieren und funktionelle Verbesserungen fördern können (Solmi et al. 2023, Nenadic et al. 2024).

1.1.3. Epidemiologie und Ätiologie

Nach bisherigen Erkenntnissen beträgt die durchschnittliche Lebenszeitwahrscheinlichkeit, an Schizophrenie zu erkranken, weltweit etwa 0,7%, während die jährliche Inzidenzrate im Mittel bei 15/100.000 und die Punktprävalenz bei etwa bei 0,28% liegt (Charlson et al. 2018). Neuere Studien bestätigen eine Langzeitprävalenz von 0,72% (Jauhar et al. 2022). Damit ist die Schizophrenie eine der häufigsten Erkrankungen aus der Gruppe der psychotischen und bipolaren Erkrankungen (Solmi et al. 2023).

Tandon et al. lieferten bereits 2008 Hinweise darauf, dass Männer häufiger und früher an Schizophrenie erkranken als Frauen. Sie verwiesen auf mögliche biologische Faktoren, wie die schützende Wirkung von Östrogen bei Frauen, sowie soziale Unterschiede (Tandon et al. 2008). Diese Arbeit legte wichtige Grundlagen, wurde jedoch durch neuere Metaanalysen ergänzt und differenziert. In einer Metaanalyse 2022 zeigten Jauhar et al. dass die Inzidenz bei Männern mit einem Verhältnis von etwa 1,7:1 insbesondere im jungen Erwachsenenalter höher ist (Jauhar et al. 2022). In Ergänzung dazu betonten Solmi et al. 2023 in einer systematischen Analyse basierend auf Daten des *Global Burden of Disease*, dass sich bei der Lebenszeitprävalenz dennoch ein nahezu ausgeglichenes Verhältnis von 1,1:1 ergibt. Diese Dynamik wird durch die längere Lebenserwartung von Frauen erklärt, die trotz niedrigerer Inzidenz länger mit der Erkrankung leben (Solmi et al. 2023). Diese

scheinbare Diskrepanz zwischen Inzidenz und Prävalenz verdeutlicht, wie alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede den Krankheitsverlauf beeinflussen und dass beide Perspektiven für ein vollständiges Verständnis der Epidemiologie von Schizophrenie berücksichtigt werden müssen. Weiter wurde festgestellt, dass die Erkrankung bei Migranten und Menschen mit niedrigem sozio-ökonomischen Status häufiger ist (Tandon et al. 2024).

Die multifaktorielle Ätiopathogenese der Schizophrenie wird im DSM-5 wie folgt beschrieben:

1. Genetische Faktoren: Die genetische Vulnerabilität wird durch ein breites Spektrum an Allelen beeinflusst, darunter häufige und seltene Varianten, die oft auch mit anderen psychischen Störungen assoziiert sind.
2. Umweltbedingungen: Pränatale und postnatale Faktoren wie die Jahreszeit der Geburt (später Winter oder Frühling) und die Lebensumgebung (städtisch oder ländlich) beeinflussen das Risiko ebenfalls.
3. Geburtskomplikationen: Peripartale Hypoxämie, Infektionen und Mangelernährung erhöhen das Risiko, wobei nur ein Bruchteil der exponierten Kinder später tatsächlich erkrankt (American-Psychiatric-Association 2015).

Obwohl zwei Drittel aller Fälle der Schizophrenie sporadisch auftreten, ist nahe Verwandtschaft zu einem Schizophreniepatienten dennoch mit Abstand der größte Risikofaktor, da er die Suszeptibilität für das Entwickeln der Erkrankung bei Vorliegen weiterer Risikofaktoren wie Stress, schweren Lebensereignissen, cerebralen Schäden und Geburtstraumen oder Substanzmissbrauch zu einem Großteil bestimmt (Tandon et al. 2024). Außerdem ist mittlerweile breit akzeptierter Konsens, dass das Risiko mit der Verwandtschaftsnähe und Häufigkeit der Erkrankung in der Familie zunimmt (Gottesman et al. 1987, Kendler et al. 1993). Dabei scheint aber nicht der belastende Umgang mit den Erkrankten, sondern ausschließlich die Genanlage das Risiko zu bestimmen, was in Adoptionsstudien belegt werden konnte. Bei einem Vergleich des Risikos von Kindern, die an Schizophrenie leidende Eltern hatten und bei gesunden Eltern aufwuchsen, mit den Kindern, deren Eltern gesund waren, aber von an Schizophrenie erkrankten Eltern adoptiert wurden, ergab sich nur für die biologischen Nachkommen ein erhöhtes Erkrankungsrisiko (Heston 1966). Außerdem konnte in Zwillingsstudien gezeigt werden, dass eineiige Zwillinge ein deutlich stärker miteinander assoziiertes Risiko aufwiesen als zweieiige Zwillinge, und zwar so, dass bei eineiigen Zwillingen das Erkrankungsrisiko für den Zweiten deutlich höher war, wenn einer der beiden Geschwister an Schizophrenie erkrankt war - etwa 45% im Vergleich zu nur ca. 12% bei zweieiigen Zwillingen (Gottesman et al. 1987, Sullivan et al. 2003).

Neben der genetischen Prädisposition tragen Umweltfaktoren erheblich zur Krankheitsentwicklung bei. Zu den wichtigsten pränatalen Risikofaktoren zählen Mangelernährung und Infektionen während der Schwangerschaft sowie einschneidende Lebensereignisse der Mutter (Penner und Brown 2007, Khashan et al. 2008). Ein fortgeschrittenes Alter des Vaters erhöht ebenfalls das Risiko, vermutlich durch eine erhöhte Mutationsrate in den Spermien (Wohl und Gorwood 2007). Auch postnatale Faktoren wie ein urbanes Lebensumfeld und Migrationshintergrund, die mit sozialem Stress und Isolation verbunden sind, tragen zu einem erhöhten Schizophrenierisiko bei (Tandon et al. 2024). Substanzmissbrauch, insbesondere hochpotenter Cannabiskonsum im Teenageralter, wird mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit in Verbindung gebracht, Schizophrenie zu entwickeln oder Rückfälle bei bestehender Erkrankung zu erleiden (Di Forti et al. 2019).

Obwohl zahlreiche Risikofaktoren zur Entwicklung von Schizophrenie beitragen, stellen genetische Einflüsse den stärksten und am besten erklärbaren Anteil dar (Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics 2014).

1.1.4. Genetische Risikofaktoren

Dass Schizophrenie eine starke genetische Komponente besitzt, ist durch Zwillings-, Adoptions- & Familienstudien seit Jahrzehnten bekannt. Bislang zeigten sich in genetischen Analysen sehr viele Allele (häufige und seltene), die mit der Inzidenz assoziiert sind. Bisher konnte jedoch kein Allel identifiziert werden, das spezifisch genug ist, um als allein pathognomonisch zu gelten. Unter anderem wird auch aus diesem Grund vermutet, dass unter der Entität Schizophrenie möglicherweise mehrere ähnliche Krankheiten zusammengefasst wurden, die in Zukunft bei besserem neurobiologischem Verständnis wieder aufgesplittet werden könnten (Falkai et al. 2022, Tandon et al. 2024). Weiter wurde festgestellt, dass mindestens ein Dutzend Microdeletionen und Microduplikationen zur Erkrankung beitragen, welche in Zukunft potenzielle Ansatzpunkte für Medikamente aufzeigen könnten. Auch zeigte sich erneut, dass die genetischen Einflüsse außer Schizophrenie viele weitere psychiatrische und neurologische Syndrome beeinflussen, was ebenfalls die Argumentation stützt, dass sich in Zukunft möglicherweise die Klassifikation dieser Erkrankungen verändern könnte (Giegling et al. 2017).

1.1.4.1. Kopplungsanalysen

Es gibt verschiedene Methoden zur Identifizierung genetischer Effekte. Früher häufig verwendete Kopplungsanalysen, die mithilfe der genetischen Informationen betroffener Familien eine Kopplung zwischen Loci und der Erkrankung herzustellen versuchten, erwiesen sich im Fall polygener und

multifaktorieller Phänotypen wie der Schizophrenie, an deren Suszeptibilität primär genetische Variationen mit geringen Effekten beteiligt sind, als weniger erfolgreich.

Trotz dieser begrenzten Effizienz konnten in Metaanalysen großer Kopplungsanalysen einige Regionen mit der Schizophrenie in Verbindung gebracht werden. Diese Regionen verteilen sich nahezu über alle Chromosomen und umfassen unter anderem 1q21-22, 2q, 3p, 3q28, 5p14.1, 5q, 6p24-22, 6q21-22.3, 8p, 10p, 10q26.12, 11p11.2, 11q, 12q23.1, 13q32, 14p, 15q23, 16q, 17q, 18q, 20q, 22q und Xq26.1 (Lewis et al. 2003, Girard et al. 2012, Vieland et al. 2014). Diese Chromosomenbereiche enthalten unter anderem die Kandidatengene *Neuregulin 1 (NRG1)*, *Disrupted in Schizophrenia 1 (DISC1)* und *Dystrobrevin-bindendes Protein 1 (DTNBP1)* (Levinson et al. 2009, Girard et al. 2012).

1.1.4.2. Fall-Kontroll-Assoziationsstudien und GWAS

Die Verwendung von Fall-Kontroll-Assoziationsanalysen, die den Zusammenhang zwischen Genvarianten (meist Einzelbasenaustauschpolymorphismen, *single nucleotide polymorphisms*, SNPs) und dem statistischen Risiko der Erkrankung herstellten, erwiesen sich insbesondere nach der Entwicklung genomweiter Analysen (GWAS) als sinnvoller. Dabei werden genetische Variationen identifiziert, die spezifische Krankheitsrisiken erhöhen, aber meist nur geringe Effekte haben. Die geringe Spezifität dieser Methode erfordert große Stichproben und unabhängige Replikationen, um falsch-positive Ergebnisse zu minimieren (Hunter und Kraft 2007). Xihong Lin und Kollegen betonten 2019, dass GWAS besonders Herausforderungen wie Populationsstratifizierung, mangelnde Reproduzierbarkeit und Verzerrungen durch multiple Testungen mit sich brächten. Sie empfahlen eine strengere Standardisierung statistischer Analysen und den verstärkten Einsatz unabhängiger Kohortenstudien, um die Validität und Generalisierbarkeit der Ergebnisse zu verbessern (Lin 2020). Eine der ersten europäischen genomweiten Assoziationsstudien fand Hinweise auf eine Assoziation zwischen genetischen Variationen in vier Genen auf Chromosom 11 und Schizophrenie. Mit zunehmender Stichprobengröße vergrößerte sich die Anzahl genomweit signifikant assoziierter Loci. So wurden beispielsweise in 2013 in einer Stichprobe aus ca. 8.800 Patienten und 12.000 Kontrollen 22 Loci mit signifikantem Einfluss auf die Schizophrenie replizierbar identifiziert, die u. a. in der neuronalen calciumbasierten Signalübertragung involviert waren (Ripke et al. 2013).

In einer Übersichtsarbeit der WFSBP Task Force zur Genetik der Schizophrenie wurden die Ergebnisse vieler bisheriger GWAS zusammengefasst. Wiederholt zeigten sich Assoziationen für die Gene *Neurogranin (NRGN)*, *Transkriptionsfaktor 4 (TCF4)*, *Major Histocompatibility Complex (MHC)*, *micro-RNA 137 (MIR137)* und viele weitere. Die Ergebnisse dieser Studien legten eine Beteiligung der neuronalen calciumvermittelten Signalübertragung, der MHC-Region, sowie der epigenetischen Zellregulation bei der Pathophysiologie der Schizophrenie nahe (Giegling et al. 2017).

In einer weit größeren Stichprobe aus 36.989 an Schizophrenie Erkrankten sowie 113.075 gesunden Kontrollen fanden sich 128 unabhängige Assoziationen, verteilt über 108 Genloci. Besonders viele Assoziationen fanden sich in Bereichen, die direkt mit Gehirnfunktionen in Verbindung stehen, was sie biologisch gesehen plausibel machte. Es fanden sich auch Assoziationen zu DRD2 und mehreren Genen, die an der glutamatergen Neurotransmission (*glutamate metabotropic receptor 3 GRM3*), *glutamate ionotropic receptor NMDA type subunit 2A (GRIN2A)*, *serine racemase (SRR)* und *glutamate ionotropic receptor AMPA type subunit 1(GRIA1)*) beteiligt sind, und somit aktuelle pathophysiologische Thesen stützen (Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics 2014). In einer weiteren genomweiten Assoziationsstudie an 40.675 an Schizophrenie erkrankten sowie 64.643 Kontrollen einer britischen Population wurden 50 bis dato unbekannte Loci aufgedeckt. Nach Abgleich mit Expressionsdaten verblieben 33 Loci als plausible Risikogenbereiche für Schizophrenie. Diese befanden sich primär in Genbereichen wie *FMRP (fragile X mental retardation protein)* und dem *5HT2C (5-hydroxytryptamine receptor 2C)*-Rezeptorkomplex (Pardinas et al. 2018). Mit einer noch größeren Stichprobe von 76.755 Patienten und 243.649 Kontrollen konnten in jüngeren GWAS-Assoziationen zu weiteren Genen wie *GRIN2A*, *Sp4 transcription factor (SP4)*, *cohesin complex component STAG1 (STAG1)* und *family with sequence similarity 120 member A (FAM120A)* identifiziert werden. Diese Gene könnten aufgrund ihrer physiologischen Rolle und Expressionsmuster plausible Risikogene darstellen (Trubetskoy et al. 2022).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass genetische Analysen zeigen, dass Schizophrenie durch zahlreiche genetische Varianten beeinflusst wird, die miteinander interagieren und multifaktoriell wirken. Obwohl keine spezifischen Allele allein pathognomonisch sind, liefern Studien zu SNPs und Genloci wichtige Hinweise auf Schlüsselmechanismen, die an der Erkrankung beteiligt sind, wie die glutamaterge Signalübertragung, epigenetische Regulation und Immunfunktionen.

1.2. Gedächtnis

Wie bereits die Erstbeschreibung „Dementia praecox“ durch Emil Kraepelin nahelegte, sind kognitive Einschränkungen ein Kernsymptom der Schizophrenie (Kraepelin 1919). In Vergleichsstudien der kognitiven Funktion zwischen Gesunden und Schizophrenen zeigte sich eine signifikante Einschränkung von Gedächtnis und Lernfunktion bei den Erkrankten, während Abstraktionsfähigkeit, Sprachbildung und Motorik uneingeschränkt blieben (Saykin et al. 1991). In einem Übersichtsartikel zu Schizophrenie und Kognition zeigten sich insbesondere Defizite beim semantischen und visuellen Gedächtnis, sowie beim verbalen Lernen (Gur und Gur 2013). In einer Metaanalyse von 2009 zeigte sich eine Einschränkung bei nahezu allen Test des Arbeitsgedächtnisses (Forbes et al. 2009).

1.2.1. Definition

Der Begriff Gedächtnis bezeichnet ein breites Gebiet mit sehr unterschiedlichen Vorgängen. Dazu zählen meist Aufnahme, Konsolidierung (Auswahl, Übergang und Stabilisierung der Information ins Langzeitgedächtnis) Speicherung und letztlich Wiedergabe von Reizen durch das menschliche Gehirn. Es ist „die Fähigkeit, die Vergangenheit im Dienst der Zukunft zu nutzen“ (Josselyn und Tonegawa 2020). Zu Beginn der fachlichen Auseinandersetzung mit dem Thema stand dabei die Forschung anhand beobachtbarer Gedächtnisdefizite im Vordergrund (Squire und Wixted 2011). Heutzutage wird das Gedächtnis bis zur Molekularebene anhand biochemischer Marker und genetischer Varianten untersucht (Ortega-de San Luis und Ryan 2022).

Dass den einzelnen anatomischen Gebieten des Gehirns dabei teils sehr spezifische Aufgaben zugeordnet werden können, wurde schon ab Mitte des 18. Jahrhunderts postuliert (Finger 1994), manchen dieser Regionen (Amygdala, Gyrus Dentatus, Nucleus accumbens) wurden nun weiter in den letzten Jahren auf Zell-Ebene Engramm-Komplexe zugeschrieben, also bestimmte Zellcluster, die durch bestimmte Reize aktiviert und auch verändert werden und dann eine Verhaltensänderung herbeiführen können, wobei bis heute unklar ist, wie genau diese Information genau biochemisch „geschrieben“ und dann auch wieder abgerufen werden kann (Ortega-de San Luis und Ryan 2022).

Morphologisch gelten die Gedächtnisfunktionen als mit den limbischen Regionen (primär Amygdala, Hippocampus und Gyrus parahippocampalis) und deren Funktionspartnern (vor allem dem Neocortex) verknüpft (Takehara-Nishiuchi 2021). Basierend auf den Ergebnissen einer medialen Temporallappenresektion wurde von Scoville und Milner 1957 bei einem Patienten (Patient H. M.) eine ausgeprägte anterograde Amnesie beschrieben, jedoch entgegen der damaligen Erwartung, keine wesentlichen Zeichen einer Intelligenzminderung oder anderer Ausfallerscheinungen (Scoville und Milner 1957, Squire und Wixted 2011).

Damit nahm die Vorstellung des „umschriebenen Gedächtnisses“ als abgrenzbarer Teil des Gehirns im Bereich der limbischen Regionen seinen Anfang (Squire und Wixted 2011). Ebenfalls bei Patient H. M. wurde beobachtet, dass lange zurückliegende Ereignisse sowie sofort wiederabgefragte Informationen (z.B. kurze Zahlenfolgen) zuverlässig wiedergegeben werden konnten. Daraus wurde geschlossen, dass die beschriebenen anatomischen Regionen, die reseziert worden waren, nicht primär zur Langzeit- oder Kurzzeitspeicherung dienten. Dies waren erste Hinweise auf die heute noch teilweise gebräuchliche Einteilung in Kurzzeitgedächtnis und Langzeitgedächtnis, wenngleich sich in aktuellerer Forschung abzeichnet, dass beide Prozesse je nach erbrachter Leistung stark voneinander abhängig sind (Cotton und Ricker 2022). Weiter zeigte sich an Patient H. M., dass motorisches Lernen über mehrere Tage weiterhin möglich war, während die Durchführung der Übung selbst dem Patienten nicht erinnerlich war (Cohen und Squire 1980).

1.2.2. Kurzzeitgedächtnis und Arbeitsgedächtnis

Das Kurzzeitgedächtnis oder auch Arbeitsgedächtnis bietet Raum für verbale (z.B. Telefonnummern) oder visuell-räumliche (z.B. das Finden einer bekannten Straße) Informationen, auf die direkt zugegriffen werden kann, dafür werden zwei verschiedene Codierungssysteme angewendet, und damit für diese Informationsarten eine Art zentrale Steuerung gebildet (Baddeley 2012). A.D. Baddeley, der Beschreiber dieser Arbeitsweise, gliederte das Kurzzeitgedächtnis in 3 Teile: 2 Speichereinheiten (der viso-spatiale Zeichenblock sowie die phonetische Schleife) für die beiden Informationstypen, sowie die zentrale Exekutive (Baddeley 2012) (Abb. 2).

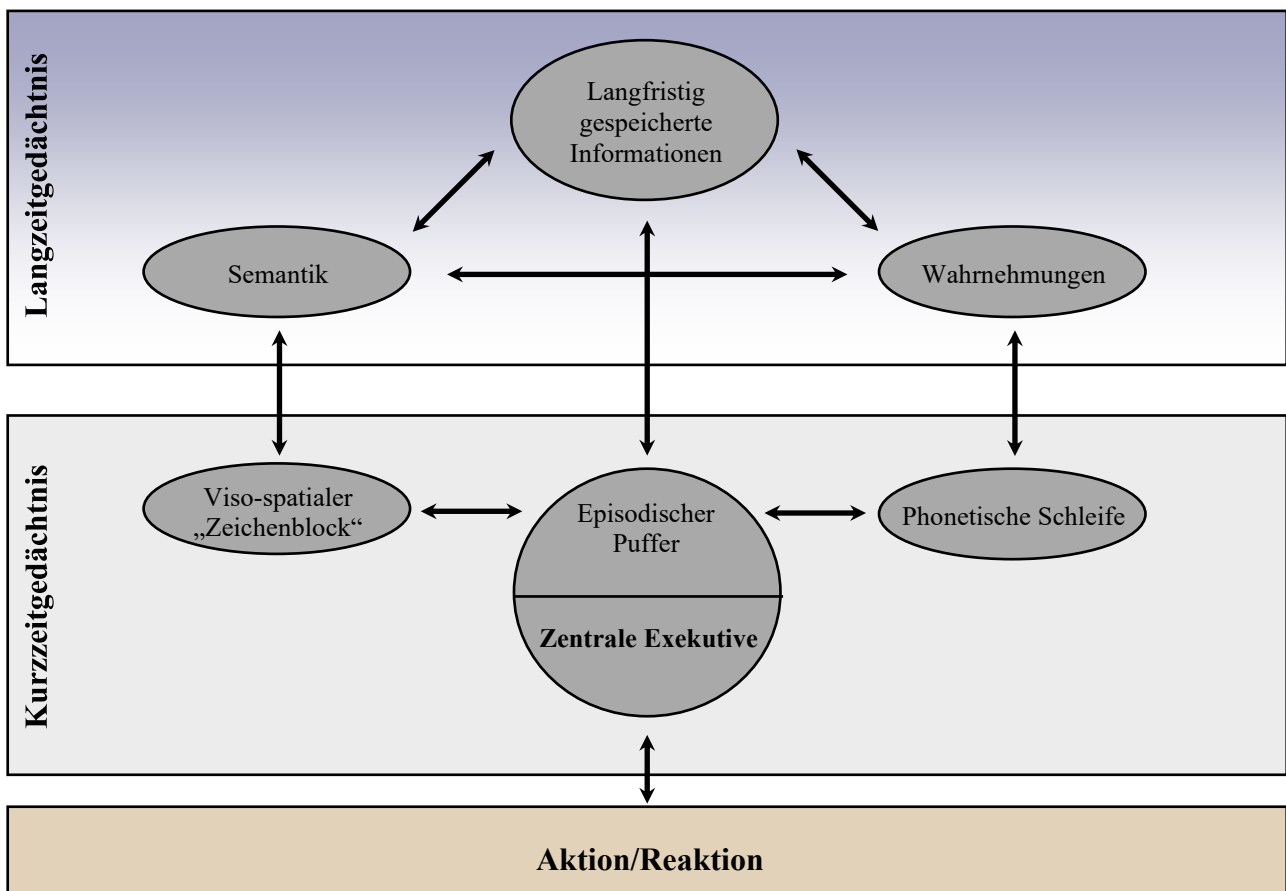


Abb. 2. Zusammenspiel der verschiedenen Unterbereiche des Arbeitsgedächtnisses mit denen des Langzeitgedächtnisses

Oben: Langzeitgedächtnis, bestehend aus den Bereichen semantische Informationen, gespeicherte Wahrnehmungen und Gesamtheit der weiteren langfristig gespeicherten Informationen. Mitte: Im Kurzzeit- oder Arbeitsgedächtnis nimmt die zentrale Exekutive in Kombination mit dem episodischen Puffer die Schlüsselrolle ein, die einzelnen Unterbereiche arbeiten über den episodischen Puffer zusammen. Speziellere Untereinheiten rufen ihrerseits Inhalte aus dem Langzeitgedächtnis ab. Die zentrale Exekutive bildet aus allen Informationen die kognitive Entscheidung, und löst eine adäquate Reaktion aus (unterer Kasten). Verändert nach (Baddeley 2012)

Die Speicherdauer im Kurzzeitgedächtnis liegt bei etwa 30 Sekunden und ist außerdem stark vom Wachheitsgrad und der Aufmerksamkeit einer Person abhängig (Rohkamm 2008, Drummond et al. 2012, Cotton und Ricker 2022, Jawabri und Cascella 2024). Dabei ist das Kurzzeitgedächtnis weit

mehr als ein bloßer Informationsspeicher. Es wird angenommen, dass es bei der Überführung von Informationen ins Langzeitgedächtnis und auch bei der erneuten Bereitstellung dieser Informationen aus dem Langzeitgedächtnis eine zentrale Rolle spielt, weswegen diese Domäne des Gedächtnisses mittlerweile auch oft als „Arbeitsgedächtnis“ bezeichnet wird (Baddeley 2012, Takehara-Nishiuchi 2021, Cotton und Ricker 2022).

Es bestehen außerdem Unterschiede in der Menge der speicherbaren Information, je nachdem, wie die Informationen präsentiert werden und ob während des Lernens Störfaktoren vorliegen, wenngleich die Art der Präsentation der Informationen hierbei deutlich wichtiger ist (Baddeley 1966, Baddeley 2012).

Baddeley bezeichnet den verbalen Teil dabei als „phonetische Schleife“ (*phonological loop: PL*) und den visuell-räumlichen als „visuell-spatialen-Zeichenblock“ (*visuo-spatial sketchpad: VSSP*). Dabei ordnet er dem VSSP alles optische Erfassbare zu, also Formen, Farben, Muster und haptische Eindrücke. Die phonetische Schleife dagegen scheint für alles zuständig zu sein, das mit Sprache und Lauten oder Lautmustern wie auch Geräuschen oder Musik zu tun hat. Dabei scheint die phonetische Schleife eine besonders große Nähe zum Langzeitgedächtnis aufzuweisen, da diese in ihrer Arbeitsweise regulär auch direkt auf lexikalische Inhalte aus dem Langzeitgedächtnis zugreift (Baddeley 2012).

Die „zentrale Exekutive“ in Baddeleys Modell, ist der komplexeste Teil des Arbeits- oder Kurzzeitgedächtnisses, da es nicht nur für die Koordination komplexer parallel auszuführender Aufgaben und die Verwaltung schneller Wechsel verschiedener Aufgaben, sondern auch für die Vorbereitung und Überführung von Informationen in das Langzeitgedächtnis verantwortlich ist. Dabei scheint diese zentrale Exekutive über einen eigenen Speicher zu verfügen, welcher als „episodischer Puffer“ bezeichnet wird. Dieser soll dazu dienen, die Verwaltung der beiden unterschiedlich arbeitenden Kurzzeitgedächtnisuntereinheiten erst möglich zu machen, indem er Informationsblöcke (auch *chunks* genannt) in einer weniger speziellen Speicherform puffern kann. Dadurch werden Weiterverarbeitung und Austausch erleichtert, jedoch ist dieser Zwischenspeicher in seiner Kapazität auch stärker begrenzt (Baddeley 2012). Diese Limitierung wurde von Bouchacourt et. al. 2019 in einer Übersichtsarbeit unter anderem damit begründet, dass verteilt über die verschiedenen Hirnregionen des Kurzzeitgedächtnisses (präfrontaler Cortex, parietaler Cortex, sensorischer Cortex) bei Präsentation neuer Information eine spezifische neuronale Aktivierung dieser Bereiche folgt. Bei Überladung mit noch mehr neuer Information durch Aufspaltung ihrer initial spezifischen Aktivierung verteilt sich die Erregung auf verschiedenere Bereiche, wodurch wieder Spezifität verloren geht (Bouchacourt und Buschman 2019).

1.2.3. Langzeitgedächtnis

Das Langzeitgedächtnis ist der Teil des Gehirns, der der langfristigen Informationsspeicherung dient. Dabei werden hier ebenfalls verschiedene Informationsqualitäten unterschieden.

Das deklarative (explizite) Gedächtnis speichert Fakten (lexikalisch) und beinhaltet dabei auch das episodische Gedächtnis, welches Ereignisse wie beispielsweise eine Hochzeit oder zentrale Ereignisse aus der Kindheit speichert. Die Inhalte des deklarativen Gedächtnisses können bewusst wiedergegeben werden (Squire und Wixted 2011, Jawabri und Cascella 2024). Die Gedächtnisbildung von Ereignissen mit assoziierter starker emotionaler Erregung ist dabei besonders dauerhaft (Roesler et al. 2021).

Das prozedurale (implizite, nichtdeklarative) Gedächtnis ermöglicht weitere Lernmechanismen wie Gewöhnung, klassische Konditionierung sowie Fähigkeiten wie z.B. Fahrradfahren und auch Wiedererkennung oder Wissen „wie etwas gemacht wird“. Dabei sind die hier gespeicherten Informationen oft dem Bewusstsein nicht direkt zugänglich und werden auch oft nicht bewusst aufgenommen oder erlernt (Jawabri und Cascella 2024).

Wie im Arbeitsgedächtnis auch, lassen sich die unterschiedlichen Funktionsbereiche unterschiedlichen Hirnregionen zuordnen. Zum Beispiel zeigte sich bei Patienten mit isolierten Schäden des limbischen Systems, die in einem späteren Lebensabschnitt auftraten (z.B. durch eine Gehirnoperation) ein erstaunlich intaktes Langzeitgedächtnis für Ereignisse, die deutlich vor der Operation lagen (Squire et al. 2010).

Daher kann das Langzeitgedächtnis also anatomisch nicht allein dem limbischen System zugeordnet werden. In einer fMRT-Untersuchung aus 2019 wurden Leistungen des Langzeitgedächtnisses mehr der linken Hirnhälfte im frontalen, parietalen und temporalen Kortex und teilweise auch dem Occipitallappen zugeordnet (Nie et al. 2019). Kim entwickelte 2019 in einer Metaanalyse anhand vorheriger fMRT-Studien zu Funktionsbereichen für explizites und implizites Gedächtnis ein integriertes Modell, das die beiden Subtypen in einem Netzwerk aus frontalen, parietalen und temporalen Arealen verortete, welches damit ebenfalls über das limbische System hinausging (Kim 2019). Hippocampus und Amygdala nehmen dabei für die Konsolidierung und Wiederabruf der Erinnerungen, besonders für das episodische Gedächtnis eine zentrale Stellung ein (Roesler et al. 2021). Jawabri und Cascella ordneten das explizite Gedächtnis (also episodische und semantische Inhalte) dabei dem Hippocampus, parahippocampalen Regionen und dem Neokortex zu. Der posteriore Hippocampus verarbeitet vorwiegend räumliche-zeitliche Informationen, während der anteriore Hippocampus emotionale und semantische Inhalte verarbeitet. Zusätzlich spielt der präfrontale Kortex eine wichtige Rolle bei der Auswahl und Regulierung gespeicherter Inhalte (Jawabri und Cascella 2024).

In einer fMRT-Untersuchung des Hippocampus zeigte sich für den anterioren Hippocampus eine vermehrte Aktivierung bei der Speicherung neuer Informationen sowie eine vermehrte Aktivität des posterioren Hippocampus beim Abruf dieser (Fritch et al. 2021). Das implizite Gedächtnis wird anatomisch dabei eher mit Basalganglien, Neocortex, Kleinhirn, Striatum und Amygdala in Verbindung gebracht. Nie et al. fügte außerdem noch die Marginal Division (MrD) des Striatums hinzu. Diese Region verbindet subkortikale und kortikale Regionen und ist bei der Verarbeitung erlernter Fertigkeiten stark beteiligt (Nie et al. 2019).

1.2.4. Neurologische Grundlagen für Gedächtnisfunktionen

Wenn dem Gehirn eine Information präsentiert wird, wird diese zu Beginn im medialen Temporallappen, vornehmlich dem Hippocampus und dessen assoziierten Strukturen codiert und dann zur Verknüpfung mit eventuell vorhandenen Informationen in einer neuronalen Schleife zwischen Hippocampus und kortikalen Regionen weitergegeben (Goto 2022). Werden diese Informationen nun erneut abgerufen oder erneut präsentiert, werden durch diese hippocampal-kortikale Schleife die Abrufmuster und damit die „Erinnerungs-Effizienz“ erhöht, indem Hippocampus und Cortex bessere neuronale Verknüpfungen schaffen und außerdem eine weitere Selektion der Informationen vornehmen. Zyklusweise wird so bei jeder erneuten Befassung mit der Information die Erinnerungsfähigkeit gesteigert und die Informationen gehen auf diesem Wege langsam ins Langzeitgedächtnis über. Dazu sind Erinnerungs- und Wiederholungsereignisse und für die dauerhafte Speicherung auch Veränderungen der neuronalen Genexpression nötig (Roesler et al. 2021).

Konsolidierung bedeutet hierbei vor allem den Prozess der Wissensfestigung und Informationsüberarbeitung zur dauerhaften Speicherung. Dieser Begriff wurde zuerst von Müller & Pilzecker vor über 100 Jahren (Müller et al. 1900) vorgeschlagen und drückte die Vermutung aus, dass Wissen zu Beginn erst einmal sehr „fragil“ gespeichert und erst durch Konsolidierung nach einer bestimmten Zeit gefestigt wird, was bis heute als akzeptierter Fakt der Gedächtnisforschung gilt (Takehara-Nishiuchi 2021).

Die Wichtigkeit des Hippocampus für das erneute Abrufen mancher Erinnerungen nimmt dabei mit der Zeit ab, der Speicherort verlagert sich mehr und mehr in den Neokortex. Bei diesem Transfer nimmt dabei aber auch die Detailfülle der gespeicherten Infos ab (Takehara-Nishiuchi 2021).

Während die Synapsen schon bei der ersten Lernaktivität Veränderungen erfahren, werden diese erst durch die Konsolidierung und damit einhergehende Genexpressionsveränderungen (synaptische Plastizität) dauerhaft gefestigt (Goto 2022). Weiter wurde gezeigt, dass emotionale Erregung zum Zeitpunkt des Lernens die Konsolidierung beschleunigt (Roesler et al. 2021).

Die Festigung der Erinnerung geschieht primär mittels synaptischer Plastizität, unterschiedliche Gehirnbereiche sind dazu in unterschiedlichem Maße befähigt. Die Langzeitpotenzierung, also die Verbesserung der Stärke der Signalübertragung zwischen Neuronen, insbesondere vom glutamatergen Rezeptoren des NMDA-Typs im Hippocampus, gilt als zentrales, gut gesichertes Beispiel hierfür. Hierbei wird unter anderem durch Proteinphosphorylierung der beteiligten Transmitterkanäle und Ausbau sowie Neuformung der beteiligten Dendritendornen die Leitfähigkeit langfristig verbessert (Goto 2022). Im Schlaf wird durch wiederholtes neuronales Aktivieren der zuvor erlernten neuronalen Muster ebenfalls ein wichtiger Teil der Konsolidierung fortgeführt, welcher sich vom Prozess im wachen Zustand unterscheidet (Brodt et al. 2023).

Wie Kims Arbeit aus 2019 nahelegte, überlappen bei Prozessen der expliziten und impliziten Gedächtnisleistungen anatomisch oft dieselben neuronalen Netzwerke, statt wie anfangs vermutet schematischen Konzepten mit strenger Trennung nach den beiden Subsystemen zu folgen (Kim 2019). Die hier erwähnten, neueren Studien spiegeln dies ebenfalls wider, indem sie einen größeren Fokus auf den eigentlichen Gedächtnisprozess, seinen Ablauf und genaue Funktion legen, statt eine präzise Zuordnung zu den Subsystemen vorzunehmen.

1.2.5. Genetik der Gedächtnisleistungen und der Intelligenz

Die Gedächtnisleistung eines Menschen bestimmt zu einem erheblichen Anteil seine Gesamtintelligenz, da ohne Erinnerungs- und Lernvermögen keine intelligenten Aktionen möglich wären, wenn z.B. stets mit dem Wissensstand eines Neugeborenen an Problemlösungen herangegangen würde.

Intelligenz ihrerseits gilt als stark genetisch determiniert, der Erblichkeitskoeffizient (das Verhältnis von genetischer zu phänotypischer Variation) liegt zwischen 0,4 und 0,8, wobei die Erblichkeit je nach sozioökonomischem Status und anderen Kofaktoren variabel ausgeprägt und eine Trennung der beitragenden Einzelfaktoren schwierig ist (Plomin und Deary 2015). Dabei ist vor allem der Generalfaktor der Intelligenz, der Faktor „g“, von Bedeutung, welcher vor etwa einem Jahrhundert von Spearman postuliert wurde. Nach aktuellem Forschungsstand bestimmt der g-Faktor zu etwa 58% die Intelligenz und seine Ausprägungsstärke steigert sich vom Jugendalter an von etwa 30% auf 60% (Vinkhuyzen et al. 2012, Plomin und Deary 2015, Deary et al. 2022).

Eine große Übersichtsarbeit von Nisbett et al. (2012) fasste zahlreiche neue Befunde und theoretische Entwicklungen zur Intelligenzforschung zusammen. Dabei wurde gezeigt, dass sich die Erblichkeit der Intelligenz je nach sozioökonomischem Status verändert: In privilegierteren Schichten dominiert der genetische Einfluss, während in ärmeren Familien vor allem Umweltfaktoren entscheidend sind. Trotz hoher Erblichkeit konnten bisher kaum spezifische Gene identifiziert werden, die einen substantziellen Beitrag zur Intelligenzunterschiedlichkeit liefern. Interventionen wie Schulbildung

und Frühförderprogramme erwiesen sich als effektiv, um kognitive Fähigkeiten und schulischen Erfolg zu steigern, auch wenn sich IQ-Gewinne langfristig oft nicht halten. Zudem beleuchtet die Arbeit den Unterschied zwischen fluider (gF) und kristallisierter Intelligenz (gC), wobei gF mit dem präfrontalen Kortex assoziiert ist und stärker im Alter abnimmt. Schließlich betonen die Autoren die Bedeutung von Selbstregulation und Umwelteinflüssen wie Stress für die Entwicklung kognitiver Fähigkeiten und zeigen, dass genetische und soziale Faktoren dynamisch zusammenwirken (Nisbett et al. 2012).

1.2.6. Assoziationsstudien zur Gedächtnisfunktion

Aufgrund der starken genetischen Beteiligung an der Ausprägung von Intelligenz und der jedoch hohen Komplexität und Heterogenität dieses Phänotyps sind aussagekräftige genetische Analysen auf große Stichproben angewiesen.

So konnte in einer großen Assoziationsstudie unter Einbezug von mehr als 250.000 Probanden 205 Genloci genomweit mit dem Generalfaktor der Intelligenz „g“ assoziiert werden. Davon lagen 146 in Exonbereichen, die für im Gehirn befindliche Proteine mit Bezug im Striatum und Hippocampus kodieren (Savage et al. 2018). In einer weiteren genomweiten Assoziationsanalyse an 300.486 Probanden aus der UK Biobank wurden 148 Loci mit Assoziation zu Kategorien des „fluid“ Tests (Ein Test für verbal numerisches Denken) welcher eine starke Assoziation zu allgemeiner kognitiver Funktion hat aufgedeckt. Die assoziierten SNPs lagen in Genbereichen für neuronale Entwicklung und Neurozellfunktion mit Expression in allen Bereichen des Gehirns, zeigen jedoch die stärksten Assoziationen im Cortex, Frontalhirn und Cerebellum (Davies et al. 2018).

In einer genomweiten Assoziationsanalyse an 34.241 Fällen (Schizophrenie und Bipolare Störung) sowie 45.604 Kontrollen zeigten sich anhand Daten aus der UK Biobank sowie des Psychiatric Genomics Consortiums genetische Überlappungen zwischen Schizophrenie, Bipolarer Störung sowie der Allgemeinintelligenz. Smeland et al. fanden 75 genetische Loci mit gleichzeitiger Assoziation zu Schizophrenie und Intelligenzleistung. Die Risikoallele für Schizophrenie waren dabei auch meist mit schlechterer kognitiver Leistung assoziiert, während die für Bipolare Störung eher mit besseren Leistungen assoziiert waren. In der Gen-Set Analyse zeigten die mit Schizophrenie assoziierten Loci Beteiligungen an der neuronalen Entwicklung, synaptischer Integrität und Neurotransmission (Smeland et al. 2020).

Eine weitere genomweite Assoziationsstudie an 3.037.499 Probanden mit europäischer Abstammung wurde nach Assoziation zwischen SNPs und Bildungsstand (gemessen an Dauer der Schulbildung) gesucht und 3.952 unabhängig assoziierte SNPs identifiziert. Die stärksten SNPs korrelierten dabei mit ca. 1.4 Wochen längerer Schulbildung (Okbay et al. 2022).

In einer Studie an 3.034 an Schizophrenie erkrankten Personen wurde ein polygener Risikoscore (PRS) mit kognitiven Phänotypen der Schizophrenie verglichen, dabei zeigte sich eine Assoziation zwischen dem PRS für Kognition und Schizophrenie, jedoch keine Assoziation zwischen der kognitiven Leistung der Erkrankten und dem PRS für Schizophrenie selbst. Dies bedeutet, dass die kognitive Leistung bei Schizophrenie stärker mit dem PRS für Kognition als mit dem PRS für neuropsychiatrische Erkrankungen korreliert. Die Autoren schlossen daraus, dass die genetischen Faktoren, die mit verminderte kognitiver Leistung bei Schizophrenie korrelieren eher unabhängig von Diagnose und Behandlung sind, auch wenn sie häufiger bei an Schizophrenie erkrankten zu finden sind (Richards et al. 2020).

Neben den Studien zum Generalfaktor der Intelligenz, die durch den Zusammenschluss in Konsortien mit großen Stichproben zustande kamen, gibt es Reihe kleinerer Studien, die sich mit spezifischeren kognitiven Phänotypen, wie dem verbalen oder dem episodischen Gedächtnis beschäftigen.

1.2.6.1. Verbales Gedächtnis

Eine Analyse genomweiter Marker (GWAS) an amerikanischen und schweizerischen Probanden auf der Suche nach Genvariationen mit Assoziation zur Gedächtnisfunktion fand sich ein Genlocus, der das *Kidney and brain expressed protein (KIBRA)*-Gen enthielt, mit signifikanter Assoziation zu verbalem Lernen. Weiter zeigte sich in Genexpressionsuntersuchungen, dass *KIBRA* in gedächtnisassoziierten Regionen exprimiert wird, sowie eine signifikante allelabhängige fMRT-Testung im Bereich des Hippocampus, was eine Rolle in der Funktion des menschlichen Gedächtnisses nahelegte (Papassotiropoulos et al. 2006). In einer Literaturübersicht und Diskussion von Schneider et al. wurden diese Ergebnisse weiter bestätigt und mit anderen Studien verglichen. Er beurteilte *KIBRA* dabei als neuen „Schlüsselspieler“ im Feld der Forschung zu Genetik und Kognition/Gedächtnis (Schneider et al. 2010). An 1073 schweizerische Probanden und einer zweiten Kohorte aus 524 serbischen Probanden fand sich ein Genlocus (*Beta Catenin Like Protein, CTNNBL1*) mit signifikanter Assoziation zur Leistung im Bereich des verbalen Gedächtnisses. Genexpressionsuntersuchungen zeigten genotypabhängige Abweichungen der Konzentration von *CTNNBL1* im menschlichen Cortex. Erweiterte fMRT-Untersuchungen wiesen zusätzlich *CTNNBL1*-genotypabhängige Unterschiede in der Aktivierung gedächtnisrelevanter Gehirnregionen nach. Daraus wurde gefolgert, dass *CTNNBL1* eine Rolle für die menschliche Gedächtnisleistung spielen muss (Papassotiropoulos et al. 2013).

Weiter fanden Barman et al. in einer GWAS eine positive Assoziation zur Leistung im verbalen Lernen (Memory-Test) sowie dem logischen Gedächtnis im WMS für den SNP rs8027411 auf Gen *Ras protein specific guanine nucleotide releasing factor 1 (RASGRF1)*. *RASGRF1* war zuvor bei der

Maus mit Gedächtnisfunktion und Störungen der Okularfunktion in Verbindung gebracht worden, beim Menschen bislang nur mit dem Risiko für Myopie. Der Guanin-Nukleotid-Austauschfaktor *RASGRF1* ist ein wichtiger Regulator intrazellulärer Signale und neuronaler Plastizität (Barman et al. 2014). In einer Metaanalyse zu Unterschieden der Gedächtnisleistung zwischen Frauen und Männern zeigte sich, dass die weiblichen den männlichen Probanden konstant in den Testbereichen „phonemische Fluidität“, „verbale Wiedergabe“ und „verbale Erkennung“ überlegen waren. Zwar waren die Unterschiede klein, jedoch waren die Ergebnisse über viele Studien und Jahre konsistent (Hirnstein et al. 2023).

In einer Fall-Kontroll-Studie an 162 älteren Menschen ohne Demenz wurde der Einfluss von genetischen Prädiktoren auf den Erfolg eines Gedächtnistrainings für das Episodisch verbale Gedächtnis (*episodic verbal memory*: EVM) im Alter untersucht. Es zeigte sich, dass das Gedächtnistraining Verbesserungen verschiedener kognitiver Funktionen erwirken konnte, wobei *PICALM/SERPINA3* (*Phosphatidylinositol-Binding Clathrin Assembly Protein/ Serpin family A member 3*), *PICALM/NRG1* mit verbessertem sofortigem verbalem Gedächtnis und *NRG1/BDNF* (*Brain Derived Neurotrophic Factor*) mit verbessertem verzögertem verbalem Gedächtnis assoziiert waren (Montejo Carrasco et al. 2022).

1.2.6.2. Arbeitsgedächtnis und episodisches Gedächtnis

In einer GWAS von Schroder et al. (2014) wurden an 1318 deutschen Probanden im Alter >60 Jahren Assoziationen zu episodischem Gedächtnis und Arbeitsgedächtnis gesucht. Es fanden sich neue SNPs mit Assoziation zur Gedächtnisleistung, insbesondere auch ein SNP (rs9882688) in einer vermutlich regulatorischen Position einer micro-RNA (hsa-mir-138-5p). Außerdem fand sich ein weiterer mit der Gedächtnisleistung assoziierter SNP in der 3' untranslatierten Region von *DCP1B* (*Decapping MRNA 1B*), einem Gen, das für einen Teil des mRNA Entkappungskomplexes im Menschen kodiert. In folgenden *in vitro* Luciferaseassays wurde gezeigt, dass dieser Komplex, wie erwartet, mit hsa-mir-138-5p interagiert. Zuletzt wurde *post mortem* nachgewiesen, dass hsa-mir-138-5p sowie *DCP1B* jeweils zugleich im frontalen Cortex und Hippocampus exprimiert wurden, was eine Rolle von miRNA-138 als Regulator der Gedächtnisleistung nahelegt (Schroder et al. 2014).

In einer GWAS an 1699 Probanden zeigte sich ein signifikanter und replizierbarer Zusammenhang zwischen SNP rs10930201 auf dem Gen *SCN1A* (*Sodium Voltage-Gated Channel Alpha Subunit 1*) und Leistungen im Kurzzeitgedächtnis für die sofortige Wiedergabe von Wortlisten. *SCN1A* codiert für die alpha-Untereinheit des Typ1 Natriumkanals (Papassotiropoulos et al. 2011). Eine genomweite Kopplungsstudie an 467 Personen aus 18 Familien mit Nachwuchs mit überdurchschnittlichen episodischen Gedächtnisleistungen, sowie in der Folge 4006 nicht dementen Individuen als Nachuntersuchung, ergab nach Metaanalyse 2 signifikant assoziierte SNPs (rs9321334 und

rs6902875) (Barral et al. 2014). Die ebenfalls durchgeführte Haplotypenanalyse der benachbarten SNPs (rs9321334, rs6902875 und rs4897574) ergab eine signifikante Assoziation des A-A-C Haplotypen mit der Leistung im Bereich episodisches Gedächtnis. Diese Genregion beheimatet das *Monooxygenase Dopamin β -Hydroxylase-Typ 1 (MOXD1)* Gen, welches in vielen kognitiven Prozessen involviert ist. Zusammenfassend schlossen die Autoren, dass es deutliche Hinweise auf Kandidatengene auf 6q24, die einen Zusammenhang zu herausragender Leistung im episodischen Gedächtnis aufweisen (Barral et al. 2014). In einer GWAS an chinesischen Probanden, davon 100 an Schizophrenie erkrankten und bis dahin unbehandelt gebliebenen Personen sowie 140 gesunden Kontrollprobanden, fand sich eine signifikante Assoziation zwischen dem SNP rs1411832 nahe dem Gen *YWHAZP5 (Tyrosine 3-Monooxygenase/Tryptophan 5-Monooxygenase Activation Protein Zeta Pseudogene 5)* auf Chromosom 10 und der eingeschränkten Leistung im Arbeitsgedächtnis bei Schizophrenie-Patienten (Ren et al. 2015).

Eine genomweite Assoziationsanalyse von 2015 mit einer Screeningstichprobe aus 29.076 Schlaganfall- und Demenz-freien Probanden sowie einer Replikationsstichprobe bestehend aus 10.617 Personen europäischer Abstammung, 3811 Afroamerikanern und 1.561 jungen Erwachsenen, ergab, dass der SNP rs4420638 (nahe dem *Apolipoprotein E-Gen, APOE*) signifikant mit verschlechterter Leistung bei der verzögerten Wiedergabe von Wortlisten assoziiert war. Weiter fanden sich zwei SNPs nahe Genen, die für die Immunantwort verantwortlich sind (rs11074779 auf dem Gen *HS3ST4 (Heparan Sulfate-Glucosamine 3-Sulfotransferase 4)* sowie rs6813517 auf dem Gen *SPOCK3 (SPARC (Osteonectin), Cwcv And Kazal Like Domains Proteoglycan 3)*, mit signifikanter Assoziation zu spezifischen Tests. Zusätzlich konnten Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen Gedächtnisrisikoloci und der Genexpression in humanem Hippocampus in Form von cis-Assoziationen zweier in den Ubiquitinstoffwechsel involvierter Gene *WDR48 (WD Repeat Domain 48)* und *CLDN5 (Claudin 5)* identifiziert werden (Debette et al. 2015).

1.2.6.3. Neurodegeneration

In Hinblick auf neurodegenerative Prozesse fand sich in einer GWAS an insgesamt 14781 Probanden eine Assoziation zwischen dem SNP rs7594645-G auf dem Gen *FAST kinase domains 2 (FASTKD2)* welches pro-apoptotisch wirksam ist, und vergrößertem Volumen des Hippocampus, erhöhter Dichte der grauen Substanz sowie niedrigeren Konzentrationen von apoptotisch wirksamen Mediatoren im Liquor. Weiter fand sich ein Zusammenhang zwischen dem *MTOR-Gen (Mechanistic target of rapamycin)* und der Gedächtnisleistung. Es wurde daher geschlossen, dass *FASTKD2* an der Neurodegeneration beteiligt sein könnte und ggfs. für eine therapeutische Intervention zur Behandlung von Gedächtnisdefiziten im Alter ein mögliches Ziel darstellen könnte (Ramanan et al. 2015).

In einer weiteren GWAS wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen 2 SNPs und dem Temporallappenvolumen sowie der Leistung im Mini-Mental-Statustest gefunden. Einer der beiden SNPs (rs10845840) befindet sich auf dem *GRIN2B* (*Glutamate Ionotropic Receptor NMDA Type Subunit 2B*) Gen, welches für die N-Methyl-d-Aspartat (NMDA) Glutamatrezeptor-Untereinheit kodiert. Dieses Protein ist in Lernen, Gedächtnis und den programmierten Zelltod involviert (Stein et al. 2010). In einer Stichprobe aus 1232 mexikanischen Probanden zeigten sich unter anderem signifikante Assoziationen zwischen SNPs auf dem Gen *DISC1* (*Disrupted In Schizophrenia 1 Protein*) und der Dicke der grauen Substanz im Bereich des Parietal-, Frontal- & Temporalhirns (Carless et al. 2011).

In einer Übersichtsarbeit von Nakazawa et. al. aus 2020 wurden die bekannten Mechanismen der NMDA-Rezeptor Unterfunktion bei Schizophrenie zusammengefasst. Es zeigte sich, dass bei transgenen Mäusen eine NMDAR- Unterfunktion in der frühen Postnatalperiode zu Schizophrenie-assoziierten Phänotypen führte. NMDAR- Unterfunktionen spielen eine Schlüsselrolle in der Pathophysiologie der Schizophrenie. Weitere Studien zeigten, dass eine NMDAR- Unterfunktion neben Autismus und der Alzheimer Krankheit auch mit den Verhaltens- und psychologischen Symptomen der Demenz (BPSD: *behavioral and psychological symptoms of dementia*) assoziiert ist (Lin und Lane 2019, Liu et al. 2019). Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass diese NMDAR- Unterfunktion auch bei Veränderungen der NMDAR assoziierten Proteine des NRG/ErbB4 (Erb-B2 Receptor Tyrosine Kinase 4) Signalwegs und weiteren Genen auftraten (Banerjee et al. 2015). Ebenso konnten Umgebungsfaktoren wie oxidativer Stress, Kynureninsäure und Hypoxie dieselbe NMDAR- Unterfunktion in GABA (γ -Aminobuttersäure)-ergen Neuronen der Postnatalperiode hervorrufen. Diese Ergebnisse deuten auf eine zentrale Rolle GABAerger Aberrationen in NMDAR- Unterfunktionen (Nakazawa und Sapkota 2020).

In einer Untersuchung an Mäusen im Morris-Wasser Labyrinth zeigte sich, dass eine Blockierung des NRG1/ErbB4 Signalwegs (welche als Suszeptilitätsgene für Schizophrenie bekannt sind) mit verbesserten Leistungen im räumlichen Gedächtnis und der Erkennung und Merkfähigkeit neuer Objekte korrelierte. Im Gegenversuch zeigte sich bei exogener Zugabe von NRG1 auch eine schlechtere Leistung in diesen beiden Bereichen. Eine isolierte Ablation nur in ErbB4 führte ebenfalls zu einer Verbesserung beim Lernen und Gedächtnisfunktion. Dies zeigte, dass der Aktivitätsgrad des NRG1/ErbB4 Signalwegs eine zentrale Rolle für Lernen und Gedächtnis einnimmt (Tian et al. 2017). Ledonne et al. (2018) untersuchten den Einfluss von Neuregulinen und ErbB Tyrosinkinase auf die mGluR1 (Gruppe 1 metabotropische Glutamatrezeptoren) im Hippocampus. Diese regulieren die mGluR1-LTD (mGluR1 abhängige Langzeitdepression), eine wichtige Form neuronaler Plastizität, die bei Lernen und Gedächtnis gebraucht wird. Eine intrahippocampale *in vivo* Injektion eines ErbB Inhibitors zeigte einen Einfluss auf die Objekterkennung bei Mäusen, ein Test der von hippocampaler

mGluRi-LTD abhängig ist. Diese Ergebnisse zeigten, dass der NRG1/ErbB Signalweg eine Schlüsselrolle auch bei der Regulation mGluRi abhängiger kognitiver Funktionen innehat (Ledonne et al. 2018).

Wiederholte Hinweise auf Zusammenhänge zwischen Genen des Neuregulin-ErbB- Signalwegs und der Schizophrenie sowie der Gedächtnisleistung weisen auf eine wichtige Rolle der beteiligten Gene an den entsprechenden Phänotypen hin.

1.3. Neuregulin 3

1.3.1. Die Neuregulin-Genfamilie

Die Neuregulin-Genfamilie besteht aus 6 verschiedenen Neuregulin-Genen, durchnummeriert von 1-6, die ErbB Rezeptor Tyrosinkinasen stimulieren (Mei und Nave 2014). Jedes dieser Gene transkribiert in viele verschiedene Spleißvarianten, z.B. bei *NRG1* >30 und bei *NRG3* mehr als 15 Stück (Kao et al. 2010).

Der mit Abstand am längsten bekannte und prominenteste Vertreter der Neuregulin-Familie ist *Neuregulin 1 (NRG1)*. Dabei wurde *NRG1* vor allem mit dem Risiko für Schizophrenie in Verbindung gebracht (Stefansson et al. 2002). Außerdem konnte eine Rolle bei der Langzeitpotenzierung im Hippocampus nachgewiesen werden (Kwon et al. 2005). Neureguline sind durch ihre Funktion als Wachstumsfaktoren an der Ausbildung neuronaler Netzwerke beteiligt und beeinflussen zusätzlich die synaptische Plastizität, sodass sie als Kandidaten für Lernen und Gedächtnisprozesse prädestiniert sind. Sie dienen als Liganden für die Rezeptoren der ErbB-Gruppe. Dieser NRG/ErbB-Signalweg ist beteiligt an der neuronalen Entwicklung, Axonummantelung, Neurotransmission und synaptischer Plastizität (Mei und Nave 2014). ErbB-Rezeptoren werden außerdem von vielen weiteren Zellen des Körpers exprimiert und dienen gemeinsam mit den Neuregulinen und weiteren Botenstoffen zur Vermittlung wichtiger Zell-Zell-Kontakte und haben damit Schlüsselpositionen im Zellwachstum und der Entwicklung verschiedener Organsysteme inne (Huang und Mei 2001, Falls 2003, Rimer 2007).

1.3.2. Neuregulin 3

Das *Neuregulin 3*-Gen (*NRG3*) wurde 1997 von Zhang und seiner Arbeitsgruppe zum ersten Mal als Mitglied der Neuregulin-Genfamilie beschrieben. Er charakterisierte die Neuregulin-Familie als wichtige Gruppe zur Regulation verschiedener Zellfunktionen, unter anderem im Gehirn des Menschen (Zhang et al. 1997). *NRG3* kodiert für ein Transmembranprotein mit einer extrazellulären, epidermalen Wachstumsfaktor (EGF)-ähnlichen Domäne. Diese kann an ErbB4-Rezeptor-Tyrosinkinase binden und diese aktivieren (Zhang et al. 1997).

Da NRG3-Proteine im Gegensatz zu NRG1 fast ausschließlich im sich entwickelnden oder adulten Nervensystem als ein Regulator von Zelldifferenzierung und Zelltod oder -überleben vorkommen, liegt die Vermutung nahe, dass NRG3 eine wichtige Rolle in der Entwicklung und der Funktion des menschlichen Gehirns inne hat (Zhang et al. 1997).

Bislang ist für *NRG3* nur wenig über das prä-mRNA-Spleißen, sein Transkriptionsprofil oder seine genauere Funktion im menschlichen Gehirn bekannt. Durch die Entdeckung des hFB-NRG3 (human fetal brain NRG3), einer Unterform des NRG3, welche durch die Verwendung eines alternativen Promotors ausschließlich in der Embryogenese exprimiert zu werden scheint und das Oligodendrozytenüberleben fördert (Carteron et al. 2006), scheint sich die Vermutung über die Funktion des NRG3 in Kombination mit ErbB4 als wichtigem Mediator der neuronalen Entwicklung und Erhaltung der Hirnfunktion ebenfalls zu bestätigen.

Paterson et. al. untersuchten *post mortem* die Verteilung von NRG3-Isoformen (Klasse I-IV) über die gesamte Lebensspanne anhand von Proben von 286 gesunden sowie 103 psychiatrisch erkrankten Probanden. Sie fanden eine Häufung von Klasse I, II und IV während der Gehirnentwicklung, sowie eine spezifische Expression der Isoformen II und III ausschließlich im Gehirn. Diese Ergebnisse unterstreichen die Rolle von NRG3 in der Gehirnentwicklung und der Pathogenese neuropsychiatrischer Erkrankungen (Paterson et al. 2016).

NRG3 wird im menschlichen Gehirn also vor allem während der Entwicklungsphase exprimiert und scheint dabei als chemorepellierendes Signal bei der Musterbildung GABAerger Interneurone in der sich entwickelnden Großhirnrinde zu fungieren (Li et al. 2012). Das Protein wirkt als Ligand, der ErbB4-Rezeptoren aktiviert, welche ihrerseits mit Schizophrenie assoziiert sind. Bestimmte Varianten im *NRG3*-Gen modulieren die Genexpression, insbesondere durch die veränderte Nutzung alternativer erster Exons wie des Exons 1b. Dies könnte die Interaktion mit ErbB4 und damit verbundener molekularer Mechanismen beeinflussen, die bei der Entwicklung psychiatrischer Symptome wie Wahnvorstellungen eine Rolle spielen und damit die Auswirkung plausibel machen (Zeledon et al. 2015).

Weiter konnten verschiedene SNPs in der Promotorregion des *NRG3*-Gens mit der Schwere des Symptoms „Wahnvorstellungen“ und der quantitativen Expression von NRG3 im Gehirn von Schizophrenie-Patienten in Verbindung gebracht werden, wodurch es sehr wahrscheinlich wird, dass bestimmte SNPs im *NRG3*-Gen einen Einfluss auf die Genexpression eines oder mehrerer Isoformen der NRG3-Proteine haben, welche sich auch phänotypisch messbar manifestieren (Kao et al. 2010).

1.3.1. Neuregulin 3 Genstruktur

Das Gen für *NRG3* befindet sich im menschlichen Genom auf dem Chromosom 10q22-q23 ((NCBI 2013). Es kodiert im menschlichen Gehirn für mindestens 15 verschiedene Transkripte, die durch die

Verwendung unterschiedlicher Promotoren oder als Spleißvarianten entstehen. Je nach Transkript enthalten die prä-mRNAs zwischen 7 und 12 Exons. Dabei ist nicht bekannt, wie viele dieser Varianten tatsächlich als aktive Proteine Verwendung finden. Kao et al. teilten daher die Transkripte in 4 Klassen ein (Kao et al. 2010) (Abb. 3).

Transkripte der Klasse I verwenden das Startcodon in Exon 1, alle anderen drei Klassen beginnen mit dem Exon 2 und dem darin liegenden Startcodon. Die Klassen II und III sind dadurch gekennzeichnet, dass ihnen das alternative Exon 3 fehlt, Klasse III zeichnet sich zusätzlich durch ein verlängertes Exon 4 aus, das zu einem Stopcodon im gleichen Exon führt und deren gespleißte mRNAs entweder abgebaut werden oder in einem trunkierten Protein resultieren. In einem entsprechend verkürzten Protein würde die bioaktive EGF-Region fehlen und damit eine Funktion als Ligand unwahrscheinlich machen. Isoformen der Klasse IV enthalten neben Exon 2 als Startexon noch das alternative Exon 3. Die Klassifizierung ist nicht allumfassend, weitere alternative Exons (Exon 3a), die in Kombination mit allen Charakteristika der Klassen I-IV vorkommen können, wurden keiner Klasse zugeordnet (Kao et al. 2010).

Im menschlichen Körper wird das *NRG3*-Gen in den meisten Regionen des Gehirns mit Ausnahme des Corpus callosum hoch exprimiert. Es wird ebenfalls im Hoden niedrig exprimiert, in weiteren Organen wurde keine Exprimierung nachgewiesen. (Zhang et al. 1997, HPR-Database 2025).

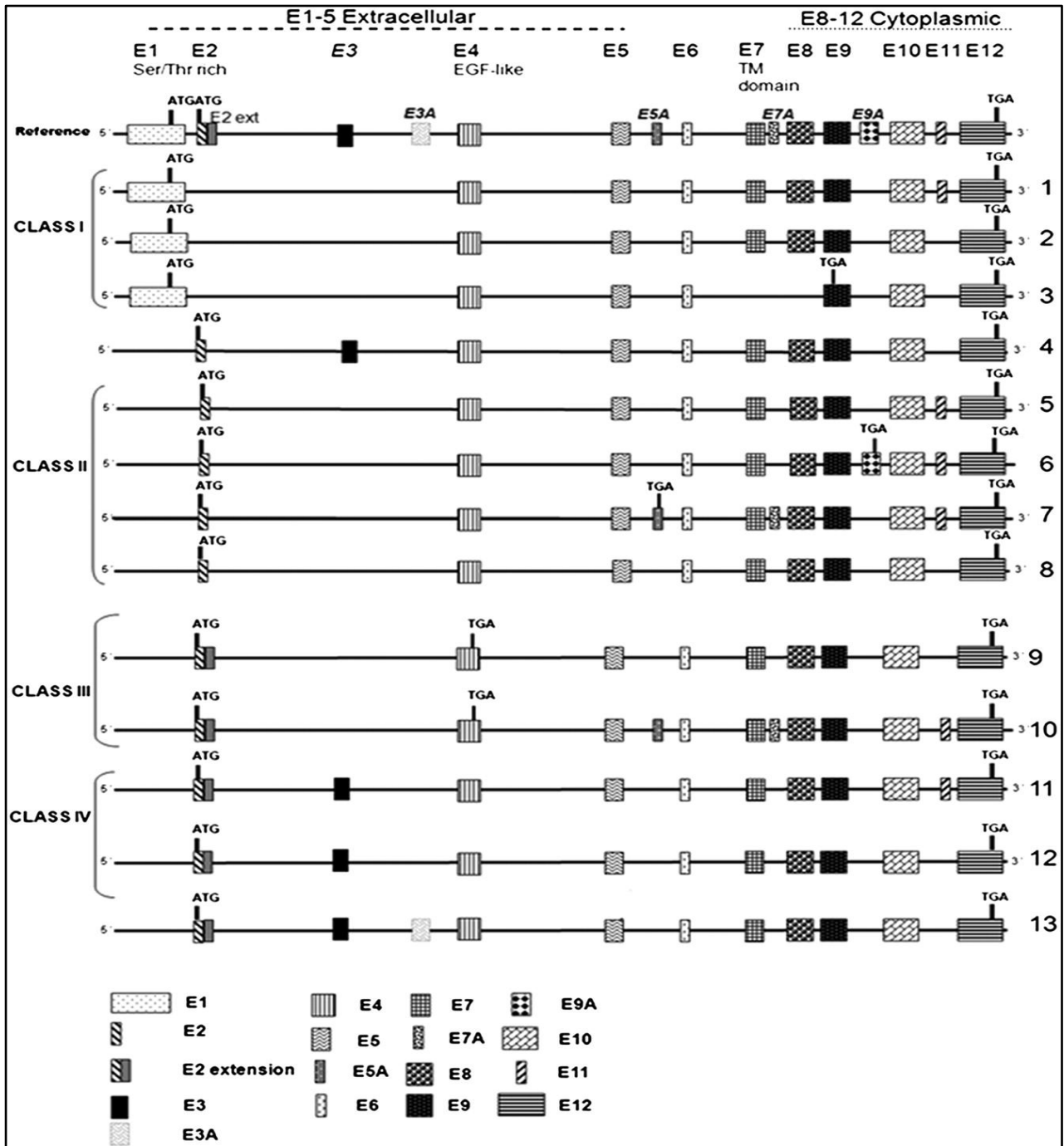


Abb. 3. Übersicht über die 15 Transkripte des *NRG3*-Gens, Abbildung aus (Kao et al. 2010)

1.3.2. Neuregulin 3 und Schizophrenie

Seit vielen Jahren wird der Genlocus 10q22-23, auf dem sich das *NRG3*-Gen befindet, in Zusammenhang mit der Schizophrenie diskutiert und erhält durch zahlreiche Assoziationsstudien als Suszeptibilitätslocus Bestätigung. So untersuchten Benzel et al. Variationen in *NRG*- und *ERBB*-

assoziierten Genen an 396 Probanden und 1342 bereits vorab konservierten Blutproben als Kontrollen aus einer Britischen Population auf Zusammenhänge zur Schizophrenie. Dabei wurden insgesamt 8 Gene und 365 SNPs getestet. Es zeigte sich, dass 42 der getesteten SNPs signifikant mit Schizophrenie assoziiert waren. Diese fanden sich in den Genen für *ERBB4* und *NRG1*. Jedoch fanden sich auch neue Assoziationen auf Genen für *NRG2*, *EGFR* (*epidermal growth factor receptor*) und *NRG3*. Daraus schlossen die Autoren, dass das Risiko für Schizophrenie womöglich durch eine Interaktion der Neuregulin-Genfamilie sowie der assoziierten Rezeptorgene vermittelt wird, anstatt primär durch *NRG1* allein (Benzel et al. 2007).

Wang et al. untersuchten den möglichen Zusammenhang zwischen *NRG3* und Schizophrenie an 1345 chinesischen Probanden. Dabei wurden 9 SNPs von Intron1 bis Exon 9 des *NRG3*-Gens untersucht. Zwei SNPs (rs1937970 und rs677221) sowie der aus diesen SNPs gebildete GC Haplotyp zeigten dabei eine signifikante Assoziation mit Schizophrenie. Daraus folgerten sie eine Rolle von *NRG3* als Suszeptibilitätsgen für Schizophrenie (Wang et al. 2008).

In einer weiteren Assoziationsstudie an einer deutschen Stichprobe von 512 Schizophrenie-Patienten und 1320 Kontrollpersonen analysierte Gruber (2014) insgesamt 20 SNPs des *NRG3*-Gens. Dabei zeigten sich die beiden am deutlichsten assoziierten SNPs rs2622807 und rs635481 in einer erweiterten Stichprobe der Arbeitsgruppe ebenfalls in signifikantem Zusammenhang mit dem Fall-Kontroll-Status, was die Rolle von *NRG3* als Suszeptibilitätsgen für Schizophrenie weiter stützt (Gruber 2014). In einer Assoziationsstudie von Chen et al. (2009) an 1515 Ashkenazi-jüdischen Probanden zeigte sich bei einer Untersuchung von 1414 über die Genregion 10q22-q23 verteilten SNPs ein signifikanter Zusammenhang mit dem klinischen Merkmal Wahn und 3 SNPs (rs10883866, rs10748842 und rs6584400) in Intron 1 des *NRG3*-Gens (Chen et al. 2009).

Ähnliche Ergebnisse lieferte eine Folgeuntersuchung von Zeledon et al. (2015) an 47 Ashkenazi-jüdischen Patienten, bei der ein signifikanter Zusammenhang zwischen mehreren SNPs und einem stark von Wahnvorstellungen geprägten Subtyp der Schizophrenie festgestellt werden konnte. Dabei fand sich für die Risikovarianten von 2 SNPs (rs10883866 und rs60827755) ein störender Einfluss auf die Verteilung der *NRG3*-Isoformen im Gehirn, welcher mit der Symptomschwere verbunden war (Zeledon et al. 2015).

In einer Assoziationsanalyse von Kao et al. (2010) wurden die SNPs (rs10883866, rs10748842 und rs6584400) aus der Voruntersuchung von Chen et al. aus 2009 in einem familienbasierten Ansatz mit 356 Familien mit mindestens einem an Schizophrenie erkrankten Nachwuchs, sowie in einer Fall-Kontrollstudie mit 445 Patienten und 488 Kontrollen erneut untersucht. Es zeigte sich eine positive Assoziation mit dem Risiko für Schizophrenie. Weiter konnte nachgewiesen werden, dass durch komplexe Spleißprozesse das *NRG3*-Gen zur Herstellung 15 unterschiedlicher Protein-Isoformen führt. Eine *post mortem* RNA-Expressionsanalyse dieser Isoformen an 400 Probanden ergab, dass

die NRG3-Expression entwicklungsabhängig reguliert wird, sowie bei Schizophrenie pathologisch erhöht ist. Kao et al. konnten weiter nachweisen, dass rs10748842 in einem ultrakonservierten DNA-Element liegt. Dieses nimmt starken Einfluss auf die NRG3-Expression und die gewebespezifische Verteilung der Isoformen (Kao et al. 2010).

In einer weiteren Studie an 435 koreanischen Patienten sowie 393 unverwandten Kontrollprobanden wurden 6 SNPs (rs6584400, rs1080293, rs1764072, rs1937970, rs677221 und rs12416489) aus intronischen Regionen des *NRG3*-Gens auf Assoziation zur Schizophrenie und Abweichungen bei Augenfolgebewegungen (Saccaden) untersucht. Es konnten jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen der Fallgruppe und der Kontrollgruppe festgestellt werden (Pasaje et al. 2011).

Auch Zhang et al. konnten in einer Untersuchung an 488 Patienten und 506 Kontrollen aus Nordwestchina keine signifikante Assoziation zwischen 13 bekannten SNPs des *NRG3*-Gens und der Schizophrenie finden (Zhang et al. 2013).

1.3.3. Neuregulin 3 und kognitive Leistung

Aufgrund seiner Rolle als neuraler Zell-Zell-Mediator und neuroprotektiver Stoff (Carteron et al. 2006) wird eine Verbindung von Neuregulin 3 mit kognitiven Leistungen bei Gesunden und bei an Schizophrenie Erkrankten angenommen. Bei Letzteren auch deshalb, da kognitive Einschränkungen als Symptom und ebenso wie veränderte NRG3-Spiegel bei der Erkrankung messbar sind (Kao et al. 2010).

In einer Studie von Morar et al. wurden 411 an Schizophrenie erkrankte und 223 gesunde Kontrollprobanden betrachtet. Die Patienten wurden nach vorliegenden kognitiven Defiziten in zwei Gruppen unterteilt, eine mit allgemein eingeschränkten kognitiven Fähigkeiten und eine mit normalen kognitiven Leistungen. Es zeigte sich dabei, dass sich an Schizophrenie erkrankte Patienten mit überwiegender Positivsymptomatik vor allem in der Gruppe ohne Einschränkungen fanden und die mit dominanter Negativsymptomatik vor allem in der anderen präsent waren (Morar et al. 2011).

In der gleichen Studie zeigten weiter für 2 SNPs (rs10883866 und rs6584400) auf *NRG3* die minoren Allele eine Häufung bei besseren Leistungen im CPT-DS-Test (*degraded-stimulus continuous performance task*) für an Schizophrenie erkrankte, und bei schlechteren Leistungen für Gesunde. Da dieser Test als unabhängig von Schizophrenie, Medikation und Ethnizität gilt, verleiht dieses Resultat der Bedeutung von NRG3 für kognitive Leistung Gewicht (Morar et al. 2011).

In einer genomweiten Assoziationsanalyse an 1789 an Schizophrenie erkrankten Patienten mit europäischen oder lateinamerikanischen Wurzeln, die gleichzeitig Zusammenhänge zwischen 11 Endophänotypen wie Gedächtnisleistung und Arbeitsgedächtnis zu SNPs untersuchte (Kombinierter Studienansatz), konnten 10 signifikante Assoziationen identifiziert werden, darunter mehrere im *NRG3*-Gen (für „Abstraktion und Mentale Flexibilität“, der markanteste SNP war rs11200733) sowie

im HCN1-Gen, das Kaliumkanäle kodiert und an neuronalen Signalprozessen beteiligt ist (Greenwood et al. 2019).

In einer Assoziationsanalyse an 358 an Schizophrenie erkrankten Patienten und 111 an einer Bipolaren Störung leidenden Patienten wurde untersucht, ob die zuvor publizierten Zusammenhänge zwischen SNPs auf *NRG3* und der Aufmerksamkeitsleistung reproduzierbar waren und auch auf bipolare Störungen zutrafen. Es fand sich eine signifikante Assoziation zwischen rs6584400 und Unterschieden in der Aufmerksamkeitsleistung, gemessen mit dem Trail Making Test (TMT), für Patienten mit Schizophrenie und Bipolarer Störung gleichermaßen. Daraus wurde geschlossen, dass rs6584400 aufgrund seiner Assoziation mit Positivsymptomen sowie der Aufmerksamkeitsleistung die Rolle von *NRG3* als Einflussfaktor für kognitive Defizite bei Schizophrenie und Bipolarer Störung festige (Meier et al. 2013).

In einer Untersuchung an 257 SNPs auf *NRG3* an 806 Alzheimer Demenzpatienten sowie 782 Kontrollprobanden auf Assoziation zu Alzheimerdemenz fanden sich signifikante Zusammenhänge für Erkrankungsrisiko (8 SNPs) und Erkrankungszeitpunkt (33 SNPs). Die Haplotypanalyse zeigte, dass der G-C Haplotyp aus rs17685233 und rs17101017 signifikant mit Alzheimer Demenz assoziiert war. Weiter war der A-G Haplotyp aus rs504522 und rs474018 sowie der A-G Haplotyp aus rs504522 und rs2483295 stark mit dem Erkrankungszeitpunkt assoziiert. Damit wurde erstmals in einer Studie ein Zusammenhang zwischen *NRG3* und Alzheimer Demenz nachgewiesen (Wang et al. 2014).

In einer fMRT-Studie an 410 gesunden und 78 Schizophreniepatienten sowie deren 123 gesunden Geschwistern konnten für verschieden *NRG3*-Genotypen Unterschiede in der Physiologie des präfrontalen Cortex während Leistungen des Arbeitsgedächtnisses festgestellt werden. Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen rs10748842 und einer unvorhergesehenen Erhöhung der ventrolateralen Aktivierung des präfrontalen Cortex bei Trägern des C-Allels, welches als Niedrigrisiko-Allel bekannt ist. Weiter zeigte sich eine genabhängige Aktivierung im dorsolateralen präfrontalen Cortex mit Hypoaktivierung bei Schizophrenie. Es fanden sich keine Leistungsunterschiede in den durchgeführten Tests als Erklärung für die Abweichungen. Weiter passten die auffälligen Regionen nicht zu den bisher bekannten Bereichen präfrontaler Ineffizienz bei genetischem Schizophrenierisiko, sodass vermutlich andere neurobiologische Mechanismen involviert sind (Tost et al. 2014).

An einer Assoziationsstudie an 1112 an Schizophrenie erkrankten und 423 Kontrollprobanden wurde der SNP rs10748842 auf *NRG3* auch anhand des RBANS Fragebogen (Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status) auf einen Einfluss auf kognitive Defizite untersucht. Es fand sich kein Zusammenhang zum Risiko für Schizophrenie jedoch zu kognitiven Defiziten im Bereich der Aufmerksamkeitsleistung (Li et al. 2020).

In der Dissertation von Neuerer (2020) wurde in einer zu der vorliegenden Arbeit überlappenden deutschen Stichprobe der Zusammenhang von 22 SNPs des *NRG3*-Gens mit kognitiven Fähigkeiten, darunter dem Gesamt-IQ, untersucht. Insgesamt zeigten sich für 13 SNPs nominal signifikante Zusammenhänge zu kognitiven Fähigkeiten, wobei der SNP rs2820108 als einziger signifikant mit dem Gesamt-IQ assoziiert war (Neuerer 2020).

1.3.4. Neuregulin 3 und weitere Erkrankungen

In weiteren Studien wurden Zusammenhänge zwischen *NRG3* und den Zellvorgängen in der Brustdrüse vor dem Hintergrund der Krebsentstehung gesucht, wobei herausgefunden wurde, dass eine weitere Unterform von *NRG3* einen Einfluss auf die Entwicklung und Regulation der Epidermis und des Brustgewebes hat (Panchal et al. 2007) und von vielen Krebsarten vermutlich zum Schutz der Zellen vor Zelluntergang exprimiert wird (Revillion et al. 2008).

Weiter fanden van Bon et al. (2011) für bestimmte, extrem seltene Deletionen und Duplikationen auf dem *NRG3*-Gen signifikante Häufungen von Entwicklungsstörungen vor allem in der Sprachbildung, sowie Anomalien der Gesichtsanatomie an 14 Probanden. Seltener fanden sich dabei auch Assoziationen zu cerebellären, kardialen und Brustentwicklungsdefekten (van Bon et al. 2011).

In einer genomweiten Analyse an 129 chinesischen Patienten und 331 ethnisch identischen Kontrollen zeigten sich signifikante Zusammenhänge mit seltenen Kopienanzahlvarianten (*copy number variants*, CNVs) und Morbus Hirschsprung, einer angeborenen Fehlbildung des Nervensystemaufbaus des Enddarms. Es fanden sich insgesamt 9 Deletionen auf *NRG3* sowie 2 *de novo* Duplikationen in der Patientengruppe. Daraus schlossen Tang et al., dass *NRG3* eine Rolle in der Ätiologie des M. Hirschsprung spiele (Tang et al. 2012). Auch Yang et al. konnten an 96 Patienten und 110 Kontrollen einen signifikanten Zusammenhang zwischen *NRG3* und M. Hirschsprung in einer chinesischen Population feststellen (Yang et al. 2013).

NRG3 wird im Gehirn in vielen Isoformen exprimiert. Die resultierenden Proteine wurden mehrfach in Zusammenhang mit der neuronalen Entwicklung und Gehirnfunktion gebracht. Passend dazu, wurden für mehrere Varianten des Gens signifikante Zusammenhänge zur Schizophrenie nachgewiesen. Weiter fanden sich signifikante Zusammenhänge zwischen SNPs auf dem *NRG3*-Gen und kognitiver Leistung. Die Studienlage zu *NRG3* ist aktuell nicht eindeutig, da sich die Ergebnisse, insbesondere als Risikogen für Schizophrenie teilweise widersprechen, wobei die Hinweise auf *NRG3* als Suszeptilitätsgen überwiegen. Auch ist die Assoziation von *NRG3* und kognitiven Domänen in den bisherigen Studien noch uneindeutig, in dieser Arbeit werden daher weitere kognitive Domänen mit der WMS-R auf einen Zusammenhang zu SNPs auf *NRG3* untersucht.

1.4. Fragestellung

In den bisher zu *NRG3* veröffentlichten Studien wurden bereits mehrfach Zusammenhänge zur Schizophrenie identifiziert, es zeigten sich insbesondere Assoziationen zu eher Positivsymptom-dominanten Phänotypen.

Es wurde bereits gezeigt, dass das *NRG3*-Genprodukte durch ihre Beteiligung am ErbB-Signalweg zentralen Einfluss auf die Neuronalentwicklung, Axon- und Dendritenentwicklung und neuronale Plastizität haben können. Dies liefert eine Erklärung für den ebenfalls bereits gezeigten Einfluss auf kognitive Domänen, wie Vigilanz und Gedächtnisleistung. Die Anwesenheit und Aktivität dieser Genprodukte konnte u.a. auch im menschlichen Gehirn nachgewiesen werden, die genaue Auswirkung auf die Gedächtnisleistung ist bislang jedoch noch unklar.

Ziel dieser Arbeit war einerseits den Zusammenhang zwischen Variationen im *NRG3*-Gen und der Schizophrenie zu bestätigen, sowie genauere Aussagen über möglicherweise durch *NRG3* beeinflusste kognitive Domänen zu treffen. Dazu wurden 20 SNPs im *NRG3*-Gen an 347 gesunden Personen und 178 an Schizophrenie leidenden Patienten mittels iPLEX genotypisiert und die Genotyp- bzw. Allelfrequenz zum Fall-Kontroll-Status bzw. zu den Gedächtnisleistungen, gemessen mit der Wechsler-Memory-Skala in ihrer revidierten Version (WMS-R), in Beziehung gesetzt.

2. Methoden

2.1. Studiendurchführung

Die Studie wurde unter Zustimmung der lokalen Ethikkommission der Ludwig-Maximilians Universität München unter Einhaltung der in der Deklaration von Helsinki beschriebenen Richtlinien durchgeführt. Alle Probanden wurden hierzu über die Zielsetzung der Studie und die anonymisierte Verwendung der erhobenen Daten und entnommenen Blutproben aufgeklärt. Die Teilnahme an der Studie erfolgte auf freiwilliger Basis, nachdem ein schriftliches Einverständnis unterzeichnet wurde.

2.2. Studiendesign

In dieser Fall-Kontroll-Assoziationsstudie wurde ein Kollektiv bestehend aus an 178 Schizophrenie leidenden und 347 gesunden Probanden auf eine Assoziation von 20 SNPs mit der Schizophrenie, sowie im Anschluss das gesamte Probandenkollektiv auf eine Assoziation der SNPs auf die Gedächtnisleistung untersucht.

2.3. Studienteilnehmer

2.3.1. Kontrollen

Als Kontrollgruppe diente eine Stichprobe von 347 Probanden deutscher Abstammung, die aus der Münchner Allgemeinbevölkerung per Zufallsauswahl über das Zentralverwaltungsreferat München ausgewählt wurden. Der Altersdurchschnitt der Probanden lag bei ca. 48 Jahren, während sich die Alterspanne der Teilnehmer von 22 bis 74 Jahren erstreckte. Dabei waren 52,7% Frauen und 47,3% Männer.

Zur Teilnahme wurden nur Personen deutscher Abstammung von mindestens 18 Jahren zugelassen, die nicht miteinander verwandt und psychisch gesund waren. Die Aufnahme in die Studie erfolgte dabei in mehreren Stufen: telefonisch wurden potenzielle Teilnehmer nach eigenen psychiatrischen oder hirnorganischen Erkrankungen gefragt, sowie für ihre Verwandten ersten Grades. Wurde hierbei kein Indiz auf eine Erkrankung gefunden, folgte dem Telefonscreening eine ausführliche somatische und psychiatrische Anamnese in schriftlicher Form.

Dabei wurde insbesondere nach neurobiologischen oder psychiatrischen Behandlungen gefragt. Des Weiteren wurde auf eventuelle Vorerkrankungen wie depressive oder manische Episoden, Angst- oder Essstörungen, Drogen- oder Alkoholabusus und -konsum und eventuelle Suizidversuche bei den Teilnehmern oder Verwandten eingegangen.

Fielen alle diese Fragen negativ aus, waren die Eingangskriterien erfüllt und die potenziellen Probanden wurden zu einem umfangreichen klinischen Interview eingeladen. Dabei wurde das

halbstrukturierte klinische Interview (SKID) (Wittchen et al. 1997) zur Exploration bzw. zum Ausschluss möglicher psychopathologischer Diagnosen (Achse I Störungen) und Persönlichkeitsstörungen (Achse II Störungen) nach der DSM-IV Klassifikation der American Psychiatric Association in seiner vierten Revision verwendet (Sass et al. 1996). Psychiatrische Diagnosen bei Verwandten bis dritten Grades wurden mittels der Family History Assessment Module (Rice et al. 1995) geprüft führten bei sicherem Vorhandensein zum Ausschluss.

Ausschlusskriterien waren weiter eine diagnostizierte Persönlichkeitsstörung sowie eine HIV-Erkrankung oder Hepatitis C.

Bei Studienteilnehmern, die über 60 Jahre alt waren, wurde zusätzlich der Mini Mental State Test (M.F. Folstein 1990) durchgeführt, welcher anderweitige kognitive Defizite, beispielsweise aufgrund einer beginnenden Demenz, aufdecken sollte. Ein Ergebnis von weniger als 27 von 30 möglichen Punkten führte zum Ausschluss aus der Studie.

2.3.2. Patienten

Die Gruppe der Patienten bestand aus 178 europäischstämmigen Patienten mit der Diagnose Schizophrenie. Im Mittel waren die Probanden etwa 39 Jahre alt und deckten ein Spektrum von 19 bis 70 Jahren ab. 36,5% der Patienten waren Frauen und 63,5% der Patienten Männer.

Zu Beginn des Erfassungsprozesses wurde anhand einer ausführlichen standardisierten Anamnese der soziale und medizinische Lebenslauf erhoben. Darauf folgte das differenzierte Vorgehen nach dem strukturierten klinischen Interview SKID I (Wittchen et al. 1997). So wurde es möglich, die für die Studien geeigneten Patienten zu erfassen. Dabei wurde besonders darauf geachtet, dass die Diagnose nach den DSM-IV-Richtlinien bestätigt und damit gesichert werden konnte.

Andere psychiatrische Diagnosen, insbesondere Persönlichkeitsstörungen, medikamentöse oder stoffwechselbedingte Veränderungen der Psyche oder der kognitiven Leistungsfähigkeit führten zum Ausschluss. Eine bestehende HIV- oder Hepatitis C-Erkrankung oder eine Anamnese von Alkohol- oder Drogenabusus führte zum ebenfalls zum Ausschluss.

2.4. Test der Gedächtnisleistung

2.4.1. Wechsler Memory Skala in Revision

Die Gedächtnisleistungen der einzelnen Probanden wurden anhand der revidierten Fassung der Wechsler Memory Skala (WMS-R) getestet. Diese deutsche Adaptation (Härting et al. 2000) der englischen Wechsler Memory Scale (Wechsler 1987) bietet für den deutschsprachigen Raum eine gute Möglichkeit zur Gedächtnistestung in einem breiten neuropsychologischen Anwendungsbereich.

Dieser Test besteht aus 14 Segmenten, welche unterschiedliche Gedächtnisfunktionen untersuchen. Diese einzelnen Untertests decken dabei verbale, nichtverbale sowie Kurzzeit- und Langzeitgedächtnisaufgaben ab und bieten außerdem die Möglichkeit, die Ergebnisse der Einzelbereiche getrennt zu bewerten, oder einen Gesamtindex zu erstellen und diesen jeweils mit dem Normkollektiv zu vergleichen.

Im Folgenden sollen die einzelnen Untertests kurz umschrieben werden:

- Information & Orientierung: Fragen zu Person, örtlicher, zeitlicher Orientierung sowie Allgemeinwissen. Ähnlich dem ebenfalls durchgeführten MMST ist dies eine einleitende Prüfung der Durchführbarkeit und Interpretierbarkeit des Tests, um schwere kognitive Einschränkungen oder Verwirrtheit zu Beginn auszuschließen.
- Mentale Kontrolle: Die Wiedergabe von überlernten Zahlen- oder Buchstabenreihen. Schnelles Rückwärtszählen von 20 sowie Alphabetaufsagen und Zählen in 3-er-Schritten.
- Figurales Gedächtnis: Wiedererkennung von zuvor gezeigten Mustern. Dies testet die unmittelbare visuelle Erkennungsleistung.
- Logisches Gedächtnis 1: Nacherzählen einer vorgelesenen Geschichte. Insgesamt werden zwei Geschichten vorgelesen, die danach unmittelbar vom Probanden wiedergegeben werden sollen.
- Visuelle Paarerkenung 1: Strichfiguren-Farben-Paare werden für jeweils drei Sekunden präsentiert. Im Anschluss soll der Proband der nun allein gezeigten Strichfigur eine Farbkarte durch Zeigen zuordnen.
- Verbale Paarerkenung 1: Das verbale Pendant zur visuellen Paarerkenung. 8 Wortpaare werden vorgelesen, bei denen der Proband sich an das jeweils zweite bei erneuter Vorgabe des ersten erinnern soll.
- Visuelle Wiedergabe 1: 4 Karten mit Figuren werden dem Probanden für jeweils 10 Sekunden gezeigt, dieser soll sie danach möglichst genau frei zeichnerisch reproduzieren.
- Zahlenspanne: Dieser Test enthält zwei Aufgabentypen: „Zahlenspanne vorwärts“ und „Zahlenspanne rückwärts“. Bei „Zahlenspanne vorwärts“ werden dem Probanden Zahlenfolgen wachsender Länge vorgelesen, die dieser im unmittelbaren Anschluss dann wiederholen soll. „Zahlenspanne rückwärts“ fordert die Wiedergabe der Zahlenreihen eben in umgekehrter Reihenfolge.
- Visuelle Merkspanne/Blockspanne: Hier handelt es sich ebenfalls um zwei Aufgabentypen: „Blockspanne vorwärts“ und „Blockspanne rückwärts“. Bei „Blockspanne vorwärts“ werden dem Probanden nacheinander bestimmte Zahlen vom Untersucher mit der Hand auf dem Blockspannbrett gezeigt. Der Proband soll nun in gleicher Reihenfolge die Zahlen auf

dem Brett antippen. „Blockspanne rückwärts“ erfordert das Antippen in umgekehrter Reihenfolge.

- Logisches Gedächtnis 2: Hier sollen die beiden Geschichten aus „Logisches Gedächtnis 1“ nach nun ca. 30 Minuten erneut wiedergegeben werden.
- Visuelle Paarerkenung 2: Hierbei soll der Proband nach ebenfalls ca. 30 Minuten ohne erneute Darbietung der Farb-Figuren-Paare erneut die Farbkarte der jeweiligen Figur zuordnen.
- Verbale Paarerkenung 2: Auch die Wortpaare aus „Verbale Paarerkenung 1“ sollen nach 30 Minuten erneut zugeordnet werden.
- Visuelle Wiedergabe 2: Die vom Probanden gezeichneten Figuren aus „Visuelle Wiedergabe 1“ sollen noch einmal so genau wie möglich frei gezeichnet werden.

Die Auswertung des Tests erfolgt gestaffelt. Zunächst werden die einzelnen Untertests bewertet und in gewichtete Rohwerte umgerechnet. Danach erfolgt eine Zusammenfassung in vier normierte Indizes. Dabei setzt sich der Wert für „Verbales Gedächtnis“ aus den Ergebnissen aus „Logisches Gedächtnis 1“ und „Verbale Paarerkenung 1“ zusammen. „Visuelles Gedächtnis“ wird aus „Figurales Gedächtnis“, „Visuelle Paarerkenung 1“ und „Visuelle Wiedergabe 1“ errechnet.

Die Summe aus Verbalem und Visuellem Gedächtnis bildet nun den Wert für „Allgemeines Gedächtnis“. Der Wert für Aufmerksamkeit/Konzentration wird aus den Ergebnissen von "Mentale Kontrolle", „Zahlenspanne“ und „Blockspanne“ errechnet. Zuletzt wird noch der Wert für „Verzögertes Gedächtnis“ erstellt. Dazu werden die Untertests „Logisches Gedächtnis 2“, „Visuelle Paarerkenung 2“, „Verbale Paarerkenung 2“ sowie „Visuelle Wiedergabe 2“ verrechnet.

Die Normierung der Indexwerte ist so ausgelegt, dass 100 einem Mittelwert entspricht, bei einer Standardabweichung von 15. Die Standardisierung der Instruktionen und der Untersuchungsbedingungen garantieren in Verbindung mit den Normtabellen für gesunde klinische Stichproben die Interpretationsobjektivität des Tests.

Die Interrater-Reliabilität gilt bei diesem Test als sehr hoch, womit eine relativ starke untersucherunabhängige Vergleichbarkeit gegeben ist (Sullivan 1996). Die Retest-Reliabilität des Tests liegt je nach Untertest zwischen 0,42 (Visuelle Wiedergabe) und 0,83 (Zahlenspanne). Die Retest-Reliabilität der Einzeltests ist naturgemäß eher niedrig, weshalb die Summenindizes gebildet werden, bei denen die Retest-Reliabilitäten allesamt $> 0,80$ und damit ausreichend hoch liegen. Zum Vergleich mit den Normwerten liegen Normtabellen für sieben Altersgruppen zwischen 15 und 74 Jahren vor (IQ-Werte und Prozentränge) (Härting et al. 2000).

2.5. Laborverfahren

Aufgrund der hohen Qualitätsstandards für die Genotypisierung und der Ausrüstung mit Spezialgeräten wurde die Durchführung der Laborarbeiten von geschultem Fachpersonal durchgeführt.

2.5.1. DNA-Extraktion aus Vollblut

Um die Genotypisierung durchführen zu können, musste genomische DNA bereitgestellt werden. Die DNA-Extraktion wurde nach dem Standardprotokoll des QIAamp DNA Blood Maxi Kit

Material	Hersteller	Verwendungszweck
WB Wasserbad	Memmert, Schwabhausen	Inkubation bei 70 °C der Blut-Puffer-Suspension
Vortex Genie	Scientific Industries, New York, USA	Durchmischung der Blut-Puffer-Suspensionen
Ethanol Rotipuran >99,8% p.a.	Carl Roth, Karlsruhe	Entfernung der Hydrathülle der DNA
Puffer AE	Qiagen, Hilden	Elution der DNA
Puffer AL	Qiagen, Hilden	Zellyse
Puffer AW1	Qiagen, Hilden	Entfernung von Zellrückständen
Puffer AW2	Qiagen, Hilden	Entfernung von Zellrückständen
QIAamp Maxi Spin Columns	Qiagen, Hilden	Bindung der DNA
Qiagen Protease	Qiagen, Hilden	Abbau von Zellproteinen
Rotixa RP Standzentrifuge	Hettich, Tutlingen	Alle Zentrifugationschritte

durchgeführt (Qiagen 2005). Bei diesem System wird unter anderem genutzt, dass Proteine unter hohen Konzentrationen chaotroper Salze denaturieren (in diesem Fall v.a. die Histone) und Enzyme deaktiviert werden (Tab. 1).

Pro Studienteilnehmer wurden ca. 7ml venöses Vollblut in EDTA-Monovetten (Sarstedt, Nümbrecht) bei Raumtemperatur (15-25 °C) äquilibriert, mit 500 µl Qiagen Protease (Qiagen, Hilden) kurz vermischt. Als nächstes wurden 12 ml des Guadiniumhydrochlorid (GHCl)-haltigen Lysepuffers AL (Qiagen, Hilden) hinzugefügt, erneut gründlich auf einem Vortexer (Scientific Industries, New York) für 2 min gemischt und daraufhin für 30 min bei 70 °C inkubiert.

Als nächster Schritt wurden der Probe 10 ml 99,8 %-iger Ethanol (Carl Roth, Karlsruhe) beigefügt und erneut gründlich gemischt, was die Entfernung der Hydrathülle der DNA und damit die Bindung an die Silikagelmembran im nächsten Schritt möglich machte. Die Hälfte dieses Gemischs wurde in eine QIAamp Maxi-Säule (Qiagen, Hilden) übertragen, welche wiederum in einer 50 ml Zentrifugenröhre (Sarstedt, Nümbrecht) platziert und dann bei 3000 rpm für 3 min zentrifugiert wurde (Rotixa RP Standzentrifuge, Hettich, Tutlingen). Das bislang entstandene Filtrat wurde

entfernt, die restliche Probe auf die Säule gegeben und wie zuvor für weitere 3 min bei 3000 rpm zentrifugiert.

Das entstandene Filtrat wurde verworfen und der QIAamp Maxi-Säule zur Waschung in zwei Schritten zuerst 5 ml AW1-Puffer (Qiagen, Hilden) hinzugefügt, dieses Gemisch nun für 1 min mit 5000 rpm zentrifugiert, dann noch 5 ml AW2-Puffer (Qiagen, Hilden) hinzugefügt und alles für 15 min bei 5000 rpm zentrifugiert, wobei der AW1-Puffer vor allem die Proteinreste entfernte, während der AW2-Puffer vor allem eine quantitative Auswaschung der GHCl-Reste bewirkte.

Nun wurde die QIAamp Maxi-Säule in einer sauberen 50 ml Zentrifugenröhre platziert und die alte 50 ml Zentrifugenröhre, welche das restliche Filtrat enthielt, verworfen.

Daraufhin wurde 700 µl Tris-haltiger AE-Puffer (Qiagen, Hilden), ebenfalls der Raumtemperatur angepasst, direkt auf die Membran der QIAamp Maxi-Säule pipettiert und die Säule bei Raumtemperatur für 5 min inkubiert, bevor sie wieder für 2 min bei 5000 rpm zentrifugiert wurde.

Um die noch verbliebene DNA der Säule zu waschen wurden weitere 700 µl AE-Puffer auf die Membran der QIAamp Maxi-Säule pipettiert, diese erneut für 5 min bei Raumtemperatur inkubiert und danach 5 min bei 5000 rpm zentrifugiert.

Die erstellte DNA-Lösung wurde bei -80 °C bis zur Weiterverwendung in 2,0 ml Mikroschraubröhren (Sarstedt, Nümbrecht) gelagert.

2.5.2. Konzentrationseinstellung der DNA

Um die DNA aus dem vorhergehenden Extraktionsprozess weiterverarbeiten zu können, wurde die DNA-Konzentration bestimmt und auf 50 ng/µl genormt. Die Konzentrationsmessung wurde mit Hilfe eines auf PicoGreen basierenden Assays (Invitrogen, Karlsruhe) durchgeführt.

PicoGreen ist ein Fluorophor, das selektiv an doppelsträngige DNA bindet und nach Anregung durch 485 nm Licht wiederum Licht der Wellenlänge 535 nm abgibt. Die emittierte Lichtquantenmenge ist dabei proportional der Menge an vorhandener DNA.

Zur Umrechnung wurde mittels bekannter DNA-Konzentrationen (Human genomic DNA 100 ng/µl, Clontech, Mountain View, USA) eine 8-Punkt Standardkurve (100; 50; 25; 12,5; 6,25; 3,125; 1,5625; 0 ng/µl) erstellt.

Die Pipettierschritte wurden mit dem Roboter (Janus Automated Workstation, Perkin Elmer, Massachusetts, USA) und leitenden Pipettenspitzen (Conductive Tips, Perkin Elmer, Massachusetts, UAS) ausgeführt.

Die Messung wurde auf einer 96 well Platte (Thermo Fast 96 well Plate, ABgene, Hamburg) vorbereitet. Auf der Platte wurden dazu jeweils 50 µl H₂O (destilliert & autoklaviert) pro Vertiefung vorgelegt. In Spalte 1 und 2 wurden in Duplikaten je 5µl DNA-Standard als Verdünnungsreihe pipettiert.

Danach wurde die 1:10 mit H₂O vorverdünnte DNA in Duplikaten mit einem Volumen von je 5 µl auf die Messplatte (schwarze 96 *well* Platte mit flachem Boden, Greiner Bio-one, Frickenhausen) pipettiert. Direkt vor der Messung wurde unter Lichtabschirmung PicoGreen in destilliertem und autoklaviertem Wasser 1:156 vorverdünnt und dann in jede Vertiefung 145 µl des PicoGreen-Gemisches pipettiert. Dies ergab eine Endverdünnung des Farbstoffes von 1:200.

Diese Platte wurde vom Greifarm der Janus Workstation ins Messgerät (Victor 3 Multilabel Counter 1420, Perkin Elmer, Massachusetts, USA) eingebracht.

Dort wurde die Platte für 30s in Doppellellipsen geschüttelt, dann erfolgte die Anregung mit 484 nm Licht sowie die Messung von 535 nm Licht bei jeweils 0,1 s Messdauer pro Vertiefung.

Die Ergebnisse wurden an einen Computer (Optiplex GX620 Pentium 4 HAT, Dell, Frankfurt) übertragen, welcher ein Virtual Basic Makro verwendete, um die Standardkurve zu berechnen. Hiermit wurden auch die benötigten DNA-Mengen zur Konzentrationseinstellung der DNA-Lösung auf 50 ng/µl berechnet. Die berechneten Werte wurden außerdem in eine Excel-Tabelle (Microsoft, Seattle, USA) eingetragen, wo sie vor der tatsächlichen Verdünnung noch einmal auf zu niedrige Ausgangskonzentrationen (< 50 ng/µl) oder zu geringes Ausgangsvolumen kontrolliert wurden.

Die Konzentrationseinstellung auf 50 ng/µl wurde schließlich mit dem Roboter (Janus Automated Workstation, Perkin Elmer, Massachusetts, USA) durchgeführt.

2.5.3. Genotypisierung

Die SNPs der vorliegenden Arbeit wurden mittels iPLEX (Sequenom, San Diego, USA), einer MALDI TOF MS (*matrix assisted laser desorption/ionisation time of flight mass spectrometry*) basierten Methode genotypisiert.

2.5.3.1. Auswahl der SNPs

Um die Chance zu erhöhen, bei der Genotypisierung der SNPs aufschlussreiche und signifikante Informationen zu gewinnen, wurde zuerst eine initiale Recherche zu schon publizierten SNPs in der PubMed Datenbank (NCBI, 2009) durchgeführt. Weiter wurden folgende Kriterien in abnehmender Wichtigkeit zur Selektion der zu untersuchenden SNPs berücksichtigt:

1. Kodierende SNPs, die in einer exonischen Region liegen und zu einer Änderung der Aufeinanderfolge der Aminosäuren führen
2. SNPs mit örtlicher Nähe zu einer Promotorregion
3. SNPs, die zwar in einer exonischen Region liegen, aber keine Änderung der Aminosäure bewirken
4. Untersuchung von Regionen anhand relevanter SNPs in LD-Blöcken (Polymorphismen einer Genzone mit hohem *linkage disequilibrium* (Kopplungsungleichgewicht, LD) zu anderen

SNPs derselben Zone. Mittels Tagger-Methode (de Bakker et al., 2005) wurden SNPs mit einem LD von 1,0 sowie einer minoren Allelfrequenz (MAF) von nicht weniger als 0,25 ausgesucht.

5. Zeigten sich in der Standortanalyse der exonischen und tag-SNPs uneinheitliche Verteilungsmuster auf dem Chromosom, wurden auch intronische SNPs mit einem MAF von nicht weniger als 0,25 in die Untersuchung eingeschlossen, um Lücken zu vermeiden.

2.5.3.2. Entwurf der Genotypisierungsassays

Für die Assays wurde mit der Software Assay Design 3.1 (Sequenom, San Diego, USA) je SNPs (Tab. 2) entsprechende Primer entworfen (Tab. 3).

SNP	Position	Lokalisation	Allele
rs6584471	83783511	Intron	A/G
rs2207768	83802403	Intron	A/G
rs12569561	83865848	Intron	C/T
rs11595793	83950971	Intron	C/G
rs1336290	83955422	Intron	C/T
rs722982	83962540	Intron	C/T
rs2622807	84301584	Intron	C/T
rs635481	84311992	Intron	C/T
rs2881886	84334510	Intron	A/G
rs2820108	84495179	Intron	A/C
rs2065537	84555444	Intron	A/G
rs715687	84571953	Intron	A/G
rs168199	84589026	Intron	G/T
rs561623	84594235	Intron	G/T
rs7088441	84616626	Intron	A/G
rs1576986	84669935	Intron	A/C
rs1923565	84682591	Intron	C/G
rs4474379	84713820	Intron	A/G
rs12763193	84740839	Intron	C/T
rs2295933	84745256	Exon 9	T

Tab. 3. PCR- und Extensionsprimer				
SNP ID	PCR-Primer 1	PCR-Primer 2	Amplifikatlänge	Extensionsprimer
rs722982	ACGTTGGATGAGCTGT AGACCCCTGTTGAG	ACGTTGGATGTACAAG ACAATGCCCTCTTC	116	TTGCCCTCTTCATCT TTC
rs715687	ACGTTGGATGGCTATG TCTGTGTGGGAATC	ACGTTGGATGCAGGGA CTAGGAATATCAGC	98	GGGAGGAGAGGAGA CTGGGAGAAAT
rs7088441	ACGTTGGATGACATGA GAAGATCCTGGGAG	ACGTTGGATGGGTGAA TACACTAGAGTTCC	82	GTTCTGCTCTTGAG A
rs6584471	ACGTTGGATGACTCCT GATGGACATGGATG	ACGTTGGATGCCCAT TGATTATGGCAAGTC	116	GTTATTGAACTTGCA TGATG
rs635481	ACGTTGGATGGGCTTT TATCCTGCCTTTCC	ACGTTGGATGTCTGTA GGAATCACTTGCTC	99	CATCTCCTATTTAGT TACCCA
rs561623	ACGTTGGATGGCCCCA TATTAACAACCCTC	ACGTTGGATGCCAAAT GATTGTTGGCCGTC	100	GGTGGCCGCTTTTAT TTGCAATTC
rs4474379	ACGTTGGATGAGTAAA TACCCAATGGAGGC	ACGTTGGATGTTTATA GCTACCCAGCCTCC	100	CAGCCTCCAAGTTCT AG
rs2881886	ACGTTGGATGGCCTGG CTTATTTCAATTAC	ACGTTGGATGGAAGGG ATTTGTGTCATTT	119	TGGATTGTGTCATT TTGATACC
rs2820108	ACGTTGGATGACTGGA CAGATTGAGTGGAG	ACGTTGGATGAAAACA CTTGTGCATGTGTC	108	TGTGTCATTATAGTA GATATTCTATTA
rs2622807	ACGTTGGATGGCATT AGCAACCAAGAACC	ACGTTGGATGTAAAGA GGGTCTGGGAACTG	104	GTGAACTGCAGTCC ACC
rs2295933	ACGTTGGATGTTCTGA TTTGGCTGTGGGAC	ACGTTGGATGTCAGAA GACTACGAACTGGC	113	GCAACCGAGGACAG TGCAAG
rs2207768	ACGTTGGATGTTCTTA CACATTACTGATGC	ACGTTGGATGTCAATG GAAGCTTGACTTT	97	GAAGCTTGACTTTTT CTCA
rs2065537	ACGTTGGATGGGGTTT TGAAAGGTGAAAAG	ACGTTGGATGGTCTCTT CTGCTTTACCCCT	120	GTAACCTGAGGTAA TATGATG
rs1923565	ACGTTGGATGGTCATT CATCAGGAATAGGG	ACGTTGGATGCTCACT AGCACCTCAAATC	108	CATCCTCCTCCATA TTGT
rs168199	ACGTTGGATGATTGGA GCACAGTGCAGAAG	ACGTTGGATGAGTGAC AAAGGCAAGGTAGG	100	GAAGAAGGCAAGGT AGGTATCCAGAAA
rs1576986	ACGTTGGATGCTGCTT CATGATAAGCAGATG	ACGTTGGATGAAGATT CAACACGCTGGCTG	105	CTGCAGAAAATTTTT AAAAGACAA
rs1336290	ACGTTGGATGCCCCAG AACATGTGAATATG	ACGTTGGATGGCAACC TTAATTCCATCCAC	91	AGCCACAAACTTAA TTCCCTCTT
rs12763193	ACGTTGGATGCCAAGC ACCCTTACTAATCG	ACGTTGGATGGTGGAC AAAAAACCAGCTC	113	CCTCTTGGGCACTGT TATGAC
rs12569561	ACGTTGGATGGTTGGT CTATGTCAGCCTTG	ACGTTGGATGGGGCAT CTGATTTAGTGAGC	119	CCTTGATTGACAGT TTTAGAC
rs11595793	ACGTTGGATGAGGATT GAATTGACTTGAG	ACGTTGGATGGATAAA ACTGAACTTTGCC	110	GAAGTAAGGATTCA GCAGATGTTGTG

2.5.3.3. Polymerase-Kettenreaktion

Zu Beginn wurde mittels konventioneller PCR der DNA-Abschnitt, auf dem sich die betreffenden Marker befanden, vervielfältigt. Vorbereitet wurde sie auf einer 384 *well* Platte mit einem Pipettierroboter (Microlab 4000, Hamilton). Dabei wurden DNA und die Reagenzien aus Tabelle 4 zusammengebracht. Zuletzt erfolgte die Zentrifugation des Gemisches bei 2000 rpm.

Tab. 4. Reagenzien der konventionellen PCR		
Reagenz	Hersteller	Menge
dNTP-Set 25 mM	ABgene, Hamburg	0,100 µl
Genomische DNA (5 ng/µl)	Qiagen, Hilden	2,500 µl
Hotstar Taq Polymerase (5 U/µl)	Qiagen, Hilden	0,100 µl
Hotstar Taq Puffer 25 mM MgCl ₂	Qiagen, Hilden	0,325 µl
PCR-Puffer 10 _x	Qiagen, Hilden	0,625 µl
Primermix 500 nM	Qiagen, Hilden	1,000 µl
Reinstwasser	Purelab ultra, ELGA, Celle	1,850 µl

In insgesamt 45 Zyklen Denaturierung, Annealing und Elongation im Thermocycler (GeneAmp PCR System 9700, Applied Biosystems, Foster City, USA) wurde die PCR durchgeführt. Dabei erfolgte die Denaturierung bei 95 °C für initial 5 Minuten, in den Folgezyklen für 20 Sekunden. Dem folgte die Abkühlung auf 56 °C für 30 s zur Anheftung der Primer an die passenden DNA-Abschnitte. Nun wurde die Temperatur für eine Minute auf 72 °C erhöht, um ideale Bedingungen für die Taq-Polymerase zu schaffen. Nach Abschluss der 45 Zyklen folgte eine letzte Extension bei 72 °C für 3 Minuten.

2.5.3.4. Dephosphorylierung

Als Vorbereitung der iPLEX-Reaktion im nächsten Schritt, wurden die bisher amplifizierte DNA-Abschnitte noch von den überschüssigen Dinukleotidtriphosphaten mittels Dephosphorylierung befreit. Hierzu wurde die *Shrimp Alkaline Phosphatase* (SAP, Sequenom, San Diego, USA) verwendet. Es wurden jeweils 2 µl SAP-Mix (Tab. 5) pro *well* hinzugegeben und das Gemisch bei 37 °C für 20 min inkubiert. Danach erfolgte die Inaktivierung der SAP bei 85 °C. Der Thermocycler kühlte die Proben zuletzt auf 4°C.

Tab. 5. SAP-Mix	
Reagenz	Menge
Autoklaviertes H ₂ O	1,530 µl
SAP-Puffer 10 x	0,170 µl
SAP-Enzym 1 U/µl	0,300 µl

2.5.3.5. iPLEX-Reaktion

In der iPLEX Extensionsreaktion wird durch Einzelbasenverlängerung anhand eines Mix aus Oligonukleotid-Extensionsprimern sowie eines Extensionsenzym und massenmodifizierter Didesoxynukleotide (ddATP, ddCTP, ddGTP und ddTTP) ein massenspezifisches

Primerextensionsprodukt für jeden SNP angefertigt. Dieses ließ sich in der nachfolgenden Massenspektrometrie sicher dem SNP zuordnen. Im Prinzip handelt es sich um eine modifizierte PCR. Die spezifischen Primer binden dabei direkt neben dem betreffenden SNP. Dazu wurden pro *well* 2 µl iPLEX-Gemisch (Tab. 6) verwendet.

Reagenz	Menge
Autoklaviertes H ₂ O	0,755 µl
iPLEX Puffer 10x	0,200 µl
iPLEX Abbruch-Mix	0,200 µl
Primer-Mix (7 µl: 14 µM)	0,800 µl
iPLEX Enzyme	0,041 µl

Die Reaktion erfolgte erneut im Thermocycler mit den Schritten Denaturierung, Annealing und Elongation in 40 Zyklen, hierbei jedoch mit 5 Zyklen Annealing und Elongation pro Zyklus (Abb. 4).

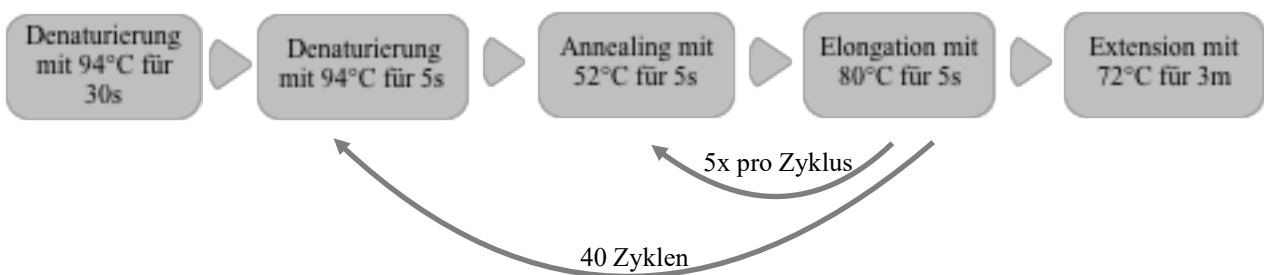


Abb. 4. Zyklen der iPlex Reaktion im Thermocycler

2.5.3.6. Flugzeitspektrometrie

Um eine störungsfreie Messung zu gewährleisten, wurden die Proben unter Zuhilfenahme einer *dimple plate* mit dem Ionenaustauscher *Clean Resin* (Sequenom, San Diego, USA) durch Entsalzung von Ionen befreit. Zum Aufbringen der Reaktionslösung auf die SpektroCHIPs (Sequenom, San Diego, USA), bestehend aus 3-Hydroxypicolinsäure (3-HPA), wurde der MassARRAY Nanodispenser (Sequenom, San Diego, USA) verwendet. Außer den 384 Hauptmessspots gab es zudem weitere 10 zur Kalibrierung des Systems. Nach Einbringen der Proben in das Analysegerät auf einem Chipschlitten, wurden die Proben mittels eines gepulsten Laserstrahls zu Verdampfung und Ionisation gebracht. Dabei wurden die Ionen in einem elektromagnetischen Feld in Richtung eines Detektors beschleunigt. Gemessen wurde nun die Zeit (*Time of flight*: TOF), die die Ionen zum

Überqueren der definierten Strecke benötigten. Aufgrund ihres individuellen Verhältnisses von Ionen zur Gesamtmasse ließ sich damit auf die Molekülgröße schließen. Je nach vorliegendem Genotyp gab es also zwei mögliche Massenergebnisse pro SNP. Diese Rohdaten wurden nun mit der TYPER Analyzer 3.3.0 Software (Sequenom, San Diego, USA) ausgewertet.

2.5.3.7. Qualitätskontrolle

Zum endgültigen Einschluss der Resultate in die statistische Auswertung wurden vor der Weiterverarbeitung noch folgende Merkmale geprüft:

- Es musste in der TypewriterAnalyzer Software: Genotypcluster die Separation der Cluster sauber vollzogen sein
- Die Blindproben mussten frei von Genotypen sein
- Jede Kontrollprobe auf der 96 *well* Platte musste vom selben Genotyp sein
- Aus nicht weniger als 80% der analysierten SNPs eines Plex musste für den jeweiligen Probanden ein verarbeitbarer Genotyp hervorgehen (Probanden-Callrate >0,8)
- Aus nicht weniger als 90% aller analysierten Probanden musste für einen SNP ein verarbeitbarer Genotyp hervorgehen (SNP-Callrate >0,9).
- Die aus den mitverarbeiteten CEPH-Proben resultierenden Genotypen, wurden gegen die Daten des internationalen HapMap Konsortiums auf Übereinstimmung geprüft (The International HapMap Consortium 2003) und mussten zu mind. 97% übereinstimmen.
- Signifikante Abweichung der Genotypverteilung in der Gesamtgruppe vom Hardy-Weinberg-Gleichgewicht ($p < 0,05$) führte zum Ausschluss des SNPs.

3.6. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde mit Hilfe von PLINK v1.07 (Purcell et al. 2007), R v 2.13.0 (R Core Team 2011) und Haploview 4.2 (Barrett et al. 2005) durchgeführt.

Für die Berechnungen der Assoziationen wurden verschiedene Modelle verwendet: Beim additiven Modell wird ein Gen-Dosis-Effekt angenommen. Die Genotypen werden mit 0, 1, 2 kodiert, so dass jede Kopie des selteneren Allels additiv zum Risiko bzw. Phänotyp beiträgt. Im additiven Modell liegt das Risiko der Heterozygoten immer auf Hälfte der Homozygoten. Im Genotypmodell werden alle 3 Genotypgruppen (A1A1 vs A1A2 vs. A2A2) unabhängig betrachtet. Während im additiven Modell das Risiko mit zunehmender Anzahl der Risikoallele immer steigt bzw. fällt, d.h. die heterozygoten Genotypen immer zwischen den homozygoten liegen, betrachtet das Genotypmodell auch den Fall, dass die Heterozygoten auch ein höheres oder niedrigeres Risiko als beide Homozygote aufweisen können. Das dominante Modell stellt einen Test auf Dominanz des minoren

Allels dar. Die homozygoten Genotypen, die das häufigere Allel (A2) enthalten (A2A2), werden den Genotypen mit den selteneren Allelen gegenübergestellt (A1A1 + A1A2). Dazu wurden die Genotypen der selteneren Allele zusammengefasst und mit den Homozygoten für das häufigere Allel verglichen. Im rezessiven Modell, dem Test auf Rezessivität des minoren Allels, werden die homozygoten Genotypen, die das seltenere Allel (A1) enthalten (A1A1), den Genotypen mit den häufigeren Allelen gegenübergestellt (A1A2 + A2A2). Dazu wurden umgekehrt die Genotypen der häufigeren Allele zusammengefasst und mit den Homozygoten für das seltenere Allel verglichen.

Die Häufigkeit der Gesamtallele (A1 vs. A2) zwischen den beiden Gruppen wurde verglichen.

Für die Fall-Kontroll-Assoziationsstudie wurden die Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollen bezüglich der Häufigkeiten der Allele und Genotypen mit dem Chi-Quadrat-Test im dominanten, rezessiven und Genotyp- und Allel-Modell bestimmt.

Für die Berechnung des Zusammenhangs zwischen Genotypfrequenz und der Gedächtnisleistung in der WMS-R wurde eine lineare Regression im additiven Modell verwendet, wobei Alter, Geschlecht und Schulbildung als Covariablen berücksichtigt wurden.

Um eine signifikante Differenz der Allelverteilung zwischen Patienten und Kontrollen auszuschließen wurden die Genotypen mit der Verteilung nach dem Hardy-Weinberg-Gleichgewicht (HWE) verglichen. Für die Berechnung des HWE wurde der Fisher's Exact Test verwendet.

Die Zuordnung der SNPs zu LD-Blöcken, sowie die Bestimmung der Haplotypen und deren Frequenz in der Stichprobe wurde mit der Haploview 4.2 Software durchgeführt, die auf der Methode von Gabriel beruht (Gabriel et al. 2002). Die Haplotypfrequenzen wurden mittels linearer Regression zur Gedächtnisleistung in Beziehung gesetzt, wobei der p-Wert nach 50.000 Permutationen bestimmt wurde. Haplotypen mit einer Frequenz <1% wurden aus der Analyse ausgeschlossen.

Bei allen statistischen Berechnungen wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ festgelegt. Ein $p < 0,1$ wurde als Trend eingeordnet.

Auf eine Korrektur für multiples Testen wurde aufgrund der LD-Struktur des untersuchten chromosomalen Bereichs sowie des explorativen Charakters der Studie verzichtet. Alle Signifikanzangaben sind entsprechend als nominal zu werten.

3. Ergebnisse

3.1. Stichprobenbeschreibung

In einer Fall-Kontroll-Assoziationsstudie wurde die Genotyp- und Allelverteilung von 20 SNPs des *NRG3*-Gens der 178 Schizophrenie-Patienten gegen die 347 Kontrollprobanden getestet.

Um eine Assoziation zwischen kognitiven Leistungen und den untersuchten Polymorphismen des *NRG3*-Gens zu überprüfen, wurde in der Gesamtgruppe die WMS-R durchgeführt und die Leistung in den einzelnen Domänen sowie den Untertests zur Genotypfrequenz in Beziehung gesetzt.

In der Gesamtstichprobe war der Anteil männlicher Teilnehmer mit 52,8 % gegenüber 47,2 % weiblicher Teilnehmer leicht erhöht. Zum Zeitpunkt der Testung war der jüngste Teilnehmer 19 Jahre alt, der älteste 74 Jahre alt. Das Durchschnittsalter der Teilnehmer betrug 45 Jahre (Tab. 7). Von allen Teilnehmern hatten 25,33 % einen Hauptschulabschluss, 32,95 % die mittlere Reife und 41,71 % Abitur (Tab. 8). Alter, Schulbildung und Geschlecht wurden als Kovariablen in die Berechnung integriert.

Tab. 7. Verteilung der Schulbildungsniveaus der untersuchten Stichprobe

Gruppe	Alter (Jahre) Mittelwert (SD)	Geschlecht n (%)		Gesamt n
		männlich	weiblich	
Kontrollen	48,15 (14,82)	164 (47,3)	183 (52,7)	347
Schizophrene	38,89 (10,42)	113 (63,5)	65 (36,5)	178
Gesamt n (%)		277 (52,8)	248 (47,2)	525

SD = Standardabweichung, n = Anzahl

Tab. 8. Alters- und Geschlechtsverteilung der untersuchten Stichprobe

Gruppe	Schulabschluss n (%)			Gesamt n
	Hauptschule	Mittlere Reife	Abitur	
Kontrollen n (%)	69 (19,9)	125 (36,0)	153 (44,1)	347
Schizophrenie n (%)	64 (36,0)	48 (27,0)	66 (37,0)	178
Gesamt n (%)	133 (25,3)	173 (33,0)	219 (41,7)	525

SD = Standardabweichung, n = Anzahl

3.2. Beschreibung der Polymorphismen

Von den 20 untersuchten Polymorphismen des *NRG3*-Gens auf Chromosom 10, waren 19 in Introns und einer (rs2295933) in einem Exon lokalisiert (Abb. 5)

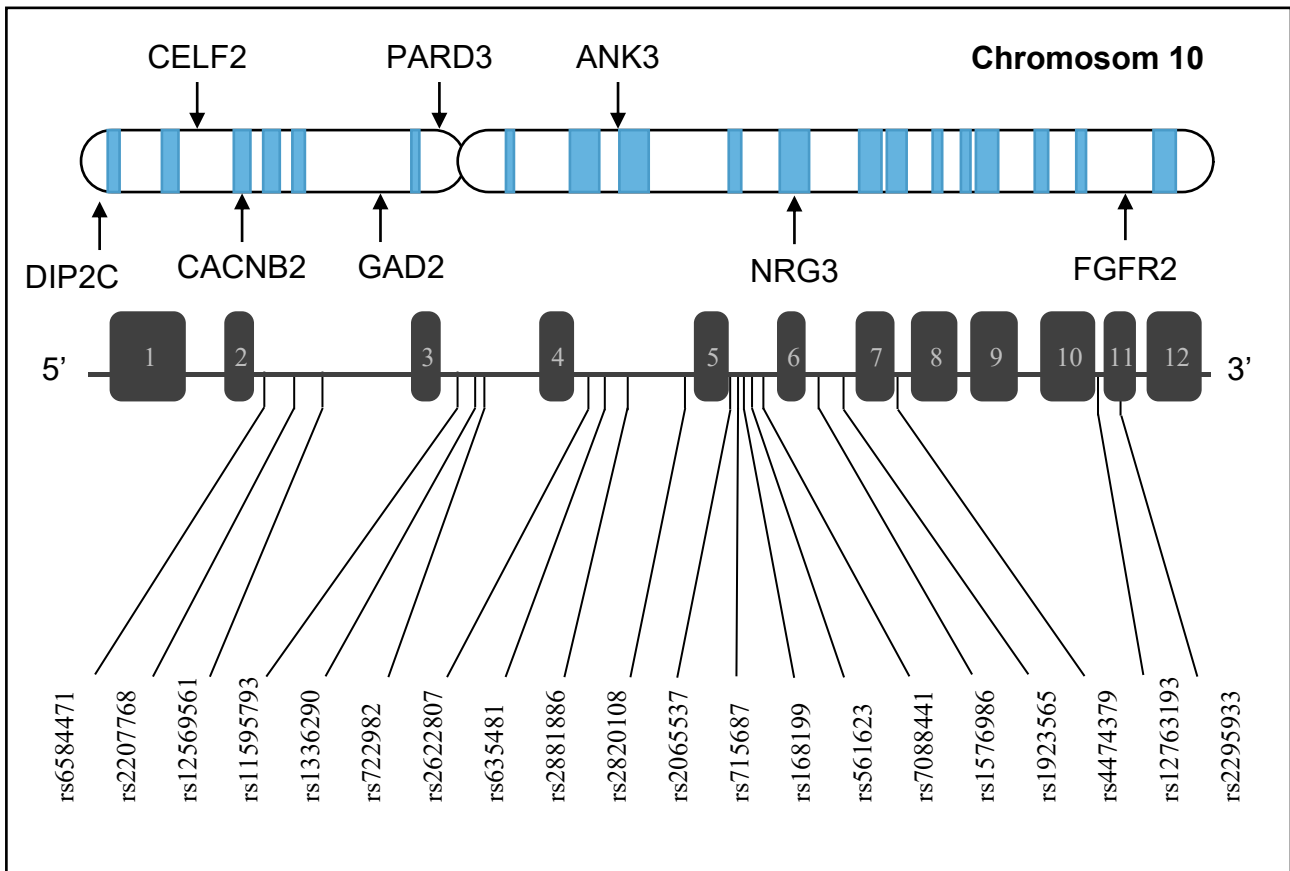


Abb. 5. Position des *NRG3*-Gens auf Chromosom 10 sowie Position der SNPs auf *NRG3*

Zuoberst ist das gesamte Chromosom 10 modifiziert nach Douglas et. Al. (Douglas et al. 2016) dargestellt, eingezeichnet ist zur Orientierung eine Auswahl anderer bekannter Gene. Darunter ist das *NRG3*-Gen mit seinen intronischen und exonischen Regionen dargestellt und die Position der 20 SNPs dieser Arbeit hierzu eingezeichnet.

3.3. Überprüfung des Hardy-Weinberg-Gleichgewichts

Die Abweichung der Genotypverteilung vom Hardy-Weinberg-Equilibrium (HWE), wurde mit dem exakten Test nach Fisher überprüft. Die Genotypverteilung war für alle SNPs im Hardy-Weinberg-Equilibrium (Tab. 9).

Tab. 9. HWE der 20 Polymorphismen des *NRG3*-Gens auf Chromosom 10

SNP	Position	Allele		Genotypanzahl			HWE	
		A1	A2	A1A1 (%)	A1A2 (%)	A2A2 (%)	F	p-Wert
rs6584471	83783511	G	A	113 (21,6)	239 (45,8)	170 (32,6)	0,073	0,093
rs2207768	83802403	G	A	49 (9,4)	208 (39,8)	265 (50,8)	0,038	0,398
rs12569561	83865848	C	T	114 (22,1)	246 (47,8)	155 (30,1)	0,039	0,376
rs11595793	83950971	G	C	76 (15,4)	242 (49,1)	175 (35,5)	-0,023	0,640
rs1336290	83955422	C	T	64 (12,3)	238 (45,7)	219 (42,0)	-0,002	1,000
rs722982	83962540	C	T	56 (10,7)	213 (40,8)	253 (48,5)	0,048	0,263
rs2622807	84301584	T	C	56 (10,7)	224 (43,4)	236 (45,7)	0,011	0,841
rs635481	84311992	C	T	50 (9,5)	220 (42,0)	254 (48,5)	0,010	0,837
rs2881886	84334510	G	A	58 (11,3)	232 (45,2)	223 (43,5)	-0,009	0,922
rs2820108	84495179	A	C	103 (20,1)	273 (53,2)	137 (26,7)	-0,069	0,132
rs2065537	84555444	A	G	110 (21,3)	241 (46,5)	167 (32,2)	0,058	0,183
rs715687	84571953	G	A	71 (14,0)	215 (42,4)	221 (43,6)	0,071	0,119
rs168199	84589026	G	T	110 (21,3)	265 (51,4)	141 (27,3)	-0,031	0,536
rs561623	84594235	T	G	45 (8,7)	223 (43,3)	247 (48,0)	-0,023	0,677
rs7088441	84616626	G	A	107 (20,6)	262 (50,4)	151 (29,0)	-0,015	0,791
rs1576986	84669935	C	A	45 (8,6)	185 (35,5)	291 (55,9)	0,086	0,055
rs1923565	84682591	C	G	66 (12,8)	235 (45,5)	215 (41,7)	0,006	0,923
rs4474379	84713820	G	A	47 (9,0)	213 (40,6)	264 (50,4)	0,019	0,674
rs12763193	84740839	T	C	120 (23,1)	259 (49,8)	141 (27,1)	0,002	1,000
rs2295933	84745256	A	G	44 (8,4)	212 (40,6)	266 (51,0)	0,008	0,831

A1 = Allel 1, A2 = Allel 2, HWE = Hardy-Weinberg-Gleichgewicht, F = F-Statistik

3.4. Fall/Kontroll-Assoziation

Der Zusammenhang zwischen der Verteilung der Allel- und Genotypfrequenzen und der Zugehörigkeit zur Fall- oder zur Kontrollgruppe wurde anhand des Chi Quadrat Tests in verschiedenen Rechenmodellen untersucht.

In den Genotyp- und Allelmodellen zeigten sich nominal signifikante Assoziationen für insgesamt 3 SNPs (Tab. 10, Abb. 6 und 7):

- rs11595793 war im Genotypmodell mit Schizophrenie assoziiert ($p=0,031$). In der Patientengruppe trat der Genotyp GG mit 21,6% häufiger auf als in der Kontrollgruppe mit 12,4%. Auch die Allelverteilung war signifikant mit Schizophrenie assoziiert ($p=0,032$). Dabei kam das G-Allel mit 44,8% in der Patientengruppe häufiger als in der Kontrollgruppe mit 37,6% vor.
- rs2622807 war im Genotypmodell mit Schizophrenie assoziiert ($p=0,010$). In der Patientengruppe trat der Genotyp TT mit 16,9% häufiger auf als in der Kontrollgruppe mit 7,8%. Auch die Allelverteilung war signifikant mit Schizophrenie assoziiert ($p=0,020$). Dabei kam das T-Allel mit 37,5% in der Patientengruppe häufiger als in der Kontrollgruppe mit 30,1% vor.
- rs635481 war im Genotypmodell mit Schizophrenie assoziiert ($p=0,008$). In der Patientengruppe trat der Genotyp CC mit 15,1% häufiger auf als in der Kontrollgruppe mit 6,6%. Auch die

Allelverteilung war signifikant mit Schizophrenie assoziiert ($p=0,016$). Dabei kam das C-Allel mit 35,4% in der Patientengruppe häufiger als in der Kontrollgruppe mit 28,0% vor und scheint somit ebenfalls ein Risikoallel für Schizophrenie zu sein.

Tab. 10. Genotyp- und Allelverteilung								
SNP	Allele		Genotyp: A1A1/A1A2/A2A2			Allel: A1/A2		
	A1	A2	Pat (n)	Kon (n)	p-Wert	Pat (n)	Kon (n)	p-Wert
rs6584471	G	A	34/83/58	79/156/112	0,685	151/199	314/380	0,553
rs2207768	G	A	14/73/88	35/135/177	0,687	101/249	205/489	0,829
rs12569561	C	T	38/87/46	76/159/109	0,493	163/179	311/377	0,466
rs11595793	G	C	35/75/52	41/167/123	0,031	145/179	249/413	0,032
rs1336290	C	T	29/76/71	35/162/148	0,119	134/218	232/458	0,170
rs722982	C	T	26/70/81	30/143/172	0,117	122/232	203/487	0,105
rs2622807	T	C	29/71/72	27/153/164	0,010	129/215	207/481	0,020
rs635481	C	T	27/72/79	23/148/175	0,008	126/230	194/498	0,016
rs2881886	G	A	26/73/75	32/159/148	0,163	125/223	223/455	0,331
rs2820108	A	C	40/91/42	63/182/95	0,407	171/175	308/372	0,234
rs2065537	A	G	43/73/58	67/168/109	0,248	159/189	302/386	0,597
rs715687	G	A	26/68/74	45/147/147	0,729	120/216	237/441	0,834
rs168199	G	T	37/87/48	73/178/93	0,969	161/183	324/364	0,947
rs561623	T	G	13/74/86	32/149/161	0,760	100/246	213/471	0,474
rs7088441	G	A	36/90/50	71/172/101	0,977	162/190	314/374	0,948
rs1576986	C	A	15/60/101	30/125/190	0,883	90/262	185/505	0,710
rs1923565	C	G	28/76/68	38/159/147	0,253	132/212	235/453	0,190
rs4474379	G	A	21/70/87	26/143/177	0,275	112/244	195/497	0,283
rs12763193	T	C	41/82/52	79/177/89	0,555	164/186	335/355	0,646
rs2295933	A	G	19/73/84	25/139/182	0,309	111/241	189/503	0,169

Pat= Schizophrenie Patienten, Kon= Kontrollprobanden, n=Anzahl, A1= Allel 1, A2= Allel 2, grau hinterlegt = signifikant

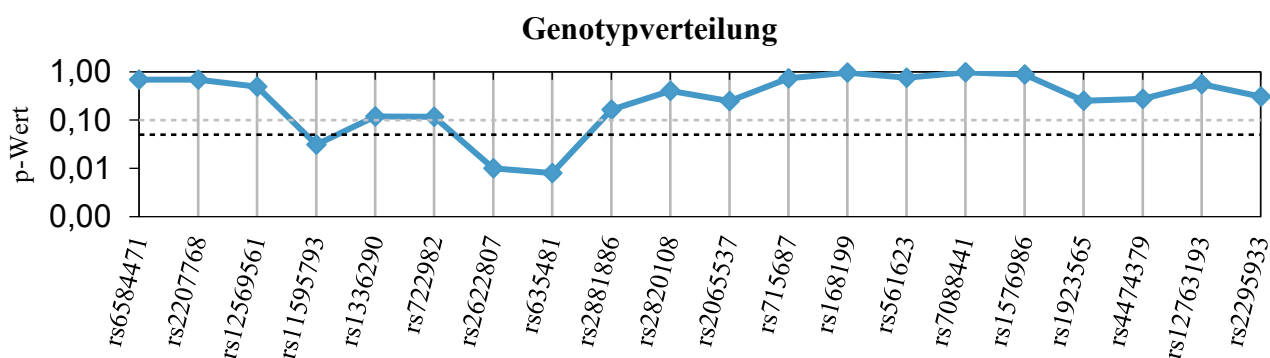


Abb. 6. Assoziation der Genotypverteilung mit Schizophrenie

Die p-Werte sind logarithmisch (x-Achse) für die einzelnen SNPs aufgetragen. Die SNPs (rs Nummern) auf der x-Achse sind nach ihrem Auftreten auf dem Gen von 5' nach 3' angeordnet. Das Signifikanzniveau von $p < 0,05$ ist mit der schwarzen Linie und das Trendniveau von $p < 0,1$ mit der hellgrauen Linie eingezeichnet.

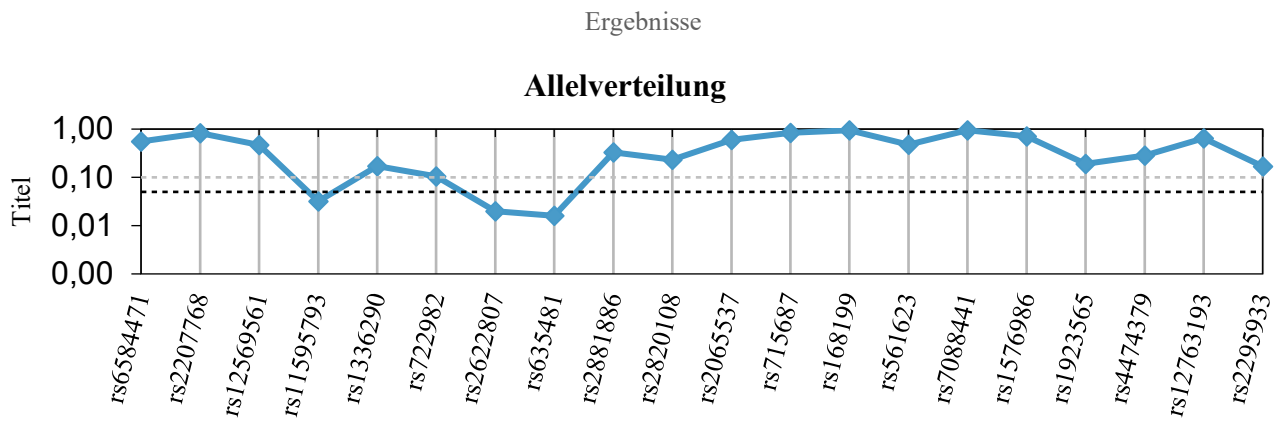


Abb. 7. Assoziation der Allelverteilung mit Schizophrenie

Die p-Werte sind logarithmisch (x-Achse) für die einzelnen SNPs aufgetragen. Die SNPs (rs Nummern) auf der x-Achse sind nach ihrem Auftreten auf dem Gen von 5' nach 3' angeordnet. Das Signifikanzniveau von $p < 0,05$ ist mit der schwarzen Linie und das Trendniveau von $p < 0,1$ mit der hellgrauen Linie eingezeichnet.

Die Analyse des dominanten Modells ergab für 4 SNPs zeigten sich nominal signifikante Assoziationen, während das rezessive Modell keine Zusammenhänge ergab (Tab. 11, Abb. 8):

- Für rs11595793 ($p=0,011$) ergab sich eine Assoziation der Gruppe der häufigeren Genotypen (CC+GC) im Vergleich zu dem Homozygoten (GG) für das seltenere Allel.
- rs1336290 ($p=0,048$) ergab sich eine Assoziation der Gruppe der häufigeren Genotypen (CT+TT) im Vergleich zu dem Homozygoten (CC) für das seltenere Allel.
- rs2622807 ($p=0,003$) ergab sich eine Assoziation der Gruppe der häufigeren Genotypen (TC+CC) im Vergleich zu dem Homozygoten (TT) für das seltenere Allel.
- rs635481 ($p=0,003$) ergab sich eine Assoziation der Gruppe der häufigeren Genotypen (CT+TT) im Vergleich zu dem Homozygoten (CC) für das seltenere Allel.

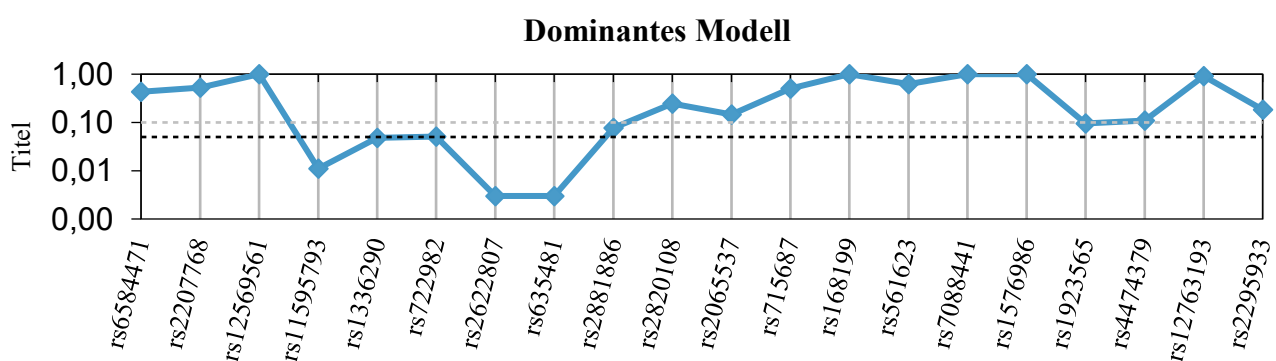


Abb. 8. Assoziation im dominanten Modell

Die p-Werte sind logarithmisch (x-Achse) für die einzelnen SNPs aufgetragen. Die SNPs (rs Nummern) auf der x-Achse sind nach ihrem Auftreten auf dem Gen von 5' nach 3' angeordnet. Das Signifikanzniveau von $p < 0,05$ ist mit der schwarzen Linie und das Trendniveau von $p < 0,1$ mit der hellgrauen Linie eingezeichnet.

Tab. 11. Genotypverteilung im dominanten und rezessiven Modell								
SNP	Allele		Rezessiv: A1A1 + A1A2/A2A2			Dominant: A1A1/A1A2 + A2A2		
	A1	A2	Pat (n)	Kon (n)	p-Wert	Pat (n)	Kon (n)	p-Wert
rs6584471	G	A	117/58	235/112	0,844	34/141	79/268	0,431
rs2207768	G	A	87/88	170/177	0,926	14/161	35/312	0,526
rs12569561	C	T	125/46	235/109	0,308	38/133	76/268	1,000
rs11595793	G	C	110/52	208/123	0,316	35/127	41/290	0,011
rs1336290	C	T	105/71	197/148	0,639	29/147	35/310	0,048
rs722982	C	T	96/81	173/172	0,406	26/151	30/315	0,051
rs2622807	T	C	100/72	180/164	0,224	29/143	27/317	0,003
rs635481	C	T	99/79	171/175	0,197	27/151	23/323	0,003
rs2881886	G	A	99/75	191/148	0,925	26/148	32/307	0,077
rs2820108	A	C	131/42	245/95	0,400	40/133	63/277	0,244
rs2065537	A	G	116/58	235/109	0,765	43/131	67/277	0,174
rs715687	G	A	94/74	192/147	0,924	26/142	45/294	0,500
rs168199	G	T	124/48	251/93	0,835	37/135	73/271	1,000
rs561623	T	G	87/86	181/161	0,577	13/160	32/310	0,620
rs7088441	G	A	126/50	243/101	0,839	36/140	71/273	1,000
rs1576986	C	A	75/101	155/190	0,642	15/161	30/315	1,000
rs1923565	C	G	104/68	197/147	0,508	28/144	38/306	0,096
rs4474379	G	A	91/87	169/177	0,645	21/157	26/320	0,109
rs12763193	T	C	123/52	256/89	0,349	41/134	79/266	0,913
rs2295933	A	G	92/84	164/182	0,309	19/157	25/321	0,184

Pat= Schizophrenie Patienten, Kon= Kontrollprobanden, n=Anzahl, A1= Allel 1, A2= Allel 2, grau unterlegt = signifikant

3.5. Assoziation der Polymorphismen mit der WMS-R

Um eine Assoziation zwischen den 20 Polymorphismen im *NRG3*-Gen und der allgemeinen Gedächtnisleistung zu finden, wurde diese mittels der WMS-R erfasst und durch Verwendung einer linearen Regression im additiven Modell zu den Genotyphäufigkeiten der SNPs in Bezug gesetzt.

3.5.1. Allgemeine Gedächtnisleistung

Für 3 der untersuchten 20 Polymorphismen konnten Hinweise auf Assoziationen zur allgemeinen Gedächtnisleistung gefunden werden. Dabei zeigten für rs168199 ($p = 0,044$) Träger des Genotypen TT, für rs561623 ($p = 0,087$) des Genotypen GG und für rs7088441 ($p = 0,050$) des Genotypen AA im Mittel die besten Leistungen im Test (Tab. 12).

Tab. 12. Assoziation der allgemeinen Gedächtnisleistung mit der Genotypverteilung							
Allgemeine Gedächtnisleistung							
SNP		Genotyp 1	Genotyp 2	Genotyp 3	Reg.	SF	p-Wert
rs6584471	Genotyp	AA	AG	GG	0,559	1,142	0,625
	MW (+/- SD)	131,51 (1,31)	132,07 (0,84)	132,63 (1,51)			
rs2207768	Genotyp	AA	AG	GG	0,801	1,262	0,525
	MW (+/- SD)	131,56 (1,11)	132,36 (0,98)	133,16 (1,97)			
rs12569561	Genotyp	TT	CT	CC	-0,228	1,154	0,844
	MW (+/- SD)	132,42 (1,35)	132,19 (0,83)	131,96 (1,50)			
rs11595793	Genotyp	CC	CG	GG	-0,325	1,241	0,794
	MW (+/- SD)	132,28 (1,30)	131,95 (0,88)	131,63 (1,71)			
rs1336290	Genotyp	TT	CT	CC	-0,835	1,226	0,496
	MW (+/- SD)	132,51 (1,19)	131,68 (0,90)	130,84 (1,79)			
rs722982	Genotyp	TT	CT	CC	-0,504	1,237	0,684
	MW (+/- SD)	132,14 (1,13)	131,64 (0,95)	131,13 (1,89)			
rs2622807	Genotyp	CC	CT	TT	1,271	1,252	0,311
	MW (+/- SD)	131,06 (1,16)	132,33 (0,94)	133,60 (1,89)			
rs635481	Genotyp	TT	CT	CC	0,686	1,268	0,589
	MW (+/- SD)	131,41 (1,13)	132,01 (0,96)	132,78 (1,95)			
rs2881886	Genotyp	AA	AG	GG	0,376	1,259	0,765
	MW (+/- SD)	131,55 (1,19)	131,92 (0,93)	132,30 (1,86)			
rs2820108	Genotyp	CC	AC	AA	0,291	1,231	0,813
	MW (+/- SD)	131,64 (1,42)	131,93 (0,84)	132,23 (1,56)			
rs2065537	Genotyp	GG	AG	AA	-1,785	1,157	0,123
	MW (+/- SD)	133,51 (1,32)	131,72 (0,84)	129,94 (1,53)			
rs715687	Genotyp	AA	AG	GG	-0,789	1,193	0,509
	MW (+/- SD)	132,64 (1,18)	131,85 (0,90)	131,06 (1,75)			
rs168199	Genotyp	TT	GT	GG	-2,413	1,192	0,044
	MW (+/- SD)	134,29 (1,39)	131,87 (0,83)	129,46 (1,51)			
rs561623	Genotyp	GG	GT	TT	-2,206	1,288	0,087
	MW (+/- SD)	133,34 (1,14)	131,13 (0,97)	128,93 (1,98)			
rs7088441	Genotyp	AA	AG	GG	-2,328	1,184	0,050
	MW (+/- SD)	134,01 (1,36)	131,67 (0,83)	129,36 (1,53)			
rs1576986	Genotyp	AA	AC	CC	-0,402	1,277	0,753
	MW (+/- SD)	132,15 (1,07)	131,74 (1,02)	131,34 (2,05)			
rs1923565	Genotyp	GG	CG	CC	-0,193	1,223	0,875
	MW (+/- SD)	132,18 (1,20)	131,99 (0,90)	131,80 (1,78)			
rs4474379	Genotyp	AA	AG	GG	-0,506	1,267	0,690
	MW (+/- SD)	132,11 (1,11)	131,61 (0,98)	131,10 (1,97)			
rs12763193	Genotyp	CC	CT	TT	-0,027	1,169	0,982
	MW (+/- SD)	131,92 (1,39)	131,89 (0,83)	131,86 (1,47)			
rs2295933	Genotyp	GG	AG	AA	-0,310	1,284	0,810
	MW (+/- SD)	132,12 (1,11)	131,81 (0,99)	131,50 (2,01)			

MW = adjustierter Mittelwert, SD = Standardabweichung, Reg. = Regressionskoeffizient, SF = Standardfehler, grau unterlegt = nominal signifikant

3.5.2. Verbale Gedächtnisleistung

Für 2 der untersuchten 20 Polymorphismen konnten Hinweise auf Assoziationen zur verbalen Gedächtnisleistung gefunden werden. Dabei zeigten für rs168199 ($p = 0,073$) Träger des Genotypen TT und für rs7088441 ($p = 0,056$) des Genotypen AA im Mittel die besten Testleistungen (Tab. 13).

Tab. 13. Adjustierte Mittelwerte der verbalen Gedächtnisleistung für die 20 Polymorphismen des <i>NRG3</i> -Gens							
Verbale Gedächtnisleistung							
SNP		Genotyp 1	Genotyp 2	Genotyp 3	Reg.	SF	p-Wert
rs6584471	Genotyp MW (+/- SD)	AA 77,63 (1,02)	AG 77,91 (0,65)	GG 78,19 (1,17)	0,282	0,886	0,750
rs2207768	Genotyp MW (+/- SD)	AA 77,66 (0,86)	AG 78,05 (0,76)	GG 78,43 (1,53)	0,388	0,979	0,692
rs12569561	Genotyp MW (+/- SD)	TT 78,31 (1,05)	CT 78,00 (0,65)	CC 77,69 (1,16)	-0,306	0,897	0,733
rs11595793	Genotyp MW (+/- SD)	CC 77,65 (1,01)	CG 77,89 (0,69)	GG 78,14 (1,33)	0,243	0,967	0,802
rs1336290	Genotyp MW (+/- SD)	TT 77,96 (0,93)	CT 77,75 (0,70)	CC 77,55 (1,39)	-0,202	0,952	0,832
rs722982	Genotyp MW (+/- SD)	TT 77,79 (0,88)	CT 77,68 (0,74)	CC 77,58 (1,47)	-0,104	0,959	0,914
rs2622807	Genotyp MW (+/- SD)	CC 77,21 (0,90)	CT 78,08 (0,73)	TT 78,95 (1,46)	0,867	0,971	0,373
rs635481	Genotyp MW (+/- SD)	TT 77,40 (0,88)	CT 77,93 (0,75)	CC 78,46 (1,51)	0,533	0,984	0,588
rs2881886	Genotyp MW (+/- SD)	AA 77,53 (0,93)	AG 77,81 (0,72)	GG 78,09 (1,44)	0,277	0,976	0,777
rs2820108	Genotyp MW (+/- SD)	CC 77,71 (1,10)	AC 77,76 (0,65)	AA 77,81 (1,21)	0,053	0,953	0,956
rs2065537	Genotyp MW (+/- SD)	GG 78,95 (1,02)	AG 77,66 (0,65)	AA 76,36 (1,18)	-1,297	0,897	0,149
rs715687	Genotyp MW (+/- SD)	AA 78,63 (0,92)	AG 77,71 (0,70)	GG 76,79 (1,37)	-0,915	0,930	0,326
rs168199	Genotyp MW (+/- SD)	TT 79,49 (1,08)	GT 77,82 (0,64)	GG 76,15 (1,17)	-1,665	0,926	0,073
rs561623	Genotyp MW (+/- SD)	GG 78,55 (0,88)	GT 77,36 (0,75)	TT 76,16 (1,53)	-1,198	1,000	0,232
rs7088441	Genotyp MW (+/- SD)	AA 79,40 (1,06)	AG 77,64 (0,65)	GG 75,88 (1,19)	-1,762	0,919	0,056
rs1576986	Genotyp MW (+/- SD)	AA 77,91 (0,83)	AC 77,71 (0,79)	CC 77,51 (1,59)	-0,197	0,990	0,842
rs1923565	Genotyp MW (+/- SD)	GG 77,63 (0,93)	CG 78,00 (0,70)	CC 78,36 (1,38)	0,365	0,950	0,701
rs4474379	Genotyp MW (+/- SD)	AA 77,60 (0,86)	AG 77,81 (0,76)	GG 78,01 (1,53)	0,206	0,984	0,834
rs12763193	Genotyp MW (+/- SD)	CC 77,81 (1,08)	CT 77,78 (0,64)	TT 77,76 (1,14)	-0,026	0,907	0,977
rs2295933	Genotyp MW (+/- SD)	GG 77,61 (0,86)	AG 77,97 (0,77)	AA 78,33 (1,56)	0,364	0,996	0,715

MW = adjustierter Mittelwert, SD = Standardabweichung, Reg. = Regressionskoeffizient, SF = Standardfehler, grau unterlegt = nominal signifikant

3.5.3. Visuelle Gedächtnisleistung

Für einen der untersuchten 20 Polymorphismen konnte ein Trend zur Assoziation zur visuellen Gedächtnisleistung gefunden werden. Dabei zeigten für rs561623 ($p = 0,056$) Träger des Genotypen GG die besten Leistungen (Tab. 14).

Tab. 14. Adjustierte Mittelwerte der visuellen Gedächtnisleistung für die 20 Polymorphismen des <i>NRG3</i> -Gens							
Visuelle Gedächtnisleistung							
SNP		Genotyp 1	Genotyp 2	Genotyp 3	Reg.	SF	p-Wert
rs6584471	Genotyp	AA	AG	GG	0,277	0,464	0,551
	MW (+/- SD)	53,88 (0,53)	54,16 (0,34)	54,44 (0,61)			
rs2207768	Genotyp	AA	AG	GG	0,413	0,513	0,421
	MW (+/- SD)	53,90 (0,45)	54,31 (0,40)	54,72 (0,80)			
rs12569561	Genotyp	TT	CT	CC	0,078	0,470	0,868
	MW (+/- SD)	54,11 (0,55)	54,19 (0,34)	54,27 (0,61)			
rs11595793	Genotyp	CC	CG	GG	-0,567	0,504	0,261
	MW (+/- SD)	54,63 (0,53)	54,06 (0,36)	53,49 (0,70)			
rs1336290	Genotyp	TT	CT	CC	-0,633	0,500	0,206
	MW (+/- SD)	54,56 (0,49)	53,92 (0,37)	53,29 (0,73)			
rs722982	Genotyp	TT	CT	CC	-0,399	0,503	0,428
	MW (+/- SD)	54,35 (0,46)	53,95 (0,39)	53,55 (0,77)			
rs2622807	Genotyp	CC	CT	TT	0,404	0,513	0,431
	MW (+/- SD)	53,84 (0,48)	54,25 (0,38)	54,65 (0,77)			
rs635481	Genotyp	TT	CT	CC	0,153	0,516	0,767
	MW (+/- SD)	54,01 (0,46)	54,16 (0,39)	54,31 (0,79)			
rs2881886	Genotyp	AA	AG	GG	0,099	0,515	0,847
	MW (+/- SD)	54,02 (0,49)	54,12 (0,38)	54,22 (0,76)			
rs2820108	Genotyp	CC	AC	AA	0,239	0,496	0,631
	MW (+/- SD)	53,94 (0,57)	54,17 (0,34)	54,41 (0,63)			
rs2065537	Genotyp	GG	AG	AA	-0,489	0,471	0,300
	MW (+/- SD)	54,56 (0,54)	54,07 (0,34)	53,58 (0,62)			
rs715687	Genotyp	AA	AG	GG	0,126	0,486	0,795
	MW (+/- SD)	54,01 (0,48)	54,14 (0,37)	54,26 (0,71)			
rs168199	Genotyp	TT	GT	GG	-0,748	0,487	0,125
	MW (+/- SD)	54,80 (0,57)	54,05 (0,34)	53,30 (0,62)			
rs561623	Genotyp	GG	GT	TT	-1,008	0,526	0,056
	MW (+/- SD)	54,79 (0,46)	53,79 (0,40)	52,77 (0,81)			
rs7088441	Genotyp	AA	AG	GG	-0,566	0,482	0,241
	MW (+/- SD)	54,62 (0,56)	54,05 (0,34)	53,48 (0,62)			
rs1576986	Genotyp	AA	AC	CC	-0,205	0,519	0,693
	MW (+/- SD)	54,24 (0,43)	54,03 (0,41)	53,83 (0,84)			
rs1923565	Genotyp	GG	CG	CC	-0,558	0,499	0,264
	MW (+/- SD)	54,55 (0,49)	53,99 (0,37)	53,44 (0,73)			
rs4474379	Genotyp	AA	AG	GG	-0,711	0,515	0,168
	MW (+/- SD)	54,51 (0,45)	53,80 (0,40)	53,09 (0,80)			
rs12763193	Genotyp	CC	CT	TT	-0,001	0,477	0,998
	MW (+/- SD)	54,11 (0,57)	54,11 (0,34)	54,11 (0,60)			
rs2295933	Genotyp	GG	AG	AA	-0,673	0,523	0,198
	MW (+/- SD)	54,51 (0,45)	53,84 (0,40)	53,16 (0,82)			

MW = adjustierter Mittelwert, SD = Standardabweichung, Reg. = Regressionskoeffizient, SF = Standardfehler, grau unterlegt = nominal signifikant

3.5.4. Aufmerksamkeitsleistung

Für 4 der untersuchten 20 Polymorphismen konnten Tendenzen in Richtung einer Assoziation zur Aufmerksamkeitsleistung gefunden werden. Dabei zeigten für rs11595793 ($p = 0,072$) Träger des Genotypen CC, für rs12569561 ($p = 0,077$) des Genotypen TT, für rs1336290 ($p = 0,090$) des Genotypen TT und für rs722982 ($p = 0,082$) des Genotypen TT im Mittel die besten Leistungen (Tab. 15).

Tab. 15. Adjustierte Mittelwerte der Aufmerksamkeitsleistung für die 20 Polymorphismen des <i>NRG3</i> -Gens							
Aufmerksamkeitsleistung							
SNP		Genotyp 1	Genotyp 2	Genotyp 3	Reg.	SF	p-Wert
rs6584471	Genotyp	AA	AG	GG	-0,585	0,633	0,356
	MW (+/- SD)	68,14 (0,73)	67,55 (0,46)	66,97 (0,84)			
rs2207768	Genotyp	AA	AG	GG	-0,257	0,701	0,714
	MW (+/- SD)	67,76 (0,62)	67,51 (0,54)	67,25 (1,09)			
rs12569561	Genotyp	TT	CT	CC	-1,130	0,637	0,077
	MW (+/- SD)	68,75 (0,74)	67,62 (0,46)	66,49 (0,83)			
rs11595793	Genotyp	CC	CG	GG	-1,247	0,690	0,072
	MW (+/- SD)	68,69 (0,72)	67,44 (0,49)	66,20 (0,95)			
rs1336290	Genotyp	TT	CT	CC	-1,157	0,681	0,090
	MW (+/- SD)	68,40 (0,67)	67,24 (0,50)	66,08 (1,00)			
rs722982	Genotyp	TT	CT	CC	-1,188	0,683	0,082
	MW (+/- SD)	68,32 (0,62)	67,13 (0,52)	65,94 (1,05)			
rs2622807	Genotyp	CC	CT	TT	0,403	0,700	0,565
	MW (+/- SD)	67,27 (0,65)	67,68 (0,52)	68,08 (1,05)			
rs635481	Genotyp	TT	CT	CC	0,362	0,704	0,608
	MW (+/- SD)	67,33 (0,63)	67,69 (0,53)	68,05 (1,08)			
rs2881886	Genotyp	AA	AG	GG	0,071	0,697	0,919
	MW (+/- SD)	67,51 (0,66)	67,58 (0,51)	67,65 (1,03)			
rs2820108	Genotyp	CC	AC	AA	0,299	0,675	0,658
	MW (+/- SD)	67,38 (0,78)	67,68 (0,46)	67,98 (0,85)			
rs2065537	Genotyp	GG	AG	AA	-0,366	0,641	0,568
	MW (+/- SD)	67,86 (0,73)	67,49 (0,46)	67,12 (0,85)			
rs715687	Genotyp	AA	AG	GG	0,045	0,674	0,946
	MW (+/- SD)	67,65 (0,67)	67,70 (0,51)	67,75 (0,99)			
rs168199	Genotyp	TT	GT	GG	-0,130	0,669	0,846
	MW (+/- SD)	67,76 (0,78)	67,63 (0,47)	67,50 (0,85)			
rs561623	Genotyp	GG	GT	TT	-0,372	0,720	0,606
	MW (+/- SD)	67,89 (0,64)	67,52 (0,54)	67,15 (1,10)			
rs7088441	Genotyp	AA	AG	GG	-0,073	0,658	0,912
	MW (+/- SD)	67,67 (0,76)	67,60 (0,46)	67,53 (0,85)			
rs1576986	Genotyp	AA	AC	CC	-0,036	0,709	0,959
	MW (+/- SD)	67,61 (0,59)	67,57 (0,57)	67,53 (1,14)			
rs1923565	Genotyp	GG	CG	CC	-0,160	0,683	0,815
	MW (+/- SD)	67,75 (0,67)	67,59 (0,50)	67,43 (1,00)			
rs4474379	Genotyp	AA	AG	GG	-0,296	0,706	0,676
	MW (+/- SD)	67,75 (0,62)	67,46 (0,54)	67,16 (1,10)			
rs12763193	Genotyp	CC	CT	TT	-0,193	0,651	0,766
	MW (+/- SD)	67,79 (0,78)	67,60 (0,46)	67,41 (0,82)			
rs2295933	Genotyp	GG	AG	AA	-0,346	0,716	0,629
	MW (+/- SD)	67,82 (0,62)	67,47 (0,55)	67,13 (1,12)			

MW = adjustierter Mittelwert, SD = Standardabweichung, Reg. = Regressionskoeffizient, SF = Standardfehler, grau unterlegt = nominal signifikant

3.5.5. Verzögerte Wiedergabe

Für 3 der untersuchten 20 Polymorphismen konnten Hinweise auf Assoziationen zur verzögerten Wiedergabe gefunden werden. Dabei zeigten für rs168199 ($p = 0,036$) Träger des Genotypen TT, für rs561623 ($p = 0,086$) des Genotypen GG und für rs7088441 ($p = 0,056$) des Genotypen AA im Mittel die besten Leistungen (Tab. 16).

Verzögerte Wiedergabe							
SNP		Genotyp 1	Genotyp 2	Genotyp 3	Reg.	SF	p-Wert
rs6584471	Genotyp	AA	AG	GG	0,987	0,808	0,222
	MW (+/- SD)	86,74 (0,93)	87,73 (0,59)	88,71 (1,07)			
rs2207768	Genotyp	AA	AG	GG	0,945	0,894	0,291
	MW (+/- SD)	87,07 (0,79)	88,02 (0,69)	88,96 (1,39)			
rs12569561	Genotyp	TT	CT	CC	0,449	0,820	0,584
	MW (+/- SD)	87,32 (0,96)	87,77 (0,59)	88,22 (1,06)			
rs11595793	Genotyp	CC	CG	GG	-0,377	0,891	0,672
	MW (+/- SD)	88,05 (0,93)	87,67 (0,63)	87,30 (1,23)			
rs1336290	Genotyp	TT	CT	CC	-0,557	0,871	0,523
	MW (+/- SD)	87,94 (0,85)	87,38 (0,64)	86,83 (1,27)			
rs722982	Genotyp	TT	CT	CC	-0,541	0,879	0,538
	MW (+/- SD)	87,90 (0,80)	87,36 (0,67)	86,82 (1,35)			
rs2622807	Genotyp	CC	CT	TT	0,562	0,892	0,529
	MW (+/- SD)	87,19 (0,83)	87,75 (0,67)	88,31 (1,34)			
rs635481	Genotyp	TT	CT	CC	0,345	0,901	0,702
	MW (+/- SD)	87,35 (0,80)	87,70 (0,68)	88,04 (1,38)			
rs2881886	Genotyp	AA	AG	GG	0,342	0,898	0,703
	MW (+/- SD)	87,26 (0,85)	87,61 (0,66)	87,95 (1,33)			
rs2820108	Genotyp	CC	AC	AA	0,761	0,867	0,380
	MW (+/- SD)	86,96 (1,00)	87,72 (0,59)	88,48 (1,10)			
rs2065537	Genotyp	GG	AG	AA	-0,774	0,823	0,347
	MW (+/- SD)	88,34 (0,94)	87,56 (0,60)	86,79 (1,09)			
rs715687	Genotyp	AA	AG	GG	0,285	0,855	0,739
	MW (+/- SD)	87,43 (0,85)	87,72 (0,65)	88,00 (1,26)			
rs168199	Genotyp	TT	GT	GG	-1,779	0,844	0,036
	MW (+/- SD)	89,22 (0,99)	87,44 (0,59)	85,67 (1,07)			
rs561623	Genotyp	GG	GT	TT	-1,575	0,916	0,086
	MW (+/- SD)	88,56 (0,81)	86,98 (0,69)	85,41 (1,40)			
rs7088441	Genotyp	AA	AG	GG	-1,610	0,840	0,056
	MW (+/- SD)	89,11 (0,97)	87,50 (0,59)	85,89 (1,08)			
rs1576986	Genotyp	AA	AC	CC	0,105	0,907	0,908
	MW (+/- SD)	87,53 (0,76)	87,63 (0,73)	87,74 (1,46)			
rs1923565	Genotyp	GG	CG	CC	0,347	0,870	0,690
	MW (+/- SD)	87,43 (0,85)	87,78 (0,64)	88,13 (1,27)			
rs4474379	Genotyp	AA	AG	GG	0,090	0,901	0,921
	MW (+/- SD)	87,52 (0,79)	87,61 (0,69)	87,70 (1,40)			
rs12763193	Genotyp	CC	CT	TT	-0,167	0,831	0,841
	MW (+/- SD)	87,79 (0,99)	87,63 (0,59)	87,46 (1,05)			
rs2295933	Genotyp	GG	AG	AA	0,133	0,911	0,884
	MW (+/- SD)	87,50 (0,79)	87,64 (0,70)	87,77 (1,43)			

MW = adjustierter Mittelwert, SD = Standardabweichung, Reg. = Regressionskoeffizient, SF = Standardfehler, grau unterlegt = nominal signifikant

3.5.6. Subskalen der WMS-R

Weiter wurden Assoziationen zwischen den 20 Polymorphismen im *NRG3*-Gen zu den Subtests der WMS-R analysiert und durch Verwendung einer linearen Regression im additiven Modell zu den Genotyphäufigkeiten der SNPs in Bezug gesetzt.

Für einen der untersuchten 20 Polymorphismen konnte eine Assoziation zur WMS-R-Subskala „Figurales Gedächtnis“ gefunden werden (Abb. 9). Dabei zeigten für rs2820108 ($p = 0,032$, Reg. = -0,212, SF = 0,099) Träger des Genotyp CC im Mittel die besten Leistungen.

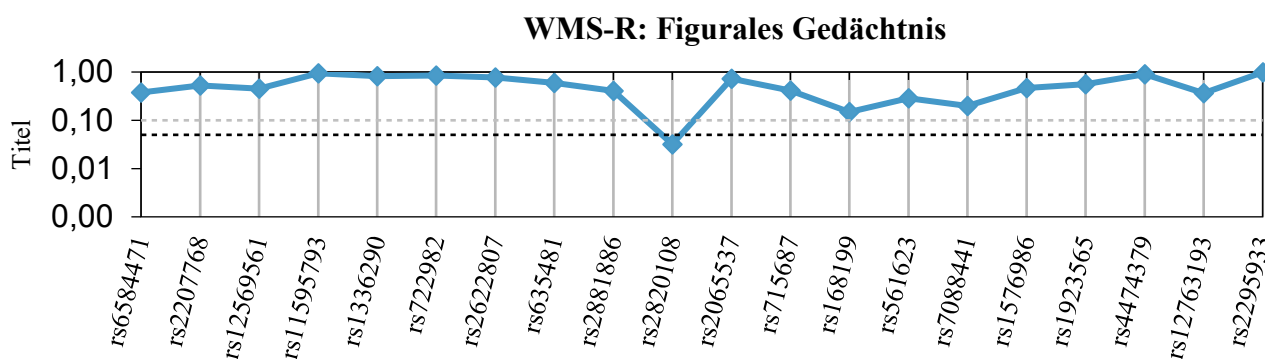


Abb. 9. Assoziation der Genotypverteilung mit dem Phänotyp „Figurales Gedächtnis“

Die p-Werte sind logarithmisch (x-Achse) für die einzelnen SNPs aufgetragen. Die SNPs (rs Nummern) auf der x-Achse sind nach ihrem Auftreten auf dem Gen von 5' nach 3' angeordnet. Das Signifikanzniveau von $p < 0,05$ ist mit der schwarzen Linie und das Trendniveau von $p < 0,1$ mit der hellgrauen Linie eingezeichnet.

Für 2 der untersuchten 20 Polymorphismen konnten Assoziationen zur WMS-R-Subskala „Logisches Gedächtnis 1“ gefunden werden (Abb. 10). Dabei zeigten für rs168199 ($p = 0,046$, Reg. = -0,853, SF = 0,427) Träger des Genotypen TT, für rs7088441 ($p = 0,030$, Reg.= -0,923, SF = 0,424) des Genotypen AA im Mittel die besten Leistungen.

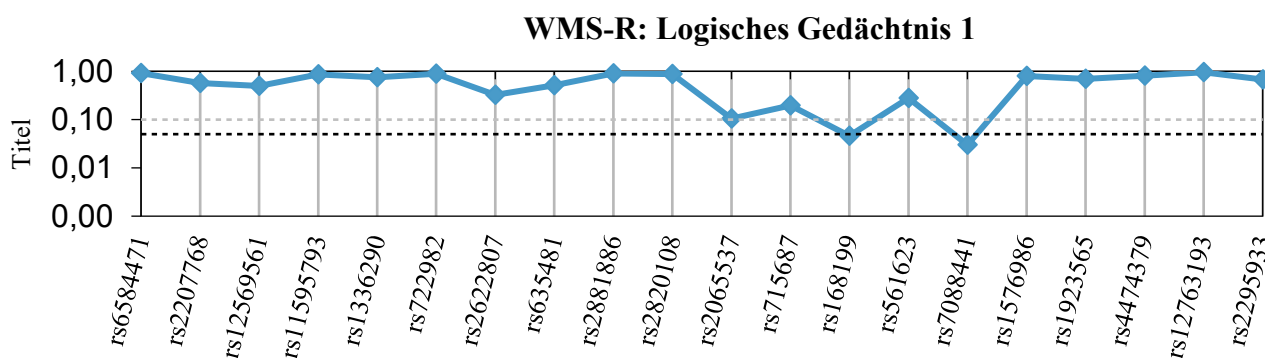


Abb. 10. Assoziation der Genotypverteilung mit dem Phänotyp „Logisches Gedächtnis 1“

Die p-Werte sind logarithmisch (x-Achse) für die einzelnen SNPs aufgetragen. Die SNPs (rs Nummern) auf der x-Achse sind nach ihrem Auftreten auf dem Gen von 5' nach 3' angeordnet. Das Signifikanzniveau von $p < 0,05$ ist mit der schwarzen Linie und das Trendniveau von $p < 0,1$ mit der hellgrauen Linie eingezeichnet.

Für einen der untersuchten 20 Polymorphismen konnte eine Assoziation zur WMS-R-Subskala „Visuelle Paarererkennung 1“ gefunden werden (Abb. 11). Dabei zeigten für rs561623 ($p = 0,045$, Reg. = $-0,476$, SF = $0,237$) Träger des Genotypen GG im Mittel die besten Leistungen.

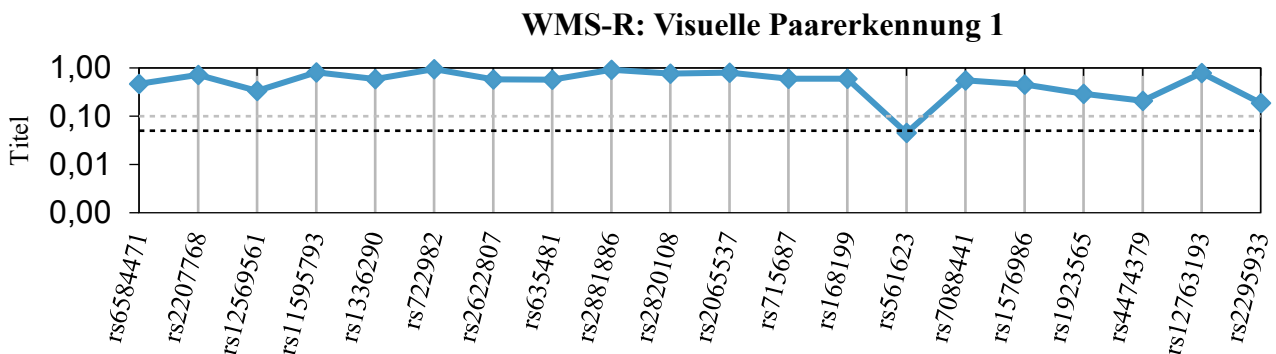


Abb. 11. Assoziation der Genotypverteilung mit dem Phänotyp „Visuelle Paarererkennung 1“

Die p-Werte sind logarithmisch (x-Achse) für die einzelnen SNPs aufgetragen. Die SNPs (rs Nummern) auf der x-Achse sind nach ihrem Auftreten auf dem Gen von 5' nach 3' angeordnet. Das Signifikanzniveau von $p < 0,05$ ist mit der schwarzen Linie und das Trendniveau von $p < 0,1$ mit der hellgrauen Linie eingezeichnet.

Für einen der untersuchten 20 Polymorphismen konnte ein Trend zu einer Assoziation zur WMS-R-Subskala „Visuelle Wiedergabe 1“ gefunden werden (Abb. 12). Dabei zeigten für rs168199 ($p = 0,093$, Reg. = $-0,531$, SF = $0,315$) Träger des Genotypen TT im Mittel die besten Leistungen im Test.

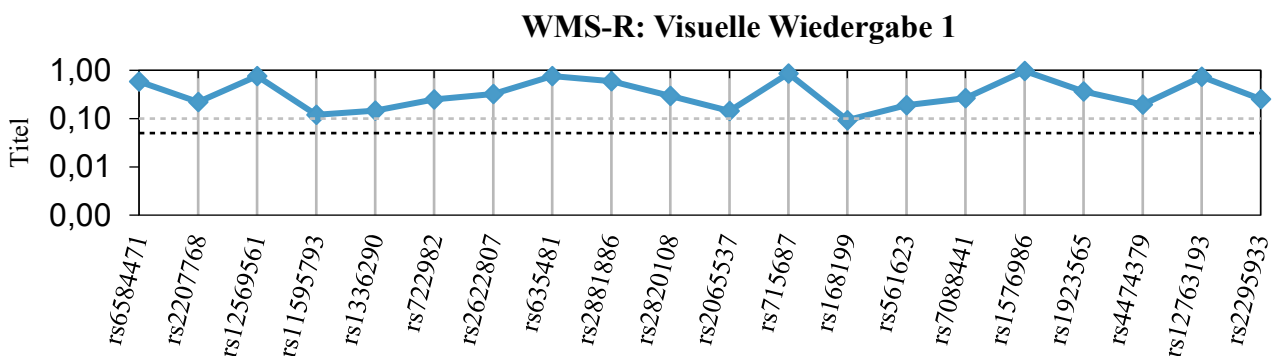


Abb. 12. Assoziation der Genotypverteilung mit dem Phänotyp „Visuelle Wiedergabe 1“

Die p-Werte sind logarithmisch (x-Achse) für die einzelnen SNPs aufgetragen. Die SNPs (rs Nummern) auf der x-Achse sind nach ihrem Auftreten auf dem Gen von 5' nach 3' angeordnet. Das Signifikanzniveau von $p < 0,05$ ist mit der schwarzen Linie und das Trendniveau von $p < 0,1$ mit der hellgrauen Linie eingezeichnet.

Für 3 der untersuchten 20 Polymorphismen konnten Assoziationen zur WMS-R-Subskala „Logisches Gedächtnis 2“ gefunden werden (Abb. 13). Dabei zeigten für rs168199 ($p = 0,017$, Reg. = $-1,136$, SF = $0,477$) Träger des Genotypen TT, für rs561623 ($p = 0,024$, Reg. = $-1,175$, SF = $0,517$) des Genotypen GG und für rs7088441 ($p = 0,012$, Reg. = $-1,196$, SF = $0,474$) des Genotypen AA im Mittel die besten Leistungen.

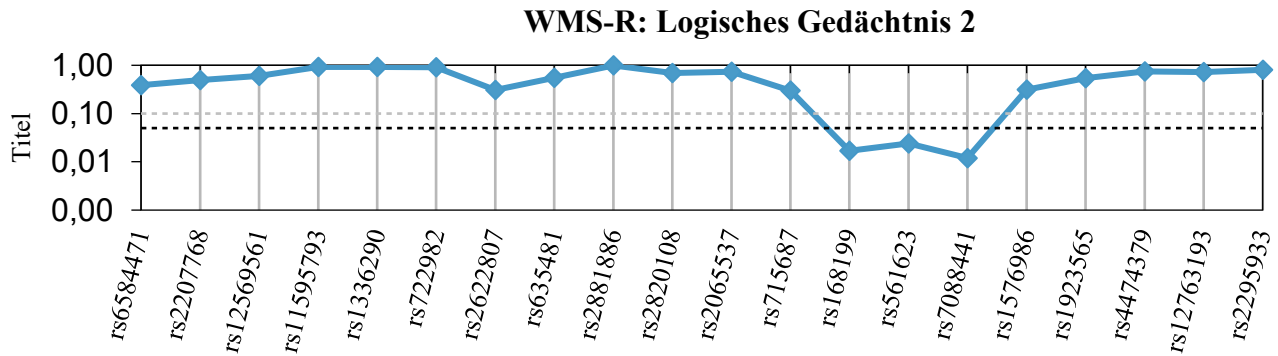


Abb. 13. Assoziation der Genotypverteilung mit dem Phänotyp „Logisches Gedächtnis 2“

Die p-Werte sind logarithmisch (x-Achse) für die einzelnen SNPs aufgetragen. Die SNPs (rs Nummern) auf der x-Achse sind nach ihrem Auftreten auf dem Gen von 5' nach 3' angeordnet. Das Signifikanzniveau von $p < 0,05$ ist mit der schwarzen Linie und das Trendniveau von $p < 0,1$ mit der hellgrauen Linie eingezeichnet.

Für einen der untersuchten 20 Polymorphismen konnte Trend zu einer Assoziation zur WMS-R-Subskala „Verbale Paarerkenntung 2“ gefunden werden (Abb. 14). Dabei zeigten für rs2881886 ($p = 0,066$, Reg. = 0,096, SF = 0,052) Träger des Genotypen GG im Mittel die besten Leistungen.

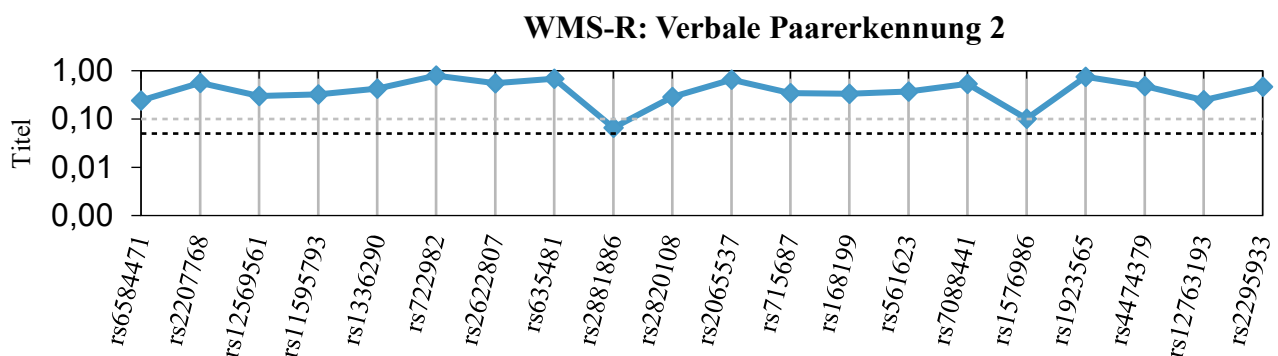


Abb. 14. Assoziation der Genotypverteilung mit dem Phänotyp „Verbale Paarerkenntung 2“

Die p-Werte sind logarithmisch (x-Achse) für die einzelnen SNPs aufgetragen. Die SNPs (rs Nummern) auf der x-Achse sind nach ihrem Auftreten auf dem Gen von 5' nach 3' angeordnet. Das Signifikanzniveau von $p < 0,05$ ist mit der schwarzen Linie und das Trendniveau von $p < 0,1$ mit der hellgrauen Linie eingezeichnet.

Für einen der untersuchten 20 Polymorphismen konnte ein Trend zu einer Assoziation zur WMS-R-Subskala „Visuelle Wiedergabe 2“ gefunden werden (Abb. 15). Dabei zeigten für rs2065537 ($p = 0,053$, Reg. = -0,821, SF = 0,424) Träger der Genotypen GG im Mittel die besten Leistungen.

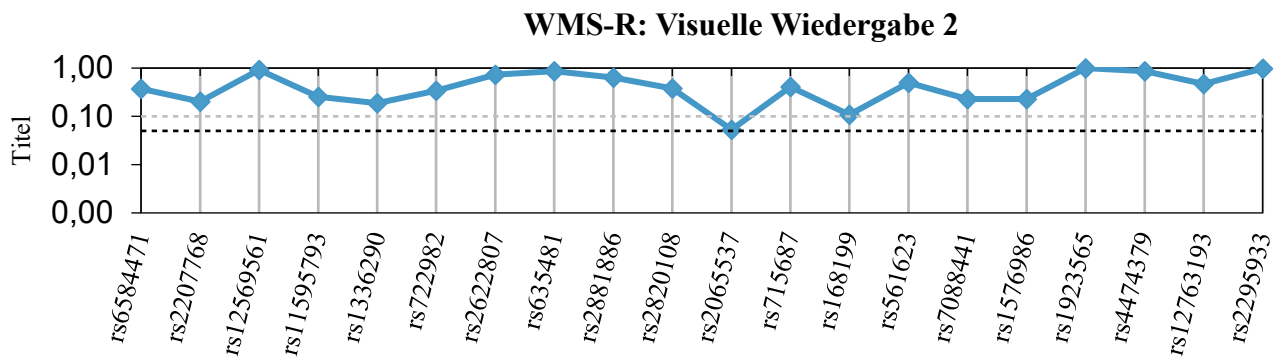


Abb. 15. Assoziation der Genotypverteilung mit dem Phänotyp „Visuelle Wiedergabe 2“

Die p-Werte sind logarithmisch (x-Achse) für die einzelnen SNPs aufgetragen. Die SNPs (rs Nummern) auf der x-Achse sind nach ihrem Auftreten auf dem Gen von 5' nach 3' angeordnet. Das Signifikanzniveau von $p < 0,05$ ist mit der schwarzen Linie und das Trendniveau von $p < 0,1$ mit der hellgrauen Linie eingezeichnet.

Für die Untertests „Mentale Kontrolle“, „Verbale Paarerkennung 1“, „Visuelle Paarerkennung 2“, „Zahlenspanne“, „Blockspanne“ konnten keine Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen der Genotypfrequenz und der Testleistung identifiziert werden.

3.5.7. Haplotypanalyse

In der Haplotypanalyse werden Genabschnitte („Blöcke“) basierend auf der LD-Struktur aus sehr häufig miteinander vererbten SNPs auf eine Assoziation zum zu untersuchenden Merkmal (hier: Gedächtnisleistung) begutachtet. Es fanden sich insgesamt 4 Blöcke, bei denen die untersuchten SNPs in hohem LD zueinander standen (Abb. 16):

- Block 1: rs11595793 + rs1336290 + rs722982
- Block 2: rs2622807 + rs635481
- Block 3: rs168199 + rs561623
- Block 4: rs1923565 + rs4474379 + rs12763193 + rs2295933

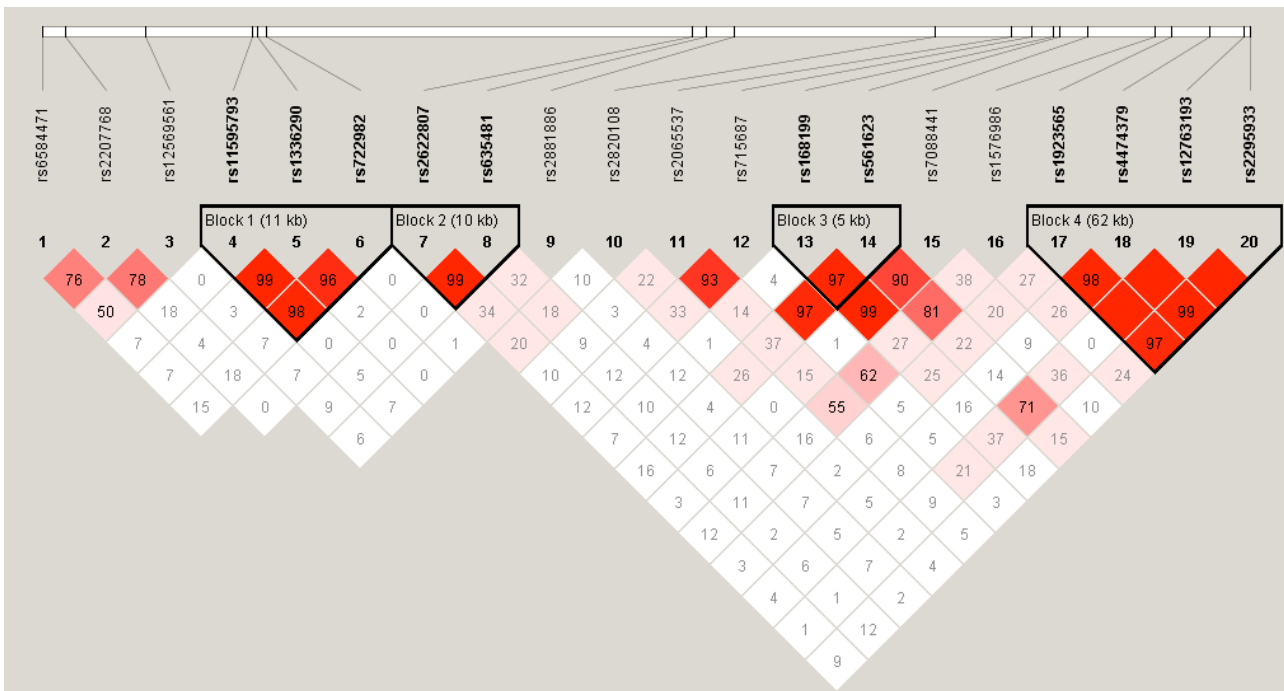


Abb. 16. LD-Blockstruktur der 20 Polymorphismen des *NRG3*-Gens in der Gesamtstichprobe

Die untersuchten SNPs werden entlang ihrer Position auf der DNA dargestellt. Die 4 umrahmten Blöcke stellen dabei miteinander im LD liegende SNPs dar. Die Zahlen in den Rauten stellen die prozentuale Vererbungshäufigkeit zwischen SNPs dar. Eine tiefrote Farbe symbolisiert eine >95%-ige Wahrscheinlichkeit der gemeinsamen Weitervererbung, Rauten ohne Zahlenangabe zeigen eine 100%-ige Kopplung an.

Bei der Untersuchung der Assoziation zwischen der Haplotypfrequenz von Block 2 und den Skalen der WMS-R ergaben sich keine Zusammenhänge zu den Summenskalen. Es konnten jedoch für zwei der Subskalen nominal signifikante Ergebnisse gefunden werden.

Für den Phänotyp „Visuelle Wiedergabe 1“ zeigen Träger des Haplotypen TT der SNPs rs2622807, rs635481 (Block 2) höhere Testwerte (score = 2,400, $p = 0,018$) im Vergleich zu allen anderen Trägern. Für den Phänotyp „Blockspanne“ zeigen Träger des Haplotypen CT der SNPs rs2622807, rs635481 ebenfalls niedrigere Werte (score = -2,022, $p = 0,040$) im Vergleich zu allen anderen Trägern (Tab. 17).

Tab. 17. Assoziation der Block 2-Haplotypen mit WMS-R Subskalen					
SNP	Haplotyp	Frequenz	Phänotyp	Score	sim. p-Wert
Block 2: rs2622807, rs635481	CT	0,676	Visuelle Wiedergabe 1	-0,375	0,718
				-0,456	0,649
				2,400	0,018
	TT	0,022	Blockspanne	-2,022	0,040
				1,620	0,100
				1,319	0,191

sim. = simuliert, grau unterlegt = nominal signifikant

Für Block 3 wurden Assoziationen zur Testleistung in der Hauptsummenskala „Allgemeines Gedächtnis“, sowie zur Leistung in vier Untertests identifiziert (Tab. 4.12).

Für den Phänotyp „Allgemeines Gedächtnis“ zeigten Träger des Haplotypen TG der SNPs rs168199, rs561623 (Block 3) höhere Testleistungen (score = 2,025, p = 0,041) im Vergleich zu allen anderen Trägern.

Für den Untertest „Verzögerte Wiedergabe“ zeigten Träger des Haplotypen TG ebenfalls signifikant höhere Testwerte (score = 2,027, p = 0,041) im Vergleich zu allen anderen Trägern, die Träger des komplementären Haplotypen GT einen Trend zu niedrigeren Werten (score = -1,633, p = 0,065).

Auch für den Phänotypen „Logisches Gedächtnis 2“ zeigten Träger des Haplotypen TG höhere Testergebnisse (score = 2,222, p = 0,039) im Vergleich zu allen anderen Trägern, die Träger des komplementären Haplotypen GT einen Trend zu niedrigeren Werten (score = -2,020, p = 0,065). Der Phänotyp „Visuelle Paarerkenung 1“ zeigte zwar keinen Zusammenhang mit einer Häufung des Haplotypen TG bei besseren Leistungen, Träger des komplementären Haplotypen GT zeigten jedoch niedrigere Testleistungen (score = -2,010, p = 0,049) und wiesen damit indirekt die gleiche Assoziationsrichtung auf. im Vergleich zu allen anderen Trägern, die Träger Haplotypen GG zeigten einen Trend zu höheren Werten (score = 1,844, p = 0,074).

Im Gegensatz dazu waren die Leistungen der TG- Haplotypträger für Phänotyp „Logisches Gedächtnis 1“ mit niedrigeren Werten (score = -2,079, p = 0,041) im Vergleich zu allen anderen Trägern verbunden (Tab. 18).

Tab. 18. Assoziation der Block3-Haplotypen mit WMS-R Subskalen					
SNP	Haplotyp	Frequenz	Phänotyp	Score	sim. p-Wert
Block 3: rs168199, rs561623	GG GT TG	0,163 0,309 0,526	Allgemeines Gedächtnis	-0,711 -1,474 2,025	0,473 0,145 0,041
			Verzögerte Wiedergabe	-2,022 1,620 1,319	0,552 0,087 0,041
			Visuelle Paarerkenung 1	1,844 -2,010 0,579	0,074 0,049 0,562
			Logisches Gedächtnis 1	-1,514 -0,834 -2,079	0,126 0,407 0,041
			Logisches Gedächtnis 2	-0,310 -2,020 2,22	0,759 0,053 0,039

sim. = simuliert, grau unterlegt = nominal signifikant, hellgrau unterlegt = Trend

Für den LD-Block 4 konnten keine Zusammenhänge zu den Summenskalen identifiziert werden, Allerdings zeigten für den Phänotyp „Zahlenspanne“ Träger des Haplotypen der SNPs rs1923565, rs4474379, rs12763193, rs2295933 höhere Leistungen (score = 2,066, p = 0,030) im Vergleich zu allen anderen Trägern (Tab. 19).

Tab. 19. Assoziation der Block4-Haplotypen mit dem Phänotyp „Zahlenspanne“				
SNP	Haplotyp	Frequenz	Score	sim. p-Wert
Block 4: rs1923565, rs4474379, rs12763193, rs2295933	CACG	0,065	-1,356	0,174
	CGCA	0,287	-0,326	0,740
	GACG	0,155	2,066	<u>0,030</u>
	GATG	0,480	-0,198	0,828
sim. = simuliert, grau unterlegt = nominal signifikant				

Für die Summenskalen „Verbales Gedächtnis“ und „Visuelles Gedächtnis“, sowie die Unterskalen „Aufmerksamkeit“, „Mentale Kontrolle“, „Figurales Gedächtnis“, „Paarerkenung 2“ und „visuelle Wiedergabe 2“ konnte keine nominal signifikanten Zusammenhänge oder Trend gefunden werden. Des Weiteren konnte für keine der Summen- oder Unterskalen eine Assoziation zu Block 1 identifiziert werden.

4. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde in einer genetischen Fall-Kontroll Untersuchung an 347 gesunden und 178 an Schizophrenie erkrankten Probanden nach einer Assoziation zwischen 20 SNPs des *NRG3*- Gens und dem Phänotyp „Schizophrenie“ gesucht. Des Weiteren wurde in der Gesamtgruppe die Assoziation zwischen den SNPs und der Gedächtnisleistung mit der deutschen Version der Wechsler Memory Scale in Revision (WMS-R) geprüft. Dazu wurden die Testergebnisse der Summenskalen und einzelnen Untertests zur Genotyp- und Haplotypfrequenz mittels linearer Regression im additiven Modell in Beziehung gesetzt.

In der Fall-Kontroll-Analyse zeigten sich signifikante Zusammenhänge zwischen 4 SNPs und der Schizophrenie in mindestens einem der untersuchten Modelle, wobei Träger der selteneren Allele (rs11595793 (G), rs2622807 (T), rs635481 (C), rs1336290 (C)) in der Patientengruppe gehäuft auftraten. Dies weist darauf hin, dass die 4 betreffenden minoren Allele Risikoallele für die Schizophrenie darstellen könnten. Eine Überlappung von SNPs zu Assoziationen mit der Gedächtnisleistung fand sich in der Haplotypanalyse für die Varianten des Blocks 2, lokalisiert in Intron 4. Hier waren die Träger des Schizophrenie-Risikoallels (rs2622807 (T), rs635481 (C)) eher bei besseren Leistungen in "Aufmerksamkeit und Konzentration" zu beobachten bzw. zeigten keinen klaren Zusammenhang bei der "Visuellen Wiedergabe 1" (Haplotyp TT bei besseren Leistungen).

Weitere Überschneidungen zwischen Schizophrenie-Risikovarianten und mit kognitiven Leistungen assoziierten SNPs konnten nicht identifiziert werden, es fanden sich jedoch in den Untersuchungen zur Kognition für 2 einzelne SNPs und weitere 2 LD-Blöcke signifikante Assoziationen mit verschiedenen Leistungsaspekten in der WMS-R. Dabei spiegelte die Einzel-SNP-Analyse sich in den Ergebnissen zu LD-Block 3 wider, während für die in Block 4 enthaltenen Varianten in der Einzelanalyse keine signifikanten Ergebnisse zum Vergleich zur Verfügung standen.

Der Haplotyp GT des LD-Blocks 3 (rs168199, rs561623), der die selteneren Allele G und T enthielt, war mit schlechteren und der komplementäre Haplotyp TG mit besseren Leistungen in der WMS-R assoziiert (Leistungsaspekt „Allgemeines Gedächtnis“, sowie die dazugehörigen Subtests „Logisches Gedächtnis 1“, „Visuelle Wiedergabe 1“, „Visuelle Paarerkenntnis 1“, sowie der Aspekt „Verzögerte Wiedergabe“ mit dem Subtest „Logisches Gedächtnis 2“). Der in hohem LD liegende, jedoch nicht in Block 3 enthaltene SNP rs7088441 zeigte für das mit den minoren Allelen der Block3 -SNPs (rs168199 (G) und rs561623 (T)) korrelierende G-Allel ebenfalls einen Zusammenhang zu schlechteren Testleistungen im Aspekt „Allgemeines Gedächtnis“, sowie der dazugehörigen Domäne "Verbales Gedächtnis" und dem Subtest „Logisches Gedächtnis 2“.

Weitere Ergebnisse waren ein Zusammenhang von rs2820108, lokalisiert in Intron 4 zwischen den LD-Blöcken 2 und 3, mit schlechteren Leistungen für die Träger des selteneren A-Allels im Subtest

„Figurales Gedächtnis“, sowie ein Zusammenhang des Haplotyps GACG (LD-Block 4, rs1923565, rs4474379, rs12763193, rs2295933) mit besseren Leistungen im Subtest „Zahlenspanne“.

4.1 Diskussion der Methoden

Stichprobengröße

In der vorliegenden Arbeit wurde eine Stichprobe von 525 Probanden, bestehend aus 347 gesunden und 178 an Schizophrenie erkrankten Personen, in Hinblick auf eine Assoziation von 20 SNPs des *NRG3*-Gens zur Schizophrenie sowie zu kognitiven Domänen untersucht.

Bezogen auf die kognitive Analyse lag die Stichprobengröße von 525 Personen in einer ähnlichen Größenordnung wie die einer weiteren Arbeit zur Assoziation kognitiver Phänotypen mit Varianten des *NRG3*-Gens, bei der insgesamt 634 Probanden untersucht wurden. Für die Komplexität der untersuchten Fragestellung sind jedoch beide als sehr klein einzuschätzen.

In genomweiten Assoziationsanalysen (GWAS) sind die Stichproben in der Regel zwar erheblich größer, jedoch steigt damit auch die Heterogenität der erhobenen Daten. Die resultierenden Ergebnisse beziehen sich daher meist auf allgemeineren Phänotypen wie z.B. den Generalfaktor der Intelligenz „g“, während kleinere Assoziationsstudien spezifischere Zusammenhänge auch zu Teilbereichen der Intelligenz- oder Gedächtnisleistung besser aufdecken können, insbesondere, wenn hierfür geeignete Kandidatengene untersucht werden. Kleinere Assoziationsstudien stellen damit bis heute eine sinnvolle Ergänzung der großen GWAS dar (Tam et al. 2019).

In Hinblick auf die Assoziation zum Erkrankungsstatus Schizophrenie ist die Datenlage aus kleineren Studien heterogen. Hier konnten, wie in der vorliegenden Studie, zum Teil positive Assoziationen gefunden werden (Benzel et al. 2007, Wang et al. 2008, Chen et al. 2009, Zeledon et al. 2015), während dies in späteren Kontrolluntersuchungen teilweise nicht reproduziert werden konnte (Pasaje et al. 2011, Zhang et al. 2013). Aufgrund der geringen Stichprobengrößen zwischen 525 und 1600 Probanden bleibt unklar, ob es sich hier um falsch-positive bzw. negative Ergebnisse handelt.

Da in der vorliegenden Arbeit 20 SNPs und 16 kognitive Phänotypen, deren Abhängigkeiten voneinander teilweise sehr stark waren, in einer vergleichsweise kleinen Stichprobe (n=525) untersucht wurden, erhöhte sich zwar das Risiko für einen Typ-1-Fehler (Multiples Testen), eine Bonferroni- oder FDR-Korrektur (*false discovery rate*) hätte jedoch die Power der Studie reduziert. Die Ergebnisse sind entsprechend als erste Hinweise explorativen Charakters einzuschätzen und müssen mit Vorsicht interpretiert werden.

Große Assoziationsstudien zur Schizophrenie mit mehreren zehntausend Patienten und über 100.000 Kontrollen ergeben wesentlich robustere Ergebnisse, die sich zum großen Teil bei nochmaliger Erweiterung der Stichprobe validieren lassen. So zeigten die innerhalb des Psychiatric Genomics Consortium zusammengefassten Stichproben aus knapp 37.000 Patienten und 113.000 Kontrollen in

einer 2014 veröffentlichten GWAS einen signifikanten Zusammenhang zu 128 LD unabhängigen SNPs in 108 genomischen Loci (Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics 2014). Eine Erweiterung dieser Stichprobe auf ca. 76.000 Patienten und 243.000 Kontrollen ergab einen Zusammenhang zu 342 Index-SNPs in 287 Loci, wobei lediglich eine Variation der vorherigen GWAS nicht bestätigt werden konnte (Trubetsky et al. 2022). Eine Replikation der Ergebnisse der vorliegenden Studie bzw. eine Überprüfung der hier gefundenen Zusammenhänge in den GWAS würde zu einer deutlichen Verbesserung Ergebnisqualität führen.

Auswahl der Probanden und Diagnostik

Insbesondere bei geringer Fallzahl ist die strenge Auswahl der Probanden entscheidend, um Fremdeinflüsse auf das Ergebnis zu vermeiden. Da die Inzidenz der Schizophrenie in der Bevölkerung hoch ist, ermöglicht eine gute Selektion der Probanden leichter eine Aussage zu signifikanten Zusammenhängen für einzelne SNPs. Für die Fall-Kontroll-Untersuchung zur Schizophrenie wurden die Probanden der Kontrollgruppe in einem mehrstufigen Verfahren rekrutiert, bei dem nach und nach hirngorganische und psychiatrische Erkrankungen ausgeschlossen wurden. Nahe Verwandte mit psychischen Erkrankungen wurden ebenfalls nicht in die Kontrollgruppe aufgenommen. Die ausführliche Anamnese wurde in der Kontrollgruppe zum Ausschluss psychischer Belastungen um das Strukturierte Klinische Interview für DSM-IV (SKID) ergänzt. In der Patientengruppe wurde das Interview zur Sicherung der Diagnose durchgeführt. Das SKID ist ein bewährtes Instrument, welches bereits in verschiedenen anderen Studien angewendet wurde (Wittchen et al. 1997).

Die psychiatrischen Patienten erfüllten alle die DSM-IV-Kriterien für Schizophrenie. DSM-IV hat sich im Vergleich zum ICD10 als Klassifikationssystem international für psychiatrische Diagnosen durchgesetzt. Weiter führten Substanzabusus, Zustände nach hirngorganischen Verletzungen, kognitiv wirksame Stoffwechselstörungen und eventuell vorliegende weitere neuropsychiatrische Störungen wie z.B. Persönlichkeitsstörungen ebenfalls zum Ausschluss ((BfArM) 2025).

Kognitive Testung

Zur Untersuchung des Gedächtnisses kam außer dem klinischen Interview als standardisierter Test die deutsche Fassung der Wechsler Memory Scale in Revision (WMS-R) von 2000 zum Einsatz (Härtling et al. 2000). Dabei wurden die Rohwerte in den einzelnen Leistungstests und die 5 Leistungsaspekte statistisch untersucht und analysiert. Die WMS-R untersucht dabei vor allem das allgemein verbale Gedächtnis sowie das allgemein visuelle Gedächtnis. Durch die Tests Zahlenspanne vorwärts und rückwärts, logisches Gedächtnis 1 & 2 sowie verbale Paarerkenntung 1 & 2 wurde das verbale Gedächtnis nach sofortiger Konfrontation mit dem Lerninhalt sowie 30

Minuten später erneut untersucht. Dabei gibt die erste Untersuchungsreihe bestehend aus „Logisches Gedächtnis 1“, „Verbale Paarerkenung 1“ und „Zahlenspanne“ Auskunft über die Leistungsfähigkeit der phonologischen Schleife des Kurzzeitgedächtnisses. Der zweite Teil bestehend aus „Logisches Gedächtnis 2“ und „Verbale Paarerkenung 2“ sammelt Informationen zur Leistung des deklarativen Langzeitgedächtnisses. Das visuelle Gedächtnis wurde mittels der Tests „Figurales Gedächtnis“, „Blockspanne“, „Visuelle Paarerkenung 1 & 2“ und „Visuelle Wiedergabe 1 & 2“ ebenfalls im Abstand von 30 Minuten zweimal untersucht. Dabei waren die Tests zu Beginn, „Figurales Gedächtnis“, „Visuelle Paarerkenung 1“ und „Visuelle Wiedergabe 1“, zum Test des viso-spatialen „Zeichenblocks“ (*Viso-Spatial-Sketchpad: VSSP*) verantwortlich, während die Tests „Visuelle Paarerkenung 2“ und „Visuelle Wiedergabe 2“ das visuelle Langzeitgedächtnis testeten.

Aus den Ergebnissen in den einzelnen Tests konnten dann noch 5 übergeordnete Leistungsaspekte errechnet werden:

- Allgemeines Gedächtnis (Verbales Gedächtnis + Visuelles Gedächtnis)
- Visuelles Gedächtnis (gewichtete Addition der Einzeltestwerte)
- Verbales Gedächtnis (gewichtete Addition der Einzeltestwerte)
- Aufmerksamkeit/Konzentration (gewichtete Addition der Einzeltestwerte)
- Verzögerte Wiedergabe (gewichtete Addition der Einzeltestwerte)

Ein Kritikpunkt an der WMS-R für die gewählte Fragestellung könnte sein, dass diese Skala vornehmlich für Individuen in einem klinisch-neuropsychologischen Bereich gestaltet wurde. Daher können in diesem Test bei der Testung von gesunden Individuen aus dem oberen Leistungsbereich Deckeneffekte auftreten, welche die Ergebnisse verfälschen oder verschleiern könnten, also besonders leistungsfähige Individuen näher am Rest der Gruppe platzieren, als es tatsächlich der Fall wäre. Da die Testgruppe aus Schizophrenie-Patienten und gesunden Probanden bestand, war die WMS-R eine anerkannte Skala, die dieses erweiterte Spektrum an Teilnehmern mit bestmöglicher Zuverlässigkeit auf deren Gedächtnisleistung zu prüfen vermochte (Härtling et al. 2000).

Indem streng nach den Anweisungen des Handbuches vorgegangen wurde, konnte die Objektivität und Untersucherunabhängigkeit des Tests gewährleistet werden. Zu diesem Zweck wurden alle Versuchsleiter gut trainiert und wurden durch erfahrene Mitarbeiter in Testdurchführung und Testauswertung geprüft und kontrolliert. Weiter fanden die Testgespräche in immer gleichen Räumlichkeiten statt, wodurch äußere Störfaktoren auf ein Minimum reduziert werden konnten, die durch veränderte Umgebungsbedingungen die Leistung der Teilnehmer hätten beeinflussen können.

Alter und Geschlecht

Insgesamt wurde angestrebt, die Gruppe der Gesunden und die der Patienten in Hinblick auf potentielle Einflussfaktoren möglichst ähnlich zu halten.

In Hinblick auf die Altersverteilung zwischen Patienten mit Schizophrenie (MW= 38,9 Jahre) und gesunden Kontrollen (48,2 Jahre) ergab sich ein deutlicher Unterschied mit einem höheren Altersdurchschnitt in der Kontrollgruppe. Einerseits widerspricht dieser Unterschied dem Bestreben, mögliche zusätzliche Einflussfaktoren aus der Analyse zu entfernen, andererseits erweist sich gerade diese Richtung der Altersverteilung möglicherweise als vorteilhaft, da so zum großen Teil ausgeschlossen werden kann, dass sich innerhalb der Kontrollgruppe Individuen befinden, bei denen eine Schizophrenie zu einem späteren Zeitpunkt zum Ausbruch kommt.

Für die kognitive Testung war das Alter insofern relevant als die Vorgaben für den Altersbereich der WMS-R von 16 - 75 Jahren eingehalten werden mussten (Härting et al. 2000). Da das Alter einen nachweisbaren Effekt auf die kognitive Leistung besitzt (Ramanan et al. 2015), die Möglichkeit einer Transformation der Indizes der WMS-R auf der Basis einer altersadaptierten Normtabelle aber nicht verwendet wurde, wurden für alle Kalkulationen die Rohwerte unter Einbezug des Alters als Kovariable verwendet.

Auch bei der Geschlechterverteilung wurde versucht eine möglichst gleichförmige Verteilung zwischen Patienten und Kontrollen zu erreichen. Während frühere Untersuchungen eine mit 1,5 deutlich höhere Prävalenz bei männlichem im Vergleich zu weiblichem Geschlecht (1,0) für Schizophrenie konstatierten (Tandon et al. 2008), ergaben aktuellere Analysen ein weitgehend ausgeglichenes Verhältnis (Merikangas und Almasy 2020). In der vorliegenden Arbeit war das Verhältnis von Frauen zu Männern bei den Gesunden (47,3% Männer und 52,7% Frauen) im Vergleich zu den Patienten (63,5% Männer und 36,5% Frauen) deutlich zugunsten der Frauen verschoben. In der Gesamtstichprobe waren mit 52,8% etwas mehr weibliche als männliche Probanden enthalten. Mögliche Assoziationen könnten so auf dem unterschiedlichen Geschlecht beruhen und nicht auf den untersuchten Phänotyp (Schizophrenie oder Gedächtnis) hinweisen. Daher wurde auch der Faktor Geschlecht als Kovariablen in die statistische Auswertung mit einbezogen. Es wäre jedoch möglicherweise sinnvoll, die Analysen getrennt nach Geschlecht durchzuführen, zumal weibliches Geschlecht in vorangegangenen Studien oft mit besseren verbalen Testleistungen assoziiert wurde (Hirnstein et al. 2023). Aufgrund der geringen Fallzahl wurde in der vorliegenden Studie jedoch darauf verzichtet.

Ethnizität

Bei Nichtbeachten der Allelverteilungsunterschiede in verschiedenen Populationen kann es zu falsch positiven oder negativen Ergebnissen kommen (Boddeker und Ziegler 2000). Daher muss die

Herkunft bei genetischen Untersuchungen berücksichtigt werden. In der vorliegenden Arbeit wurden ausschließlich europäische Teilnehmer eingeschlossen, deren Eltern und Großeltern ebenfalls aus Europa stammten.

Um die Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit anderen Ethnizitäten zu beurteilen, wurden die in der vorliegenden Arbeit bestimmten Allel- und Genotypverteilungen der 4 mit Gedächtnisleistung assoziierten SNPs, sowie der 3 mit Schizophrenie assoziierten SNPs via ensembl.org mit dem 1000 Genomes Projekt verglichen (The Genomes Project 2015) (Tab. 20).

- rs2820108: Es zeigte sich für das A-Allel und den AA-Genotyp ein selteneres Vorkommen in der hispanoamerikanischen, ostasiatischen und etwas weniger ausgeprägt auch in der europäischen Population, und dagegen ein häufigeres Vorkommen in der afrikanischen Population.
- rs168199: Es zeigte sich eine ähnliche Genotyp- und Allelverteilung zwischen der vorliegenden Studie und den afrikanischen Daten. Deutlich abweichend war die ostasiatische Population, bei der das C-Allel und auch der CC-Genotyp seltener vorkamen, während es in der europäischen und hispanoamerikanischen Population deutlich häufiger als in dieser Studie zu finden war.
- rs561623: Hier zeigte sich für das T-Allel und den TT-Genotyp ein deutlich häufigeres Vorkommen in der hispanoamerikanischen Population, während die europäischen, ostasiatischen und afrikanischen Verteilungen der hier vorliegenden Verteilung ähnlich waren.
- rs7088441: Hier zeigte sich für das G-Allel und den GG-Genotypen insbesondere in der ostasiatischen, sowie weniger ausgeprägt auch in den afrikanischen und hispanoamerikanischen Populationen ein selteneres Vorkommen. Die Verteilung in Europa lag etwas näher an den hier vorliegenden Daten.
- rs11595793: Hier zeigte sich für das C-Allel und den CC-Genotypen weltweit ein viel selteneres Vorkommen als in dieser Studie und den europäischen Ergebnissen.
- rs2622807: Für diesen SNP zeigte sich für das G-Allel und den GG-Genotypen weltweit ein viel selteneres Vorkommen als in dieser Studie und den europäischen Ergebnissen.
- rs635481: Hier zeigte sich für das A-Allel und den AA-Genotypen in der afrikanischen und ostasiatischen Population ein viel selteneres Vorkommen als in den eigenen Daten und den europäischen Ergebnissen.

Erwartungsgemäß zeigte sich für die SNPs rs561623, rs11595793, rs2622807 und rs635481 somit eine gute Vergleichbarkeit mit der europäischen Population. Für rs168199 war die Verteilung den afrikanischen Daten am ähnlichsten, die Variabilität zwischen den beiden Populationen aber niedrig. Insgesamt ist die Vergleichbarkeit zu anderen Populationen daher deutlich eingeschränkt, da die Abweichungen zum Teil sehr groß ausfielen.

Tab. 20. Allel- und Genotypverteilung anhand der 1000 Genomes Datenbank (Phase III)

	Genotypverteilung			Allelverteilung	
rs2820108	AA	AC	CC	A	C
Diese Studie	0,20	0,53	0,27	0,47	0,53
1000Gen EUR	0,18	0,45	0,37	0,40	0,60
1000Gen AFR	0,30	0,50	0,21	0,55	0,45
1000Gen AMR	0,12	0,46	0,42	0,35	0,65
1000Gen EAS	0,12	0,46	0,42	0,35	0,65
rs168199	GG	GT	TT	G	T
Diese Studie	0,22	0,50	0,28	0,47	0,53
1000Gen EUR	0,29 (CC)	0,50 (AC)	0,21 (AA)	0,54 (C)	0,46 (A)
1000Gen AFR	0,23 (CC)	0,52 (AC)	0,25 (AA)	0,49 (C)	0,51 (A)
1000Gen AMR	0,29 (CC)	0,46 (AC)	0,29 (AA)	0,52 (C)	0,48 (A)
1000Gen EAS	0,10 (CC)	0,46 (AC)	0,44 (AA)	0,33 (C)	0,67 (A)
rs561623	TT	TG	GG	T	G
Diese Studie	0,09	0,43	0,48	0,30	0,70
1000Gen EUR	0,12 (AA)	0,46 (AC)	0,42 (CC)	0,35 (A)	0,65 (C)
1000Gen AFR	0,05 (AA)	0,41 (AC)	0,54 (CC)	0,26 (A)	0,74 (C)
1000Gen AMR	0,19 (AA)	0,44 (AC)	0,37 (CC)	0,41 (A)	0,59 (C)
1000Gen EAS	0,09 (AA)	0,43 (AC)	0,48 (CC)	0,30 (A)	0,70 (C)
rs7088441	GG	GA	AA	G	A
Diese Studie	0,21	0,50	0,29	0,46	0,54
1000Gen EUR	0,27	0,50	0,23	0,52	0,48
1000Gen AFR	0,20	0,49	0,31	0,34	0,66
1000Gen AMR	0,13	0,43	0,44	0,34	0,66
1000Gen EAS	0,02	0,25	0,73	0,14	0,86
rs11595793	GG	CG	CC	G	C
Diese Studie	0,15	0,49	0,36	0,40	0,60
1000Gen EUR	0,17	0,48	0,36	0,40	0,60
1000Gen AFR	0,59	0,36	0,05	0,77	0,23
1000Gen AMR	0,32	0,51	0,18	0,57	0,43
1000Gen EAS	0,60	0,34	0,06	0,77	0,23
rs2622807	GG	AG	AA	G	A
Diese Studie	0,46	0,43	0,11	0,67	0,33
1000Gen EUR	0,49 (CC)	0,38 (TC)	0,13 (TT)	0,68 (C)	0,32 (T)
1000Gen AFR	0,02 (CC)	0,30 (TC)	0,67 (TT)	0,17 (C)	0,83 (T)
1000Gen AMR	0,27 (CC)	0,54 (TC)	0,25 (TT)	0,48 (C)	0,52 (T)
1000Gen EAS	0,20 (CC)	0,46 (TC)	0,34 (TT)	0,43 (C)	0,57 (T)
rs635481	AA	AG	GG	A	G
Diese Studie	0,49	0,42	0,10	0,69	0,31
1000Gen EUR	0,50 (TT)	0,38 (TC)	0,12 (CC)	0,69 (T)	0,31 (C)
1000Gen AFR	0,07 (TT)	0,43 (TC)	0,50 (CC)	0,29 (T)	0,71 (C)
1000Gen AMR	0,23 (TT)	0,55 (TC)	0,23 (CC)	0,50 (T)	0,50 (C)
1000Gen EAS	0,21 (TT)	0,43 (TC)	0,36 (CC)	0,42 (T)	0,58 (C)

EUR: Europäische Population, AFR: Afrikanische Population, AMR: Hispanoamerikanische Population, EAS: Ostasiatische Population

4.2. Diskussion der Ergebnisse

Genetik weist mit einer Heritabilität von 0,6-0,8 einen großen Einfluss auf das Erkrankungsrisiko für Schizophrenie und bildet den wichtigsten anerkannten Risikofaktor für die Entwicklung der Erkrankung (Tandon et al. 2024). Zusätzlich sind kognitive Defizite bei an Schizophrenie Erkrankten ebenfalls seit Erstbeschreibung als „Dementia praecox“ durch Emil Kraepelin ein Kernbestandteil der zugehörigen Symptome, welche bis heute konstant beobachtet werden (Kraepelin 1919, Gur und Gur 2013). Auch auf kognitive Fähigkeiten üben genetische Variationen einen zentralen Einfluss aus. Der Erblichkeitskoeffizient liegt zwischen 0,4 und 0,8 und variiert nach sozioökonomischem Status und abhängig von weiteren Kofaktoren (Plomin und Deary 2015).

Deary et al. (2022) berichten eine Heritabilität von etwa 56 % für spezifische kognitive Fähigkeiten, einschließlich des Gedächtnisses. Diese Befunde betonen die bedeutende Rolle genetischer Faktoren bei der individuellen Variation von Gedächtnisleistungen (Deary et al. 2022).

Die Neureguline haben ihren Funktionsschwerpunkt als Liganden für die Rezeptoren der ErbB-Gruppe (Mei und Nave 2014). Diese Rezeptoren werden von vielen Zellen des Körpers exprimiert und dienen gemeinsam mit den Neuregulinen und weiteren Botenstoffen zur Vermittlung wichtiger Zell-Zell-Kontakte und haben damit Schlüsselpositionen im Zellwachstum und der Entwicklung verschiedener Organsysteme inne. Neuregulin 3 kommt als Mitglied der Neuregulinfamilie vor allem im sich entwickelnden oder adulten Nervensystem vor und spielt in seiner Rolle als Regulator für Zelldifferenzierung und Zelltod- oder Überleben eine wichtige Rolle im menschlichen Gehirn (Zhang et al. 1997, Carteron et al. 2006, Zeledon et al. 2015, Paterson et al. 2016). Seine Beteiligung an der Suszeptibilität für Schizophrenie im Sinne einer Entwicklungsstörung sowie ein Einfluss auf kognitive Fähigkeiten war daher naheliegend und wurde in der vorliegenden Fall-Kontroll- und Kognitionsassoziationsstudie an 178 Patienten und 347 Probanden anhand von genetischen Assoziationsstudien überprüft.

Schizophrenie

Eine Assoziation mit Schizophrenie konnte für 4 SNPs identifiziert werden (Abb. 17, grüne Umrahmung), wobei das jeweils seltenere Allel in den Patienten gehäuft auftrat. Weitere Kandidatengenstudien, die den Einfluss verschiedener *NRG3*-Variationen auf das Erkrankungsrisiko untersuchten, kamen zu unterschiedlichen Ergebnissen. Neben der hier vorliegenden Studie, zeigten die beiden am deutlichsten assoziierten SNPs rs2622807, rs635481 in einer erweiterten Stichprobe der Arbeitsgruppe ebenfalls einen Zusammenhang zum Fall-Kontroll-Status (Gruber 2014). Zusätzlich untersuchten auch Benzel et al. 2007 eine europäische Stichprobe und konnten signifikante

Assoziationen zu 10 aus 105 untersuchten SNPs im *NRG3*-Gen identifizieren, die allerdings nicht im LD mit den hier untersuchten Varianten lagen ($r^2 < 0,01$).

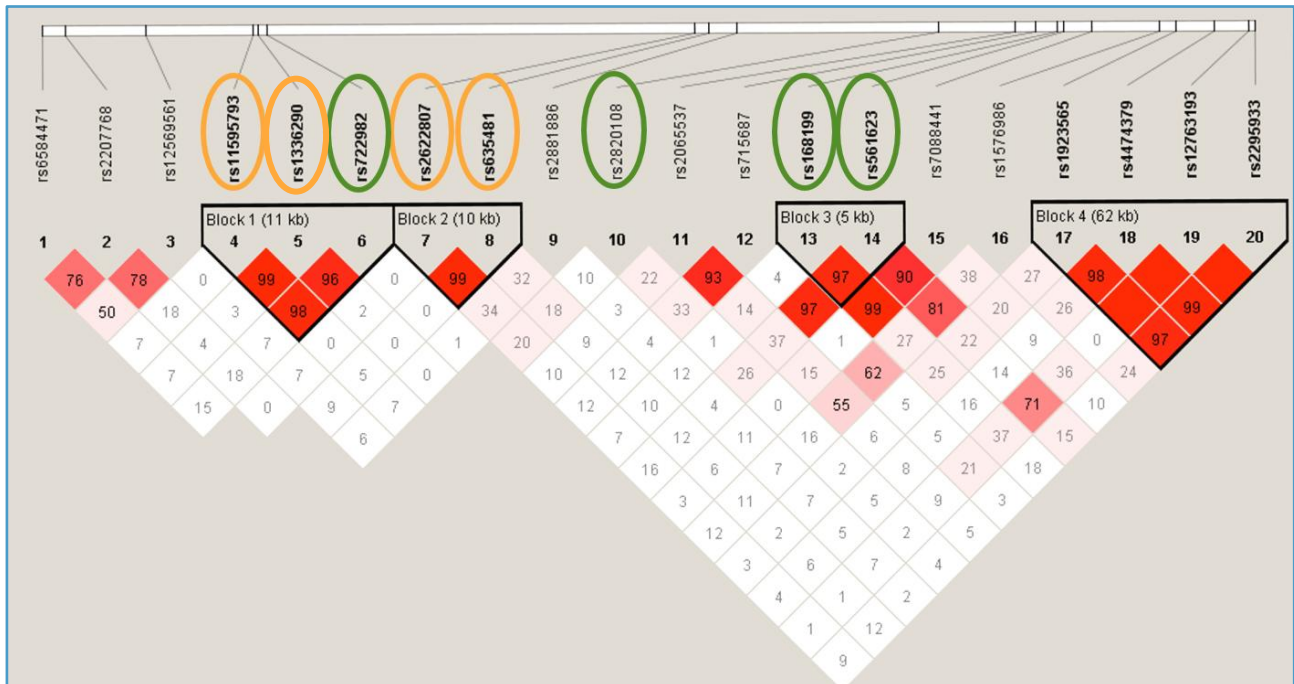


Abb. 17. LD-Blockstruktur des *NRG3*-Gens

Die Abbildung zeigt die 20 untersuchten SNPs in der LD-Blockanalyse in ihrer Reihenfolge auf dem Gen. Die 4 mit Gedächtnisleistung assoziierten SNPs sind grün umrandet. Die 4 mit Schizophrenie assoziierten SNPs sind orange umrandet. Die schwarz gerahmten Bereiche kennzeichnen LD-Blöcke.

In verschiedenen asiatischen Stichproben stellte sich die Ergebnislage zum Teil widersprüchlich dar. Während Zhang et al. (2013) und Pasaje et al. (2011) keinen Zusammenhang mit Schizophrenie bestätigen konnten, fanden Wang et al. (2008) einen Zusammenhang mit Schizophrenie, einer Variante, die in hohem LD ($r^2=0,9$) mit dem in dieser Stichprobe am stärksten assoziierten SNP rs635481 liegt (Abb. 18).

Insgesamt bleibt die Studienlage in Bezug auf den Einfluss von *NRG3* auf Schizophrenie divers, u.a. auch deshalb, weil große genomweite Assoziationsstudien den entsprechenden Genlocus bisher nicht genomweit mit Schizophrenie in Zusammenhang bringen konnten (Trubetskoy et al. 2022). Dennoch kann eine Beteiligung des Gens nicht ausgeschlossen werden, da beispielsweise ein häufig diskutiertes Kandidatengen, der Dopamin D2 Rezeptor (DRD2) ebenfalls erst bei einer ausreichend großen Stichprobe von mehr als 36.989 Patienten und 113.075 Kontrollen assoziiert werden konnte (Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics 2014). Es ist jedoch zum aktuellen Stand davon auszugehen, dass Varianten in *NRG3* eher kleine Effekte ausüben.

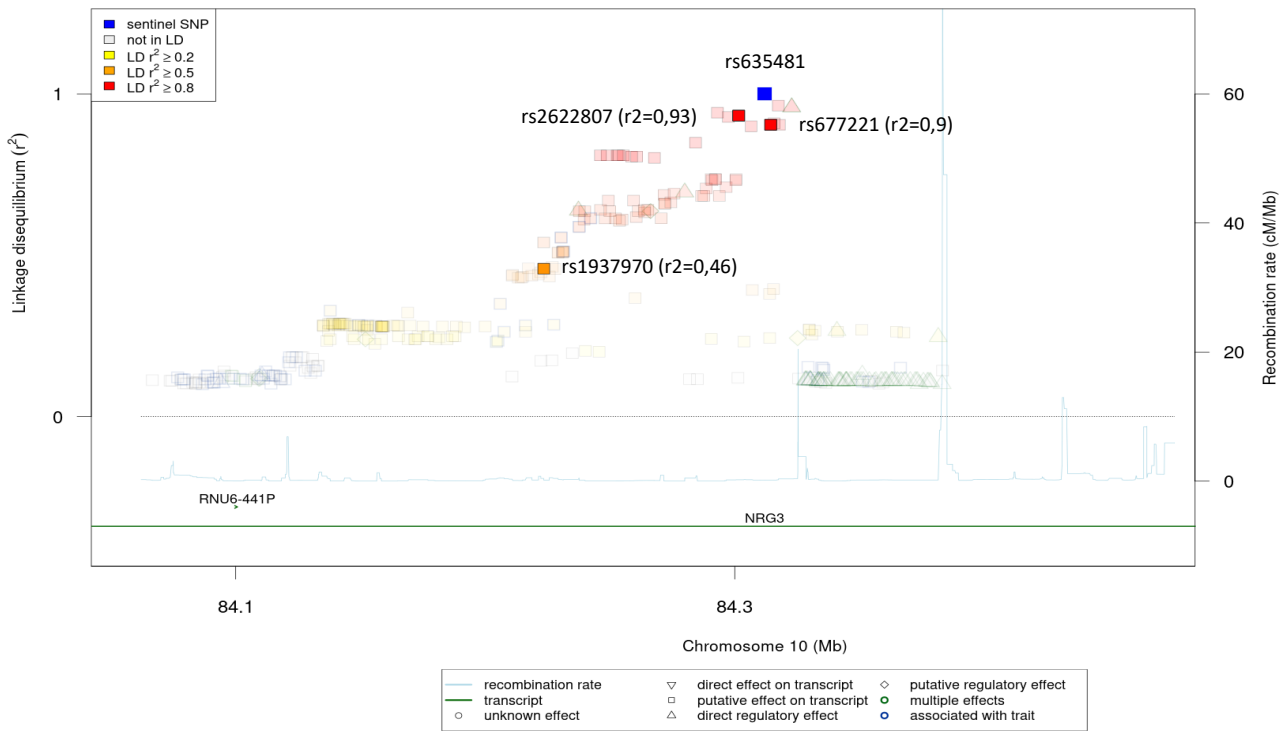


Abb. 18. LD-Struktur der signifikant mit Schizophrenie assoziierten SNPs

Eingeschlossen sind Varianten der hier vorliegenden Studie, sowie der Studien von Benzel et al. 2007, Wang et al. 2008, Chen et al. 2009, Kao et al. 2010, Pasaje et al. 2013). SNPs mit $r^2 < 0.01$ (in Europäern) in Bezug auf rs635481 sind dargestellt und benannt. Abbildung erstellt mit SNIQA (Arnold et al. 2015)

Hinweise darauf lassen sich aus der zunehmenden Anzahl mit Schizophrenie assoziierter SNPs im NRG3-Gen und Verbesserung der p-Werte ablesen, die mit einer Erweiterung der Stichprobenzahl einhergeht. So zeigte von den vier in der vorliegenden Arbeit mit Schizophrenie assoziierten SNPs in der GWAS des PGC von 2014 (Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics 2014) lediglich für rs2622807 einen tendenziellen Zusammenhang ($p=0,07$). In der Studie von Pardinas et al. (2018) mit 40.675 Patienten und 64.643 Kontrollen zeigte rs2622807 einen p-Wert von 0,0079, zusätzlich konnte auch für den im LD-liegenden SNP rs635481 eine nominale Signifikanz gefunden werden ($p=0,0087$). Bei beiden SNPs war mit dem minoren T-Allel das Risikoallel für Schizophrenie identisch zur vorliegenden Studie.

Aus der bislang größten GWAS zur Schizophrenie von Trubetskoy et al. (2022) mit 76.755 Patienten und 243.649 Kontrollen wurden für den Vergleich die Ergebnisse der europäischen Subpopulation (ca. 53.000 Patienten und 77.000 Kontrollen) verwendet. Auch hier waren die beiden Varianten mit dem gleichen Risikoallel für die Schizophrenie nominal signifikant assoziiert (rs2622807: $p=0,0195$, rs635481: $p=0,036$). Zusätzlich waren für die beiden weiteren Kandidaten-SNPs (rs11595793: $p=0,0201$, rs1336290: $p=0,0567$) Hinweise auf Assoziationen zu finden, allerdings im Gegensatz zur vorliegenden Studie mit dem majoren Allel als Risikoallel.

Gedächtnis

Bei der Untersuchung des Einflusses von Allelen oder Genotypen auf die Gedächtnisleistung wiesen vier der in der hier vorliegenden Arbeit untersuchten SNPs signifikante Assoziationen mit den WMS-R Leistungsaspekten oder einzelnen Tests aus der WMS-R auf (Abb. 5.1, S.73, orange Umrahmung). Dabei zeigten bei allen SNPs die Träger des selteneren Allels die schlechteren Leistungen in verschiedenen Domänen der WMS-R. Für rs2820108 war dies das „figurale Gedächtnis“, für den im signifikant assoziierten Haplotyp enthaltenen SNP rs561623 war dies die "Visuelle Paarerkenung 1", den ebenfalls dort enthaltenen SNP rs168199 und dem eng benachbarten SNP rs7088441 das „Logische Gedächtnis 1“, alles Untertests des allgemeinen Gedächtnisses, das als Index für zwei der vier SNPs (rs168199, rs7088441) einen Zusammenhang zeigte. Der zu der "Verzögerten Wiedergabe" gehörende Subtest "Logisches Gedächtnis 2" war zusätzlich mit drei der vier SNPs assoziiert (Tab. 21).

Tab. 21. Übersicht über die Ergebnisse der 4 signifikant assoziierten SNPs

SNP	Test	p-Wert	Leistung der Genotypträger		
			Gut - (%)	Mittel - (%)	Schlecht - (%)
rs2820108	Figurales Gedächtnis	0,0320	CC (26,7)	AC (53,2)	AA (20,1)
rs168199	Allgemeines Gedächtnis Verzögerte Wiedergabe Logisches Gedächtnis 1 Logisches Gedächtnis 2	0,0435 0,0356 0,0460 0,0175	TT (27,3)	GT (51,4)	GG (21,3)
rs561623	Visuelle Paarerkenung 1 Logisches Gedächtnis 2	0,0452 0,0236	GG (48,0)	GT (43,3)	TT (8,7)
rs7088441	Allgemeines Gedächtnis Logisches Gedächtnis 1 Logisches Gedächtnis 2	0,0497 0,0299 0,0119	AA (29,0)	AG (50,4)	GG (20,6)

Leistung der Genotypträger: zeigt, wie die Träger der einzelnen Genotypen im Durchschnitt der Tests positioniert waren. Die Genotypen in der Spalte "Gut", erzielten die beste Leistung, während die in der Spalte "Schlecht" die schlechtesten Ergebnisse im Mittel erzielten.

Hierbei variierten die Genotypgruppen zwar relativ klar mit der Leistung (Gut/Mittel/Schlecht) aber dies entsprach in der WMS-R nur einer Punktedifferenz von 2-3 Punkten im Durchschnitt. Damit ist der Effekt zwar signifikant, aber nicht sehr stark.

Berücksichtigt werden muss in diesem Zusammenhang aber auch, dass die SNPs rs168199 und rs561623, die neben Assoziationen mit derselben Gedächtnisleistung auch solche mit unterschiedlichen Leistungsaspekten aufwiesen, in hohem LD zueinanderstehen. Dies kann unter Umständen in der geringen Stichprobengröße begründet sein, da die entsprechenden Subtests oder Domänen die Signifikanzgrenze häufig nur knapp verfehlt hatten. Die Haplotypanalyse lieferte daher folgerichtig einen Zusammenhang mit allen Domänen und Subtests, für die in der Einzel-SNP-Analyse einer der beiden SNPs einen signifikanten Zusammenhang zeigte. Der aus den häufigeren

Allelen der beiden SNPs gebildete Haplotyp TG mit einer Frequenz von 52,6% war dabei mit besseren, der komplementäre Haplotyp (GT, Frequenz: 30,8%) mit schlechteren Leistungen assoziiert. Dies stimmte mit den Ergebnissen der Einzelanalysen überein.

Im Vergleich mit der Literatur lag die Studie von Morar et al. (2011) dem hier untersuchten Thema am nächsten. Die Probandengruppe war mit 634 Personen (411 Patienten & 223 Gesunden) ähnlich groß, bestand jedoch zum Großteil aus an Schizophrenie erkrankten Patienten und war eher zur Nachverfolgung eines Zusammenhangs zwischen *NRG3*-Varianten und dem Symptom „Wahnvorstellungen“ konzipiert. Dabei wurden verschiedene quantitativ messbare kognitive Fähigkeiten getestet. Für rs6584400 und rs10883866 auf *NRG3* zeigten sich dabei bessere Leistungen der mit Schizophrenie assoziierten Risikoallele für die Aufmerksamkeitsleistung im Degraded-stimulus continuous Performance Task (CPT-DS) (Morar et al. 2011). Keiner der in der vorliegenden Studie mit Gedächtnisleistungen assoziierten SNPs deckte sich mit den in der Arbeit von Morar et al. (2011) überprüften Varianten, das LD zwischen SNPs der beiden Studien lag bei $r^2 < 0,01$, ein direkter Vergleich ist somit nicht möglich. Der CPT-DS untersucht vorrangig die Domänen Konzentration, Aufmerksamkeit und Erkennen, welche in der WMS-R in dieser Arbeit ebenfalls über „Visuelle Paarererkennung“ untersucht wurden. Der SNP rs561623 war hierfür (Genotyp GG) mit besseren Leistungen assoziiert. Vergleichend kann festgestellt werden, dass SNPs auf *NRG3* in beiden Arbeiten mit diesen kognitiven Domänen assoziiert sind. Für einen weiteren Haplotyp (GACG der SNPs rs1923565, rs4474379, rs12763193, rs2295933) ergaben sich signifikante Zusammenhänge mit der Domäne Aufmerksamkeit und Konzentration, wobei die darin enthaltenen 4 SNPs einzeln keinen Zusammenhang mit Leistungen in der WMS-R zeigten.

An einer Untersuchung an 358 an Schizophrenie und 111 an Bipolarer Störung erkrankten Patienten aus zwei deutschen Kliniken fand sich ein Zusammenhang zwischen dem SNP rs6584400 auf *NRG3* und der Aufmerksamkeitsleistung im Trail Making Test (Meier et al. 2013). Das LD zwischen der SNPs der beiden Studien lag bei $r^2 < 0,01$, so dass hier zwar kein direkter Vergleich mit den vorliegenden Ergebnissen möglich ist, dies jedoch als weiterer Hinweis darauf gewertet werden kann, dass Varianten des *NRG3*-Gens einen Einfluss auf Aufmerksamkeitsprozesse aufweisen könnten.

Genomweite Assoziationsstudien zu kognitiven Domänen beruhen meist auf einem generalisierten Faktor für Intelligenz (*g-factor*), der auf der Harmonisierung der Phänotypen aus der für die hohe Stichprobenzahl notwendigen Zusammenfassung unterschiedlicher Stichproben resultiert. Studien mit bis zu 300.000 Personen zeigten dabei keine genomweit signifikanten Assoziationen für die hier untersuchten Variationen des *NRG3*-Gens (Davies et al. 2018, Savage et al. 2018) und auch nominal signifikante Zusammenhänge mit generellen kognitiven Fähigkeiten ließen sich nicht beobachten (Savage et al. 2018).

Für die 4 SNPs des LD-Blocks 4 (rs1923565, rs4474379, rs12763193, rs2295933), die zwar in der Einzelanalyse der vorliegenden Studie keine Assoziationen, aber für den Haplotyp GACG einen Zusammenhang mit besseren Leistungen im Test "Zahlenspanne" zeigten, war in der Studie von Savage et al. (2018) ein nominal signifikanter Zusammenhang mit Intelligenz zu beobachten. Die Effektrichtung war jedoch teilweise unterschiedlich zu dem Haplotyp der vorliegenden Studie (bessere Leistungen bei rs1923565 (C), rs4474379 (G), rs12763193 (C), rs2295933 (A)). Ähnliche Unterschiede waren auch in Hinblick allgemeine kognitive Fähigkeiten, gemessen mit dem HAWIE-R, in einer weiteren Analyse der Arbeitsgruppe zu beobachten. Zwar zeigte sich zwar für rs2820108 ein Zusammenhang zum Gesamt-IQ, jedoch mit unterschiedlicher Effektrichtung, für die weiteren in der vorliegenden Arbeit mit Gedächtnisleistungen assoziierten 4 SNPs konnten keine Assoziation identifiziert werden (Neuerer 2020). Ein Vergleich der Ergebnisse mit einer GWAS von Okbay et al. (2022), die an mehr als 3 Millionen Individuen die Assoziationen zum Bildungsniveau untersuchten, das anhand der Anzahl der Jahre abgeschätzt wurde, die für das Erreichen des höchsten Bildungsabschlusses mit 30 Jahren im Durchschnitt aufgewendet wurden, ergab für den schon bei Savage et al. (2018) mit genereller Intelligenz assoziierten SNP rs12763193 ebenfalls bei Vorliegen des häufigeren C-Allels eine Assoziation mit einem höherem Bildungsniveau. Das C-Allel dieses SNPs war in der vorliegenden Studie auch Teil des mit besseren Leistungen in dem Test "Zahlenspanne" assoziierten Haplotypen auf LD-Block 4 (Okbay et al. 2022).

Überlappung zwischen Schizophrenie und Gedächtnis

Für die beiden SNPs rs2622807 und rs635481, die den Haplotyp TC bildeten, der in dieser Arbeit mit schlechteren Leistungen im Aufmerksamkeitstest „Blockspanne“ assoziiert war, zeigte sich in der vorliegenden Studie und auch in genomweiten Assoziationsstudien zusätzlich eine Assoziation zur Schizophrenie (Pardinas et al. 2018, Trubetskoy et al. 2022), mit häufigerem Auftreten der entsprechenden Allele rs2622807 (T) sowie rs635481 (C) bei Patienten. Dies kann als Bestätigung der Rolle von *NRG3* für Gedächtnisleistung und Schizophrenie gewertet werden und ist ein weiterer Hinweis, dass ein entsprechendes Genprofil Einfluss auf mehrere kognitive und psychologische Domänen nehmen kann. Die Ergebnisse von Li et al. aus 2020, welche ebenfalls bei chronisch an Schizophrenie-Erkrankten *NRG3*-assoziierte kognitive Defizite aufzeigten stützen ebenfalls diese These (Li et al. 2020).

Funktion der SNPs

Die funktionelle Relevanz von SNPs ist häufig nicht bekannt, daher wurde versucht, diese über ihre relative Lage in Bezug auf relevante Genbereiche zu schätzen. Die assoziierten SNPs verteilen sich auf die Introns 3 bis 5, in den Introns 3 und 4 finden sich sowohl mit Schizophrenie als auch mit

kognitiven Leistungen assoziierte Varianten, wobei Intron 5 davon 2 mit Kognition assoziierte Varianten enthält. Entsprechend sind alle assoziierten Varianten intronisch positioniert (Abb. 19) und können damit keine direkte Änderung der Proteinstruktur bewirken.

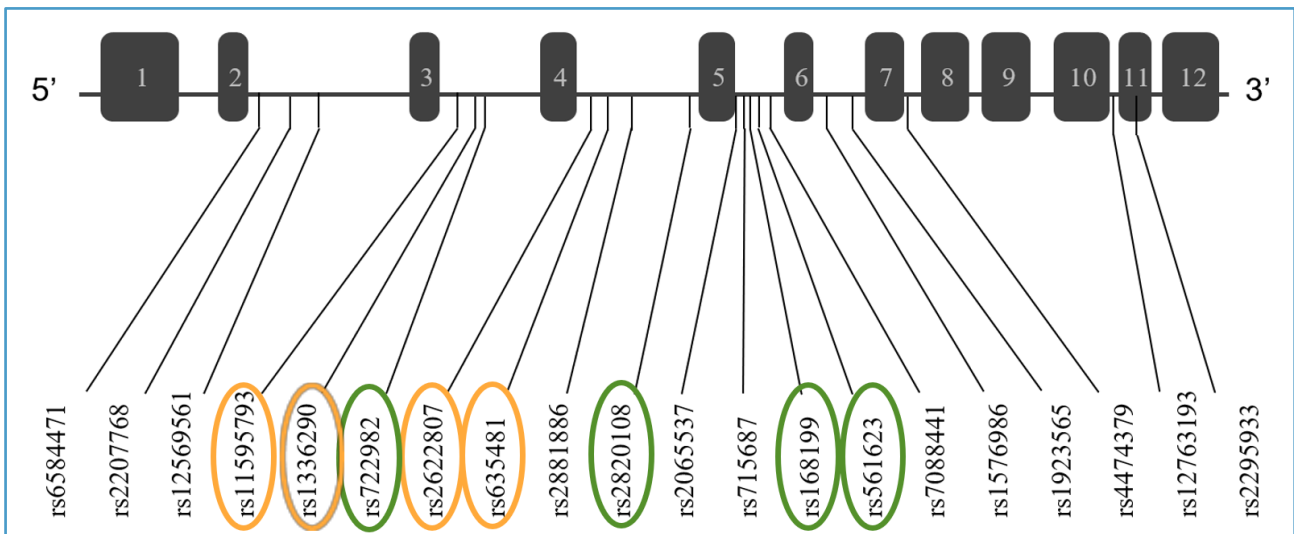


Abb. 19. Chromosom 10: Lokalisation der untersuchten SNPs auf NRG3

Darstellung der 20 SNPs auf dem NRG3-Gen im Bezug zu den intronischen (Linie) und exonischen (Blöcke) Regionen. Die 4 zur Gedächtnisleistung assoziierten SNPs sind grün, die 4 zur Schizophrenie assoziierten SNPs orange umrandet.

Es wäre jedoch möglich, dass sie in regulatorischen Sequenzen liegen oder eben gehäuft gemeinsam mit anderen, bislang nicht untersuchten Polymorphismen auftreten, die die eigentliche Wirkung vermitteln und auf diesem Wege die Expression der NRG3 Proteine beeinflussen, was die Auswirkungen auf die Gedächtnisleistungen bzw. die Schizophrenie indirekt erklären könnte. Es wäre zu empfehlen, weitere SNPs im Gen in größeren Stichproben zu untersuchen, um durch eine bessere Abdeckung des Gens und die höhere Stichprobenzahl die Aussagekraft zu erhöhen. Insbesondere SNPs im 5'-Genbereich könnten Hinweise auf die zugrundeliegenden biochemischen Hintergründe liefern. Dies wird zwar prinzipiell von GWAS nach Imputation bereits gewährleistet, insbesondere seltene Varianten oder sehr heterogene Regionen sind dort aber häufig unterrepräsentiert, sodass hier eine Kandidaten-SNP Analyse ihrerseits Vorteile hätte, um die Datenlage zu ergänzen (Boddeker und Ziegler 2000, Tam et al. 2019).

In einer Arbeit von Carteron et al. (2006) wurde beispielsweise nachgewiesen, dass Variationen in der Promotorregion die Expression bestimmter Subformen beeinflussen und damit auch einen Einfluss intronisch liegender SNPs plausibler machen (Carteron et al. 2006). Paterson et al. konnten weiterhin zeigen, dass unterschiedliche Isoformen von NRG3 in Gehirn und Peripherie teilweise individuell reguliert werden. Das stützt ebenfalls die Bedeutung unterschiedlicher regulatorischer Varianten (Paterson et al. 2016). Weiter fanden sich in mehreren Untersuchungen positive Assoziationen zwischen intronischen SNPs und Schizophrenie (Wang et al. 2008, Chen et al. 2009).

Dies legt einen noch unbekanntem Einfluss auch intronischer SNPs auf nachgeschaltete Prozesse nahe, die z.B. in veränderten Proteinmengen oder veränderter Verteilung verschiedener Spleißvarianten resultieren könnte. Andererseits könnten die entsprechenden Varianten auch im LD mit den eigentlich kausalen SNPs liegen.

4.3. Limitationen und Ausblick

Neuregulin 3 ist durch seine Rolle als Zellregulator im sich entwickelnden Nervensystem ein plausibles Gen, um Einfluss auf die Funktion des Gehirns zu nehmen. Bisher erbrachte Nachweise als Kandidatengen für Schizophrenie sowie die hier ebenfalls dargestellten Assoziationen mancher SNPs mit der Gedächtnisleistung passen gut zu dieser Rolle. Hinzu kommt, dass die grundsätzliche große Erbllichkeit dieser Phänotypen bereits gut gesichert ist.

Durch immer größer werdende GWAS werden primär neue Kandidatengene und allgemeinere Phänotypen durch ihre Größe und heterogenere Stichproben aufgedeckt. Eine gezieltere Analyse geeigneter SNPs auf einzelnen Genen, wie sie in dieser Studie erfolgte, kann diese Untersuchungen gut ergänzen und auch spezifischere Phänotypen aufdecken, welche in großen GWAS leichter untergehen könnten.

Die Rolle von *NRG3* als Kandidatengen für Schizophrenie sowie dessen Einflüsse auf die Gedächtnisleistung wurde durch die in dieser Arbeit gezeigten Assoziationen gefestigt.

Die Resultate sind jedoch aufgrund der relativ geringe Stichprobengröße, des rein europäischen Kollektivs, der Querschnittsnatur ohne Verlaufsdaten sowie des Verzichts auf eine Korrektur für multiples Testen nur mit Vorsicht zu interpretieren und als explorativer Ansatz zu bewerten, der in künftigen, größeren Längsschnittstudien bestätigt und erweitert werden sollte.

Zusätzlich scheint eine Ausweitung auf weitere kognitive Phänotypen sinnvoll, um den genauen Einfluss besser zu verstehen.

Hierdurch könnte eine bessere Einordnung auch der in dieser Arbeit assoziierten SNPs erfolgen, insbesondere die Differenzierung, ob die SNPs Einfluss auf resultierende Proteine haben oder eventuell lediglich mit anderen Genregionen assoziiert sind, die dann durch z.B. exonische Lage direkteren Einfluss auf die Physiologie der Neurone haben. Auch wären weitere Untersuchungen an anderen ethnischen Populationen sinnvoll, insbesondere um eine bessere Vergleichbarkeit der Effekte und Erklärung der Unterschiede der Studien aus verschiedenen Ländern zu gewährleisten. Wie bereits begonnen, können Untersuchungen im Tiermodell weiter Hinweise auf die physiologische Rolle der Neureguline liefern.

In Summe könnten all diese Informationen dazu beitragen, genetische Risiken z.B. für Schizophrenie besser abzuschätzen, um zum Beispiel Negativsymptom-dominante Phänotypen effizienter zu

diagnostizieren und dann gegebenenfalls auch effektiver zu behandeln, wenn die genaueren Rezeptorinteraktionen und ihr Einfluss auf kognitive Phänotypen besser verstanden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erklärung
rpm	revolutions per minute
A	Adenin
BDNF	Brain Derived Neurotrophic Factor
BFARM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
C	Cytosin
CEPH	Centre d'Étude du Polymorphisme Humain
CPT-DS	degraded-stimulus continuous performance task
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition
DRD2	Dopamin D2 Rezeptor-Gen
EDTA	Ethylenediaminetetraacetic acid
F	Freiheitsgrade
FASTKD2	FAST kinase domain-containing protein 2
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
GABA	γ -Aminobuttersäure
GHCl	Guadiniumhydrochlorid
GRIA1	Glutamate Ionotropic Receptor AMPA Type Subunit 1
GRM3	Glutamate Metabotropic Receptor 3
GRIN2A	Glutamate Ionotropic Receptor NMDA Type Subunit 2A
GWAS	Genome wide association Study
G	Guanin
H ₂ O	Wasser
HCL	Chlorwasserstoff
HWE	Hardy–Weinberg-Equilibrium
htSNPs	Haplotype tagging SNPs
ICD-10	Internal Classification of Diseases, tenth Edition
ID	Identifikation
KIBRA	kidney and brain expressed protein
LD	Linkage disequilibrium
MAF	<i>Minor Allele Frequency</i> (minore Allelfrequenz)
MALDI-TOF	Mass Array Laser Desorption/ionization Time of Flight
MHC	Major Histocompatibility Complex
MIR137	microRNA 137
MMST	Mini-Mental-Status-Test
mRNA	messenger Ribonukleinsäure
MW	Mittelwert
NRG3	Neuregulin 3
NRGN	Neurogranin
P	Propability (Wahrscheinlichkeit)
PCR	Polymerase Chain Reaction, (Polymerase-Kettenreaktion)
PICALM	Phosphatidylinositol Binding Clathrin Assembly Protein

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erklärung
PRS	Polygenetischer Risikoscore
RBANS	Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status
RNA	Ribonukleinsäure
SAP	Shrimp Alkaline Phosphatase
SD	standard Deviation (Standardabweichung)
SKID	Strukturiertes Klinisches Interview
SNP	Single Nucleotide Polymorphisms (Einzelbasenpolymorphismus)
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
SRR	Serine Racemase
T	Thymin
TMT	Trail Making Test
TCF4	Transkriptionsfaktor 4
VSSP	Viso-Spatial Sketchpad
well	Vertiefung (auf einer Lochplatte)
WFSBP	World Federation of Societies of Biological Psychiatry
WMS-R	Wechsler Memory Scale Revised

Literaturverzeichnis

American-Psychiatric-Association (2015). Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen DSM-5

Peter Falkai

Hans-Ulrich Wittchen. Göttingen, Deutschland, Hogrefe Verlag.

Arnold, M., J. Raffler, A. Pfeufer, K. Suhre and G. Kastenmuller. (2015, 06.08.2021). "SNiPA: an interactive, genetic variant-centered annotation browser." Bioinformatics 20141126. Retrieved 8, 31, from <http://www.snipa.org>.

Baddeley, A. (2012). "Working memory: theories, models, and controversies." Annu Rev Psychol **63**: 1-29.

Baddeley, A. D. (1966). "The influence of acoustic and semantic similarity on long-term memory for word sequences." Quarterly Journal of Experimental Psychology **18**(4): 302-309.

Banerjee, A., H. Y. Wang, K. E. Borgmann-Winter, M. L. MacDonald, H. Kaprielian, A. Stucky, J. Kvasic, C. Egbujo, R. Ray, K. Talbot, S. E. Hemby, S. J. Siegel, S. E. Arnold, P. Sleiman, X. Chang, H. Hakonarson, R. E. Gur and C. G. Hahn (2015). "Src kinase as a mediator of convergent molecular abnormalities leading to NMDAR hypoactivity in schizophrenia." Mol Psychiatry **20**(9): 1091-1100.

Barman, A., A. Assmann, S. Richter, J. Soch, H. Schutze, T. Wustenberg, A. Deibele, M. Klein, A. Richter, G. Behnisch, E. Duzel, M. Zenker, C. I. Seidenbecher and B. H. Schott (2014). "Genetic variation of the RASGRF1 regulatory region affects human hippocampus-dependent memory." Front Hum Neurosci **8**: 260.

Barral, S., S. Cosentino, K. Christensen, A. B. Newman, T. T. Perls, M. A. Province and R. Mayeux (2014). "Common genetic variants on 6q24 associated with exceptional episodic memory performance in the elderly." JAMA Neurol **71**(12): 1514-1519.

Barrett, J. C., B. Fry, J. Maller and M. J. Daly (2005). "Haploview: analysis and visualization of LD and haplotype maps." Bioinformatics **21**(2): 263-265.

Benzel, I., A. Bansal, B. L. Browning, N. W. Galwey, P. R. Maycox, R. McGinnis, D. Smart, D. St Clair, P. Yates and I. Purvis (2007). "Interactions among genes in the ErbB-Neuregulin signalling network are associated with increased susceptibility to schizophrenia." Behav Brain Funct **3**: 31.

Boddeker, I. and A. Ziegler (2000). "[Association and linkage studies for the analysis of candidate genes]." Dtsch Med Wochenschr **125**(25-26): 810-815.

BfArM, B. f. A. u. M. (2025). "Kapitel V Psychische und Verhaltensstörungen: ICD-10 online." Retrieved 04.01.2025, from <https://klassifikationen.bfarm.de/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2024/block-f20-f29.htm#F20>.

Bouchacourt, F. and T. J. Buschman (2019). "A Flexible Model of Working Memory." Neuron **103**(1): 147-160 e148.

Brodts, S., M. Inostroza, N. Niethard and J. Born (2023). "Sleep-A brain-state serving systems memory consolidation." Neuron **111**(7): 1050-1075.

- Carless, M. A., D. C. Glahn, M. P. Johnson, J. E. Curran, K. Bozaoglu, T. D. Dyer, A. M. Winkler, S. A. Cole, L. Almasy, J. W. MacCluer, R. Duggirala, E. K. Moses, H. H. Goring and J. Blangero (2011). "Impact of DISC1 variation on neuroanatomical and neurocognitive phenotypes." Mol Psychiatry **16**(11): 1096-1104, 1063.
- Carteron, C., A. Ferrer-Montiel and H. Cabedo (2006). "Characterization of a neural-specific splicing form of the human neuregulin 3 gene involved in oligodendrocyte survival." J Cell Sci **119**(Pt 5): 898-909.
- Charlson, F. J., A. J. Ferrari, D. F. Santomauro, S. Diminic, E. Stockings, J. G. Scott, J. J. McGrath and H. A. Whiteford (2018). "Global Epidemiology and Burden of Schizophrenia: Findings From the Global Burden of Disease Study 2016." Schizophr Bull **44**(6): 1195-1203.
- Chen, P. L., D. Avramopoulos, V. K. Lasseter, J. A. McGrath, M. D. Fallin, K. Y. Liang, G. Nestadt, N. Feng, G. Steel, A. S. Cutting, P. Wolyniec, A. E. Pulver and D. Valle (2009). "Fine mapping on chromosome 10q22-q23 implicates Neuregulin 3 in schizophrenia." Am J Hum Genet **84**(1): 21-34.
- Cohen, N. J. and L. R. Squire (1980). "Preserved learning and retention of pattern-analyzing skill in amnesia: dissociation of knowing how and knowing that." Science **210**(4466): 207-210.
- Cotton, K. and T. J. Ricker (2022). "Examining the relationship between working memory consolidation and long-term consolidation." Psychon Bull Rev **29**(5): 1625-1648.
- Davies, G., M. Lam, S. E. Harris, J. W. Trampush, M. Luciano, W. D. Hill, S. P. Hagenaars, S. J. Ritchie, R. E. Marioni, C. Fawns-Ritchie, D. C. M. Liewald, J. A. Okely, A. V. Ahola-Olli, C. L. K. Barnes, L. Bertram, J. C. Bis, K. E. Burdick, A. Christoforou, P. DeRosse, S. Djurovic, T. Espeseth, S. Giakoumaki, S. Giddaluru, D. E. Gustavson, C. Hayward, E. Hofer, M. A. Ikram, R. Karlsson, E. Knowles, J. Lahti, M. Leber, S. Li, K. A. Mather, I. Melle, D. Morris, C. Oldmeadow, T. Palviainen, A. Payton, R. Pazoki, K. Petrovic, C. A. Reynolds, M. Sargurupremraj, M. Scholz, J. A. Smith, A. V. Smith, N. Terzikhan, A. Thalamuthu, S. Trompet, S. J. van der Lee, E. B. Ware, B. G. Windham, M. J. Wright, J. Yang, J. Yu, D. Ames, N. Amin, P. Amouyel, O. A. Andreassen, N. J. Armstrong, A. A. Assareh, J. R. Attia, D. Attix, D. Avramopoulos, D. A. Bennett, A. C. Bohmer, P. A. Boyle, H. Brodaty, H. Campbell, T. D. Cannon, E. T. Cirulli, E. Congdon, E. D. Conley, J. Corley, S. R. Cox, A. M. Dale, A. Dehghan, D. Dick, D. Dickinson, J. G. Eriksson, E. Evangelou, J. D. Faul, I. Ford, N. A. Freimer, H. Gao, I. Giegling, N. A. Gillespie, S. D. Gordon, R. F. Gottesman, M. E. Griswold, V. Gudnason, T. B. Harris, A. M. Hartmann, A. Hatzimanolis, G. Heiss, E. G. Holliday, P. K. Joshi, M. Kahonen, S. L. R. Kardia, I. Karlsson, L. Kleindam, D. S. Knopman, N. A. Kochan, B. Konte, J. B. Kwok, S. Le Hellard, T. Lee, T. Lehtimaki, S. C. Li, C. M. Lill, T. Liu, M. Koini, E. London, W. T. Longstreth, Jr., O. L. Lopez, A. Loukola, T. Luck, A. J. Lundervold, A. Lundquist, L. P. Lyytikainen, N. G. Martin, G. W. Montgomery, A. D. Murray, A. C. Need, R. Noordam, L. Nyberg, W. Ollier, G. Papenberg, A. Pattie, O. Polasek, R. A. Poldrack, B. M. Psaty, S. Reppermund, S. G. Riedel-Heller, R. J. Rose, J. I. Rotter, P. Roussos, S. P. Rovio, Y. Saba, F. W. Sabb, P. S. Sachdev, C. L. Satizabal, M. Schmid, R. J. Scott, M. A. Scult, J. Simino, P. E. Slagboom, N. Smyrnis, A. Soumare, N. C. Stefanis, D. J. Stott, R. E. Straub, K. Sundet, A. M. Taylor, K. D. Taylor, I. Tzoulaki, C. Tzourio, A. Uitterlinden, V. Vitart, A. N. Voineskos, J. Kaprio, M. Wagner, H. Wagner, L. Weinhold, K. H. Wen, E. Widen, Q. Yang, W. Zhao, H. H. H. Adams, D. E. Arking, R. M. Bilder, P. Bitsios, E. Boerwinkle, O. Chiba-Falek, A. Corvin, P. L. De Jager, S. D. DeBette, G. Donohoe, P. Elliott, A. L. Fitzpatrick, M. Gill, D. C. Glahn, S. Hagg, N. K. Hansell, A. R. Hariri, M. K. Ikram, J. W. Jukema, E. Vuoksima, M. C. Keller, W. S. Kremen, L. Launer, U. Lindenberger, A. Palotie, N. L. Pedersen, N. Pendleton, D. J. Porteous, K. Raikkonen, O. T. Raitakari, A. Ramirez, I. Reinvang, I. Rudan, R. Dan, R. Schmidt, H. Schmidt, P. W.

Schofield, P. R. Schofield, J. M. Starr, V. M. Steen, J. N. Trollor, S. T. Turner, C. M. Van Duijn, A. Villringer, D. R. Weinberger, D. R. Weir, J. F. Wilson, A. Malhotra, A. M. McIntosh, C. R. Gale, S. Seshadri, T. H. Mosley, Jr., J. Bressler, T. Lencz and I. J. Deary (2018). "Study of 300,486 individuals identifies 148 independent genetic loci influencing general cognitive function." Nat Commun **9**(1): 2098.

De Sousa, A., B. Shah and A. Shrivastava (2020). "Suicide and Schizophrenia: an Interplay of Factors." Curr Psychiatry Rep **22**(12): 65.

Deary, I. J., S. R. Cox and W. D. Hill (2022). "Genetic variation, brain, and intelligence differences." Mol Psychiatry **27**(1): 335-353.

DeBette, S., C. A. Ibrahim Verbaas, J. Bressler, M. Schuur, A. Smith, J. C. Bis, G. Davies, C. Wolf, V. Gudnason, L. B. Chibnik, Q. Yang, A. L. deStefano, D. J. de Quervain, V. Srikanth, J. Lahti, H. J. Grabe, J. A. Smith, L. Priebe, L. Yu, N. Karbalai, C. Hayward, J. F. Wilson, H. Campbell, K. Petrovic, M. Fornage, G. Chauhan, R. Yeo, R. Boxall, J. Becker, O. Stegle, K. A. Mather, V. Chouraki, Q. Sun, L. M. Rose, S. Resnick, C. Oldmeadow, M. Kirin, A. F. Wright, M. K. Jonsdottir, R. Au, A. Becker, N. Amin, M. A. Nalls, S. T. Turner, S. L. Kardia, B. Oostra, G. Windham, L. H. Coker, W. Zhao, D. S. Knopman, G. Heiss, M. E. Griswold, R. F. Gottesman, V. Vitart, N. D. Hastie, L. Zgaga, I. Rudan, O. Polasek, E. G. Holliday, P. Schofield, S. H. Choi, T. Tanaka, Y. An, R. T. Perry, R. E. Kennedy, M. M. Sale, J. Wang, V. G. Wadley, D. C. Liewald, P. M. Ridker, A. J. Gow, A. Pattie, J. M. Starr, D. Porteous, X. Liu, R. Thomson, N. J. Armstrong, G. Eiriksdottir, A. A. Assareh, N. A. Kochan, E. Widen, A. Palotie, Y. C. Hsieh, J. G. Eriksson, C. Vogler, J. C. van Swieten, J. M. Shulman, A. Beiser, J. Rotter, C. O. Schmidt, W. Hoffmann, M. M. Nothen, L. Ferrucci, J. Attia, A. G. Uitterlinden, P. Amouyel, J. F. Dartigues, H. Amieva, K. Raikkonen, M. Garcia, P. A. Wolf, A. Hofman, W. T. Longstreth, Jr., B. M. Psaty, E. Boerwinkle, P. L. DeJager, P. S. Sachdev, R. Schmidt, M. M. Breteler, A. Teumer, O. L. Lopez, S. Cichon, D. I. Chasman, F. Grodstein, B. Muller-Myhsok, C. Tzourio, A. Papassotiropoulos, D. A. Bennett, M. A. Ikram, I. J. Deary, C. M. van Duijn, L. Launer, A. L. Fitzpatrick, S. Seshadri and T. H. Mosley, Jr. (2015). "Genome-wide studies of verbal declarative memory in nondemented older people: the Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology consortium." Biol Psychiatry **77**(8): 749-763.

Di Forti, M., D. Quattrone, T. P. Freeman, G. Tripoli, C. Gayer-Anderson, H. Quigley, V. Rodriguez, H. E. Jongsma, L. Ferraro, C. La Cascia, D. La Barbera, I. Tarricone, D. Berardi, A. Szoke, C. Arango, A. Tortelli, E. Velthorst, M. Bernardo, C. M. Del-Ben, P. R. Menezes, J. P. Selten, P. B. Jones, J. B. Kirkbride, B. P. Rutten, L. de Haan, P. C. Sham, J. van Os, C. M. Lewis, M. Lynskey, C. Morgan, R. M. Murray and E.-G. W. Group (2019). "The contribution of cannabis use to variation in the incidence of psychotic disorder across Europe (EU-GEI): a multicentre case-control study." Lancet Psychiatry **6**(5): 427-436.

Douglas, L. N., A. B. McGuire, A. M. Manzardo and M. G. Butler (2016). "High-resolution chromosome ideogram representation of recognized genes for bipolar disorder." Gene **586**(1): 136-147.

Drummond, S. P., D. E. Anderson, L. D. Straus, E. K. Vogel and V. B. Perez (2012). "The effects of two types of sleep deprivation on visual working memory capacity and filtering efficiency." PLoS One **7**(4): e35653.

Falkai, P., G. Laux and H.-J. Möller (2022). Duale Reihe Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie, Thieme Verlag.

- Falls, D. L. (2003). "Neuregulins and the neuromuscular system: 10 years of answers and questions." J Neurocytol **32**(5-8): 619-647.
- Finger, S. (1994). "Origins of Neuroscience: A History of Explorations into Brain Function."
- Forbes, N. F., L. A. Carrick, A. M. McIntosh and S. M. Lawrie (2009). "Working memory in schizophrenia: a meta-analysis." Psychol Med **39**(6): 889-905.
- Fritch, H. A., D. S. Spets and S. D. Slotnick (2021). "Functional connectivity with the anterior and posterior hippocampus during spatial memory." Hippocampus **31**(7): 658-668.
- Gabriel, S. B., S. F. Schaffner, H. Nguyen, J. M. Moore, J. Roy, B. Blumenstiel, J. Higgins, M. DeFelice, A. Lochner, M. Faggart, S. N. Liu-Cordero, C. Rotimi, A. Adeyemo, R. Cooper, R. Ward, E. S. Lander, M. J. Daly and D. Altshuler (2002). "The structure of haplotype blocks in the human genome." Science **296**(5576): 2225-2229.
- Giegling, I., L. Hosak, R. Mossner, A. Serretti, F. Bellivier, S. Claes, D. A. Collier, A. Corrales, L. E. DeLisi, C. Gallo, M. Gill, J. L. Kennedy, M. Leboyer, W. Maier, M. Marquez, I. Massat, O. Mors, P. Muglia, M. M. Nothen, J. Ospina-Duque, M. J. Owen, P. Propping, Y. Shi, D. St Clair, F. Thibaut, S. Cichon, J. Mendlewicz, M. C. O'Donovan and D. Rujescu (2017). "Genetics of schizophrenia: A consensus paper of the WFSBP Task Force on Genetics." World J Biol Psychiatry: 1-14.
- Girard, S. L., P. A. Dion and G. A. Rouleau (2012). "Schizophrenia genetics: putting all the pieces together." Curr Neurol Neurosci Rep **12**(3): 261-266.
- Goto, A. (2022). "Synaptic plasticity during systems memory consolidation." Neurosci Res **183**: 1-6.
- Gottesman, II, P. McGuffin and A. E. Farmer (1987). "Clinical genetics as clues to the "real" genetics of schizophrenia (a decade of modest gains while playing for time)." Schizophr Bull **13**(1): 23-47.
- Greenwood, T. A., L. C. Lazzeroni, A. X. Maihofer, N. R. Swerdlow, M. E. Calkins, R. Freedman, M. F. Green, G. A. Light, C. M. Nievergelt, K. H. Nuechterlein, A. D. Radant, L. J. Siever, J. M. Silverman, W. S. Stone, C. A. Sugar, D. W. Tsuang, M. T. Tsuang, B. I. Turetsky, R. C. Gur, R. E. Gur and D. L. Braff (2019). "Genome-wide Association of Endophenotypes for Schizophrenia From the Consortium on the Genetics of Schizophrenia (COGS) Study." JAMA Psychiatry **76**(12): 1274-1284.
- Gruber, H. (2014). Das NRG3-Gen und seine Bedeutung für die Schizophrenie, Ludwig-Maximilians-Universität München.
- Gur, R. C. and R. E. Gur (2013). "Memory in health and in schizophrenia." Dialogues Clin Neurosci **15**(4): 399-410.
- Härting, C., H. J. Markowitsch, U. Neufeld, P. Calabrese, K. Deisinger and J. Kessler (2000). Wechsler Gedächtnis Test – Revidierte Fassung (WMS-R). Bern, Göttingen, Toronto, Seattle, Verlag Hans Huber.
- Heston, L. L. (1966). "Psychiatric disorders in foster home reared children of schizophrenic mothers." Br J Psychiatry **112**(489): 819-825.

- Hirstein, M., J. Stuebs, A. Moe and M. Hausmann (2023). "Sex/Gender Differences in Verbal Fluency and Verbal-Episodic Memory: A Meta-Analysis." Perspect Psychol Sci **18**(1): 67-90.
- HPR-Database. (2025). "Human Protein Reference Database." Retrieved 04.01.2025, from <https://www.uniprot.org/uniprotkb/P56975/entry#expression>.
- Huang, Y. Z. and L. Mei (2001). "[Neuregulin/ErbB signal transduction pathway in the development of nervous system]." Sheng Li Ke Xue Jin Zhan **32**(3): 197-203.
- Hunter, D. J. and P. Kraft (2007). "Drinking from the fire hose--statistical issues in genomewide association studies." N Engl J Med **357**(5): 436-439.
- Jauhar, S., M. Johnstone and P. J. McKenna (2022). "Schizophrenia." Lancet **399**(10323): 473-486.
- Jawabri, K. H. and M. Cascella (2024). Physiology, Explicit Memory. StatPearls. Treasure Island (FL).
- Josselyn, S. A. and S. Tonegawa (2020). "Memory engrams: Recalling the past and imagining the future." Science **367**(6473).
- Kao, W. T., Y. Wang, J. E. Kleinman, B. K. Lipska, T. M. Hyde, D. R. Weinberger and A. J. Law (2010). "Common genetic variation in Neuregulin 3 (NRG3) influences risk for schizophrenia and impacts NRG3 expression in human brain (Abdruckgenehmigung der Abbildung mit freundlicher Genehmigung durch <https://www.pnas.org>)." Proc Natl Acad Sci U S A **107**(35): 15619-15624.
- Kendler, K. S., M. McGuire, A. M. Gruenberg, A. O'Hare, M. Spellman and D. Walsh (1993). "The Roscommon Family Study. I. Methods, diagnosis of probands, and risk of schizophrenia in relatives." Arch Gen Psychiatry **50**(7): 527-540.
- Khashan, A. S., K. M. Abel, R. McNamee, M. G. Pedersen, R. T. Webb, P. N. Baker, L. C. Kenny and P. B. Mortensen (2008). "Higher risk of offspring schizophrenia following antenatal maternal exposure to severe adverse life events." Arch Gen Psychiatry **65**(2): 146-152.
- Kim, H. (2019). "Neural correlates of explicit and implicit memory at encoding and retrieval: A unified framework and meta-analysis of functional neuroimaging studies." Biol Psychol **145**: 96-111.
- Kraepelin, E. (1919). Dementia Praecox and Paraphrenia. New York.
- Krug, A., F. Stein and T. Kircher (2020). "[Cognitive disorders in schizophrenia]." Nervenarzt **91**(1): 2-9.
- Kwon, O. B., M. Longart, D. Vullhorst, D. A. Hoffman and A. Buonanno (2005). "Neuregulin-1 reverses long-term potentiation at CA1 hippocampal synapses." J Neurosci **25**(41): 9378-9383.
- Ledonne, A., D. Mango, E. C. Latagliata, G. Chiacchierini, A. Nobili, R. Nistico, M. D'Amelio, S. Puglisi-Allegra and N. B. Mercuri (2018). "Neuregulin 1/ErbB signalling modulates hippocampal mGluRI-dependent LTD and object recognition memory." Pharmacol Res **130**: 12-24.

Levinson, D. F., S. V. Faraone, B. K. Suarez, L. E. DeLisi, T. Arinami, B. Riley, T. Paunio, A. E. Pulver, Irmansyah, P. A. Holmans, M. Escamilla, D. B. Wildenauer, N. M. Williams, C. Laurent, B. J. Mowry, L. M. Brzustowicz, M. Maziade, P. Sklar, D. L. Garver, G. R. Abecasis, B. Lerer, M. D. Fallin, H. M. Gurling, P. V. Gejman, E. Lindholm, H. W. Moises, W. Byerley, E. M. Wijsman, P. Forabosco, M. T. Tsuang, H. G. Hwu, Y. Okazaki, K. S. Kendler, B. Wormley, A. Fanous, D. Walsh, F. A. O'Neill, L. Peltonen, G. Nestadt, V. K. Lasseter, K. Y. Liang, G. M. Papadimitriou, D. G. Dikeos, S. G. Schwab, M. J. Owen, M. C. O'Donovan, N. Norton, E. Hare, H. Raventos, H. Nicolini, M. Albus, W. Maier, V. L. Nimgaonkar, L. Terenius, J. Mallet, M. Jay, S. Godard, D. Nertney, M. Alexander, R. R. Crowe, J. M. Silverman, A. S. Bassett, M. A. Roy, C. Merette, C. N. Pato, M. T. Pato, J. L. Roos, Y. Kohn, D. Amann-Zalcenstein, G. Kalsi, A. McQuillin, D. Curtis, J. Brynjolfson, T. Sigmundsson, H. Petursson, A. R. Sanders, J. Duan, E. Jazin, M. Myles-Worsley, M. Karayiorgou and C. M. Lewis (2009). "Meta-analysis of 32 genome-wide linkage studies of schizophrenia." Mol Psychiatry **14**(8): 774-785.

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

Li, H., S. J. Chou, T. Hamasaki, C. G. Perez-Garcia and D. D. O'Leary (2012). "Neuregulin repellent signaling via ErbB4 restricts GABAergic interneurons to migratory paths from ganglionic eminence to cortical destinations." Neural Dev **7**: 10.

Li, Z., L. Liu, W. Lin, Y. Zhou, G. Zhang, X. Du, Y. Li, W. Tang and X. Zhang (2020). "NRG3 contributes to cognitive deficits in chronic patients with schizophrenia." Schizophr Res **215**: 134-139.

Lin, C. H. and H. Y. Lane (2019). "The Role of N-Methyl-D-Aspartate Receptor Neurotransmission and Precision Medicine in Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia." Front Pharmacol **10**: 540.

Lin, X. (2020). "Learning Lessons on Reproducibility and Replicability in Large Scale Genome-Wide Association Studies." Harv Data Sci Rev **2**(4).

Liu, J., L. Chang, Y. Song, H. Li and Y. Wu (2019). "The Role of NMDA Receptors in Alzheimer's Disease." Front Neurosci **13**: 43.

M.F. Folstein, S. E. F., P.R. McHugh (1990). Mini-Mental-Status-Test (MMST). Weinheim, Beltz Testgesellschaft.

Mei, L. and K. A. Nave (2014). "Neuregulin-ERBB signaling in the nervous system and neuropsychiatric diseases." Neuron **83**(1): 27-49.

Meier, S., J. Strohmaier, R. Breuer, M. Mattheisen, F. Degenhardt, T. W. Muhleisen, T. G. Schulze, M. M. Nothen, S. Cichon, M. Rietschel and S. Wust (2013). "Neuregulin 3 is associated with

attention deficits in schizophrenia and bipolar disorder." Int J Neuropsychopharmacol **16**(3): 549-556.

Merikangas, A. K. and L. Almasy (2020). "Using the tools of genetic epidemiology to understand sex differences in neuropsychiatric disorders." Genes Brain Behav **19**(6): e12660.

Montejo Carrasco, P., D. Prada Crespo, M. L. Delgado Losada, C. Montejo Rubio and M. Montenegro-Pena (2022). "Genetic Predictors of Change in Episodic Verbal Memory by Cognitive Intervention: ACT, PICALM, BDNF, NRG1, APOE Genes and Their Interactions in Situations of Cognitive Demand." J Integr Neurosci **21**(4): 99.

Morar, B., M. Dragovic, F. A. Waters, D. Chandler, L. Kalaydjieva and A. Jablensky (2011). "Neuregulin 3 (NRG3) as a susceptibility gene in a schizophrenia subtype with florid delusions and relatively spared cognition." Mol Psychiatry **16**(8): 860-866.

Müller, G., F. Schumann and A. Pilzecker (1900). "Experimentelle Beiträge zur Untersuchung des Gedächtnisses." Zeitschrift für Psychologie VI / Journal of Psychology VI.

Nakazawa, K. and K. Sapkota (2020). "The origin of NMDA receptor hypofunction in schizophrenia." Pharmacol Ther **205**: 107426.

NCBI, R. (2013). "NRG3 neuregulin 3 [Homo sapiens (human)]." from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/10718>.

Nenadic, I., I. Falkenberg, S. Mehl and T. Kircher (2024). "[Long-term courses in schizophrenia : A review of current results and developments]." Nervenarzt.

Neuerer, K. (2020). Der Einfluss genetischer Polymorphismen des NRG3-Gens auf kognitive Endophänotypen, Ludwig-Maximilians-Universität München.

Nie, J., Z. Zhang, B. Wang, H. Li, J. Xu, S. Wu, C. Zhu, X. Yang, B. Liu, Y. Wu, S. Tan, Z. Wen, J. Zheng, S. Shu and L. Ma (2019). "Different memory patterns of digits: a functional MRI study." J Biomed Sci **26**(1): 22.

Nisbett, R. E., J. Aronson, C. Blair, W. Dickens, J. Flynn, D. F. Halpern and E. Turkheimer (2012). "Intelligence: new findings and theoretical developments." Am Psychol **67**(2): 130-159.

Okbay, A., Y. Wu, N. Wang, H. Jayashankar, M. Bennett, S. M. Nehzati, J. Sidorenko, H. Kweon, G. Goldman, T. Gjorgjieva, Y. Jiang, B. Hicks, C. Tian, D. A. Hinds, R. Ahlsgog, P. K. E. Magnusson, S. Oskarsson, C. Hayward, A. Campbell, D. J. Porteous, J. Freese, P. Herd, T. andMe Research, C. Social Science Genetic Association, C. Watson, J. Jala, D. Conley, P. D. Koellinger, M. Johannesson, D. Laibson, M. N. Meyer, J. J. Lee, A. Kong, L. Yengo, D. Cesarini, P. Turley, P. M. Visscher, J. P. Beauchamp, D. J. Benjamin and A. I. Young (2022). "Polygenic prediction of educational attainment within and between families from genome-wide association analyses in 3 million individuals." Nat Genet **54**(4): 437-449.

Ortega-de San Luis, C. and T. J. Ryan (2022). "Understanding the physical basis of memory: Molecular mechanisms of the engram." J Biol Chem **298**(5): 101866.

Panchal, H., O. Wansbury, S. Parry, A. Ashworth and B. Howard (2007). "Neuregulin3 alters cell fate in the epidermis and mammary gland." BMC Dev Biol **7**: 105.

- Papassotiropoulos, A., K. Henke, E. Stefanova, A. Aerni, A. Muller, P. Demougin, C. Vogler, J. C. Sigmund, L. Gschwind, K. D. Huynh, D. Coluccia, C. R. Mondadori, J. Hanggi, A. Buchmann, V. Kostic, I. Novakovic, H. van den Bussche, H. Kaduszkiewicz, S. Weyerer, H. Bickel, S. Riedel-Heller, M. Pentzek, B. Wiese, M. Dichgans, M. Wagner, F. Jessen, W. Maier and D. J. de Quervain (2011). "A genome-wide survey of human short-term memory." Mol Psychiatry **16**(2): 184-192.
- Papassotiropoulos, A., E. Stefanova, C. Vogler, L. Gschwind, S. Ackermann, K. Spalek, B. Rasch, A. Heck, A. Aerni, E. Hanser, P. Demougin, K. D. Huynh, R. Luechinger, M. Klarhofer, I. Novakovic, V. Kostic, P. Boesiger, K. Scheffler and D. J. de Quervain (2013). "A genome-wide survey and functional brain imaging study identify CTNBL1 as a memory-related gene." Mol Psychiatry **18**(2): 255-263.
- Papassotiropoulos, A., D. A. Stephan, M. J. Huentelman, F. J. Hoernkli, D. W. Craig, J. V. Pearson, K. D. Huynh, F. Brunner, J. Corneveaux, D. Osborne, M. A. Wollmer, A. Aerni, D. Coluccia, J. Hanggi, C. R. Mondadori, A. Buchmann, E. M. Reiman, R. J. Caselli, K. Henke and D. J. de Quervain (2006). "Common Kibra alleles are associated with human memory performance." Science **314**(5798): 475-478.
- Pardinas, A. F., P. Holmans, A. J. Pocklington, V. Escott-Price, S. Ripke, N. Carrera, S. E. Legge, S. Bishop, D. Cameron, M. L. Hamshere, J. Han, L. Hubbard, A. Lynham, K. Mantripragada, E. Rees, J. H. MacCabe, S. A. McCarroll, B. T. Baune, G. Breen, E. M. Byrne, U. Dannlowski, T. C. Eley, C. Hayward, N. G. Martin, A. M. McIntosh, R. Plomin, D. J. Porteous, N. R. Wray, A. Caballero, D. H. Geschwind, L. M. Huckins, D. M. Ruderfer, E. Santiago, P. Sklar, E. A. Stahl, H. Won, E. Agerbo, T. D. Als, O. A. Andreassen, M. Baekvad-Hansen, P. B. Mortensen, C. B. Pedersen, A. D. Borglum, J. Bybjerg-Grauholm, S. Djurovic, N. Durmishi, M. G. Pedersen, V. Golimbet, J. Grove, D. M. Hougaard, M. Mattheisen, E. Molden, O. Mors, M. Nordentoft, M. Pejovic-Milovancevic, E. Sigurdsson, T. Silagadze, C. S. Hansen, K. Stefansson, H. Stefansson, S. Steinberg, S. Tosato, T. Werge, G. Consortium, C. Consortium, D. A. Collier, D. Rujescu, G. Kirov, M. J. Owen, M. C. O'Donovan and J. T. R. Walters (2018). "Common schizophrenia alleles are enriched in mutation-intolerant genes and in regions under strong background selection." Nat Genet **50**(3): 381-389.
- Pasaje, C. F., J. S. Bae, B. L. Park, H. S. Cheong, J. H. Kim, T. J. Park, J. S. Lee, Y. Kim, C. S. Park, B. J. Kim, B. Cha, J. W. Kim, W. H. Choi, T. M. Shin, I. G. Choi, J. Hwang, H. D. Shin and S. I. Woo (2011). "Neuregulin 3 does not confer risk for schizophrenia and smooth pursuit eye movement abnormality in a Korean population." Genes Brain Behav **10**(8): 828-833.
- Paterson, C., Y. Wang, T. M. Hyde, D. R. Weinberger, J. E. Kleinman and A. J. Law (2016). "Temporal, Diagnostic, and Tissue-Specific Regulation of NRG3 Isoform Expression in Human Brain Development and Affective Disorders." Am J Psychiatry: appiajp201616060721.
- Penner, J. D. and A. S. Brown (2007). "Prenatal infectious and nutritional factors and risk of adult schizophrenia." Expert Rev Neurother **7**(7): 797-805.
- Plomin, R. and I. J. Deary (2015). "Genetics and intelligence differences: five special findings." Mol Psychiatry **20**(1): 98-108.
- Purcell, S., B. Neale, K. Todd-Brown, L. Thomas, M. A. Ferreira, D. Bender, J. Maller, P. Sklar, P. I. de Bakker, M. J. Daly and P. C. Sham (2007). "PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses." Am J Hum Genet **81**(3): 559-575.
- Qiagen (2005). QIAamp® DNA Blood Midi/Maxi Handbook, Qiagen: 43.

- R Core Team (2011). R: A language and environment for statistical computing. Vienna, Austria, R Foundation for Statistical Computing.
- Ramanan, V. K., K. Nho, L. Shen, S. L. Risacher, S. Kim, B. C. McDonald, M. R. Farlow, T. M. Foroud, S. Gao, H. Soininen, I. Kloszewska, P. Mecocci, M. Tsolaki, B. Vellas, S. Lovestone, P. S. Aisen, R. C. Petersen, C. R. Jack, Jr., L. M. Shaw, J. Q. Trojanowski, M. W. Weiner, R. C. Green, A. W. Toga, P. L. De Jager, L. Yu, D. A. Bennett and A. J. Saykin (2015). "FASTKD2 is associated with memory and hippocampal structure in older adults." Mol Psychiatry **20**(10): 1197-1204.
- Ren, H., C. Zhang, C. Huang, N. Li, M. Li, Y. Li, W. Deng, X. Ma, B. Xiang, Q. Wang and T. Li (2015). "Unravelling genes and pathways implicated in working memory of schizophrenia in Han Chinese." Int J Mol Sci **16**(1): 2145-2161.
- Revillion, F., V. Lhotellier, L. Hornez, J. Bonnetterre and J. P. Peyrat (2008). "ErbB/HER ligands in human breast cancer, and relationships with their receptors, the bio-pathological features and prognosis." Ann Oncol **19**(1): 73-80.
- Rice, J. P., T. Reich, K. K. Bucholz, R. J. Neuman, R. Fishman, N. Rochberg, V. M. Hesselbrock, J. I. Nurnberger, Jr., M. A. Schuckit and H. Begleiter (1995). "Comparison of direct interview and family history diagnoses of alcohol dependence." Alcohol Clin Exp Res **19**(4): 1018-1023.
- Richards, A. L., A. F. Pardinas, A. Frizzati, K. E. Tansey, A. J. Lynham, P. Holmans, S. E. Legge, J. E. Savage, I. Agartz, O. A. Andreassen, G. A. M. Blokland, A. Corvin, D. Cosgrove, F. Degenhardt, S. Djurovic, T. Espeseth, L. Ferraro, C. Gayer-Anderson, I. Giegling, N. E. van Haren, A. M. Hartmann, J. J. Hubert, E. G. Jonsson, B. Konte, L. Lennertz, L. M. Olde Loohuis, I. Melle, C. Morgan, D. W. Morris, R. M. Murray, H. Nyman, R. A. Ophoff, G. Investigators, J. van Os, E. W. Group, C. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics, T. L. Petryshen, D. Quattrone, M. Rietschel, D. Rujescu, B. P. F. Rutten, F. Streit, J. Strohmaier, P. F. Sullivan, K. Sundet, M. Wagner, V. Escott-Price, M. J. Owen, G. Donohoe, M. C. O'Donovan and J. T. R. Walters (2020). "The Relationship Between Polygenic Risk Scores and Cognition in Schizophrenia." Schizophr Bull **46**(2): 336-344.
- Rimer, M. (2007). "Neuregulins at the neuromuscular synapse: past, present, and future." J Neurosci Res **85**(9): 1827-1833.
- Ripke, S., C. O'Dushlaine, K. Chambert, J. L. Moran, A. K. Kahler, S. Akterin, S. E. Bergen, A. L. Collins, J. J. Crowley, M. Fromer, Y. Kim, S. H. Lee, P. K. Magnusson, N. Sanchez, E. A. Stahl, S. Williams, N. R. Wray, K. Xia, F. Bettella, A. D. Borglum, B. K. Bulik-Sullivan, P. Cormican, N. Craddock, C. de Leeuw, N. Durmishi, M. Gill, V. Golimbet, M. L. Hamshere, P. Holmans, D. M. Hougaard, K. S. Kendler, K. Lin, D. W. Morris, O. Mors, P. B. Mortensen, B. M. Neale, F. A. O'Neill, M. J. Owen, M. P. Milovancevic, D. Posthuma, J. Powell, A. L. Richards, B. P. Riley, D. Ruderfer, D. Rujescu, E. Sigurdsson, T. Silagadze, A. B. Smit, H. Stefansson, S. Steinberg, J. Suvisaari, S. Tosato, M. Verhage, J. T. Walters, C. Multicenter Genetic Studies of Schizophrenia, D. F. Levinson, P. V. Gejman, K. S. Kendler, C. Laurent, B. J. Mowry, M. C. O'Donovan, M. J. Owen, A. E. Pulver, B. P. Riley, S. G. Schwab, D. B. Wildenauer, F. Dudbridge, P. Holmans, J. Shi, M. Albus, M. Alexander, D. Champion, D. Cohen, D. Dikeos, J. Duan, P. Eichhammer, S. Godard, M. Hansen, F. B. Lerer, K. Y. Liang, W. Maier, J. Mallet, D. A. Nertney, G. Nestadt, N. Norton, F. A. O'Neill, G. N. Papadimitriou, R. Ribble, A. R. Sanders, J. M. Silverman, D. Walsh, N. M. Williams, B. Wormley, C. Psychosis Endophenotypes International, M. J. Arranz, S. Bakker, S. Bender, E. Bramon, D. Collier, B. Crespo-Facorro, J. Hall, C. Iyegbe, A. Jablensky, R. S. Kahn, L. Kalaydjieva, S. Lawrie, C. M. Lewis, K. Lin, D. H. Linszen, I. Mata, A. McIntosh, R. M.

Murray, R. A. Ophoff, J. Powell, D. Rujescu, J. Van Os, M. Walshe, M. Weisbrod, D. Wiersma, C. Wellcome Trust Case Control, P. Donnelly, I. Barroso, J. M. Blackwell, E. Bramon, M. A. Brown, J. P. Casas, A. P. Corvin, P. Deloukas, A. Duncanson, J. Jankowski, H. S. Markus, C. G. Mathew, C. N. Palmer, R. Plomin, A. Rautanen, S. J. Sawcer, R. C. Trembath, A. C. Viswanathan, N. W. Wood, C. C. Spencer, G. Band, C. Bellenguez, C. Freeman, G. Hellenthal, E. Giannoulatou, M. Pirinen, R. D. Pearson, A. Strange, Z. Su, D. Vukcevic, P. Donnelly, C. Langford, S. E. Hunt, S. Eddins, R. Gwilliam, H. Blackburn, S. J. Bumpstead, S. Dronov, M. Gillman, E. Gray, N. Hammond, A. Jayakumar, O. T. McCann, J. Liddle, S. C. Potter, R. Ravindrarajah, M. Ricketts, A. Tashakkori-Ghanbaria, M. J. Waller, P. Weston, S. Widaa, P. Whittaker, I. Barroso, P. Deloukas, C. G. Mathew, J. M. Blackwell, M. A. Brown, A. P. Corvin, M. I. McCarthy, C. C. Spencer, E. Bramon, A. P. Corvin, M. C. O'Donovan, K. Stefansson, E. Scolnick, S. Purcell, S. A. McCarroll, P. Sklar, C. M. Hultman and P. F. Sullivan (2013). "Genome-wide association analysis identifies 13 new risk loci for schizophrenia." Nat Genet **45**(10): 1150-1159.

Rittmannsberger, H. (2012). "[The diagnosis "schizophrenia": past, present and future]." Psychiatr Danub **24**(4): 408-414.

Roesler, R., M. B. Parent, R. T. LaLumiere and C. K. McIntyre (2021). "Amygdala-hippocampal interactions in synaptic plasticity and memory formation." Neurobiol Learn Mem **184**: 107490.

Rohkamm, R. (2008). Taschenatlas Neurologie, ® Thieme.

Sass, H., H.-U. Wittchen, M. Zaudig and American Psychiatric Association. (1996). Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen, DSM-IV : übersetzt nach der vierten Auflage des Diagnostic and statistical manual of mental disorders der American Psychiatric Association. Göttingen ; Seattle, Hogrefe, Verlag für Psychologie.

Savage, J. E., P. R. Jansen, S. Stringer, K. Watanabe, J. Bryois, C. A. de Leeuw, M. Nagel, S. Awasthi, P. B. Barr, J. R. I. Coleman, K. L. Grasby, A. R. Hammerschlag, J. A. Kaminski, R. Karlsson, E. Krapohl, M. Lam, M. Nygaard, C. A. Reynolds, J. W. Trampush, H. Young, D. Zabaneh, S. Hagg, N. K. Hansell, I. K. Karlsson, S. Linnarsson, G. W. Montgomery, A. B. Munoz-Manchado, E. B. Quinlan, G. Schumann, N. G. Skene, B. T. Webb, T. White, D. E. Arking, D. Avramopoulos, R. M. Bilder, P. Bitsios, K. E. Burdick, T. D. Cannon, O. Chiba-Falek, A. Christoforou, E. T. Cirulli, E. Congdon, A. Corvin, G. Davies, I. J. Deary, P. DeRosse, D. Dickinson, S. Djurovic, G. Donohoe, E. D. Conley, J. G. Eriksson, T. Espeseth, N. A. Freimer, S. Giakoumaki, I. Giegling, M. Gill, D. C. Glahn, A. R. Hariri, A. Hatzimanolis, M. C. Keller, E. Knowles, D. Koltai, B. Konte, J. Lahti, S. Le Hellard, T. Lencz, D. C. Liewald, E. London, A. J. Lundervold, A. K. Malhotra, I. Melle, D. Morris, A. C. Need, W. Ollier, A. Palotie, A. Payton, N. Pendleton, R. A. Poldrack, K. Raikkonen, I. Reinvang, P. Roussos, D. Rujescu, F. W. Sabb, M. A. Scult, O. B. Smeland, N. Smyrnis, J. M. Starr, V. M. Steen, N. C. Stefanis, R. E. Straub, K. Sundet, H. Tiemeier, A. N. Voineskos, D. R. Weinberger, E. Widen, J. Yu, G. Abecasis, O. A. Andreassen, G. Breen, L. Christiansen, B. Debrabant, D. M. Dick, A. Heinz, J. Hjerling-Leffler, M. A. Ikram, K. S. Kendler, N. G. Martin, S. E. Medland, N. L. Pedersen, R. Plomin, T. J. C. Polderman, S. Ripke, S. van der Sluis, P. F. Sullivan, S. I. Vrieze, M. J. Wright and D. Posthuma (2018). "Genome-wide association meta-analysis in 269,867 individuals identifies new genetic and functional links to intelligence." Nat Genet **50**(7): 912-919.

Saykin, A. J., R. C. Gur, R. E. Gur, P. D. Mozley, L. H. Mozley, S. M. Resnick, D. B. Kester and P. Stafiniak (1991). "Neuropsychological function in schizophrenia. Selective impairment in memory and learning." Arch Gen Psychiatry **48**(7): 618-624.

- Schenkel, L. S. and S. M. Silverstein (2004). "Dimensions of premorbid functioning in schizophrenia: a review of neuromotor, cognitive, social, and behavioral domains." Genet Soc Gen Psychol Monogr **130**(3): 241-270.
- Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics, C. (2014). "Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci." Nature **511**(7510): 421-427.
- Schneider, A., M. J. Huentelman, J. Kremerskothen, K. Duning, R. Spoelgen and K. Nikolich (2010). "KIBRA: A New Gateway to Learning and Memory?" Front Aging Neurosci **2**: 4.
- Schroder, J., S. Ansaloni, M. Schilling, T. Liu, J. Radke, M. Jaedicke, B. M. Schjeide, A. Mashychev, C. Tegeler, H. Radbruch, G. Papenberg, S. Duzel, I. Demuth, N. Bucholtz, U. Lindenberger, S. C. Li, E. Steinhagen-Thiessen, C. M. Lill and L. Bertram (2014). "MicroRNA-138 is a potential regulator of memory performance in humans." Front Hum Neurosci **8**: 501.
- Scoville, W. B. and B. Milner (1957). "Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions." J Neurol Neurosurg Psychiatry **20**(1): 11-21.
- Smeland, O. B., S. Bahrami, O. Frei, A. Shadrin, K. O'Connell, J. Savage, K. Watanabe, F. Krull, F. Bettella, N. E. Steen, T. Ueland, D. Posthuma, S. Djurovic, A. M. Dale and O. A. Andreassen (2020). "Genome-wide analysis reveals extensive genetic overlap between schizophrenia, bipolar disorder, and intelligence." Mol Psychiatry **25**(4): 844-853.
- Solmi, M., G. Seitidis, D. Mavridis, C. U. Correll, E. Dragioti, S. Guimond, L. Tuominen, A. Dargel, A. F. Carvalho, M. Fornaro, M. Maes, F. Monaco, M. Song, J. Il Shin and S. Cortese (2023). "Incidence, prevalence, and global burden of schizophrenia - data, with critical appraisal, from the Global Burden of Disease (GBD) 2019." Mol Psychiatry **28**(12): 5319-5327.
- Squire, L. R., A. S. van der Horst, S. G. McDuff, J. C. Frascino, R. O. Hopkins and K. N. Mauldin (2010). "Role of the hippocampus in remembering the past and imagining the future." Proc Natl Acad Sci U S A **107**(44): 19044-19048.
- Squire, L. R. and J. T. Wixted (2011). "The cognitive neuroscience of human memory since H.M." Annu Rev Neurosci **34**: 259-288.
- Stefansson, H., E. Sigurdsson, V. Steinthorsdottir, S. Bjornsdottir, T. Sigmundsson, S. Ghosh, J. Brynjolfsson, S. Gunnarsdottir, O. Ivarsson, T. T. Chou, O. Hjaltason, B. Birgisdottir, H. Jonsson, V. G. Gudnadottir, E. Gudmundsdottir, A. Bjornsson, B. Ingvarsson, A. Ingason, S. Sigfusson, H. Hardardottir, R. P. Harvey, D. Lai, M. Zhou, D. Brunner, V. Mutel, A. Gonzalo, G. Lemke, J. Sainz, G. Johannesson, T. Andresson, D. Gudbjartsson, A. Manolescu, M. L. Frigge, M. E. Gurney, A. Kong, J. R. Gulcher, H. Petursson and K. Stefansson (2002). "Neuregulin 1 and susceptibility to schizophrenia." Am J Hum Genet **71**(4): 877-892.
- Stein, J. L., X. Hua, J. H. Morra, S. Lee, D. P. Hibar, A. J. Ho, A. D. Leow, A. W. Toga, J. H. Sul, H. M. Kang, E. Eskin, A. J. Saykin, L. Shen, T. Foroud, N. Pankratz, M. J. Huentelman, D. W. Craig, J. D. Gerber, A. N. Allen, J. J. Corneveaux, D. A. Stephan, J. Webster, B. M. DeChairo, S. G. Potkin, C. R. Jack, Jr., M. W. Weiner and P. M. Thompson (2010). "Genome-wide analysis reveals novel genes influencing temporal lobe structure with relevance to neurodegeneration in Alzheimer's disease." Neuroimage **51**(2): 542-554.
- Sullivan, K. (1996). "Estimates of interrater reliability for the Logical Memory subtest of the Wechsler Memory Scale-Revised." J Clin Exp Neuropsychol **18**(5): 707-712.

- Sullivan, P. F., K. S. Kendler and M. C. Neale (2003). "Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies." Arch Gen Psychiatry **60**(12): 1187-1192.
- Takehara-Nishiuchi, K. (2021). "Neurobiology of systems memory consolidation." Eur J Neurosci **54**(8): 6850-6863.
- Tam, V., N. Patel, M. Turcotte, Y. Bosse, G. Pare and D. Meyre (2019). "Benefits and limitations of genome-wide association studies." Nat Rev Genet **20**(8): 467-484.
- Tandon, R., W. Gaebel, D. M. Barch, J. Bustillo, R. E. Gur, S. Heckers, D. Malaspina, M. J. Owen, S. Schultz, M. Tsuang, J. Van Os and W. Carpenter (2013). "Definition and description of schizophrenia in the DSM-5." Schizophr Res **150**(1): 3-10.
- Tandon, R., M. S. Keshavan and H. A. Nasrallah (2008). "Schizophrenia, "just the facts" what we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology." Schizophr Res **102**(1-3): 1-18.
- Tandon, R., H. Nasrallah, S. Akbarian, W. T. Carpenter, Jr., L. E. DeLisi, W. Gaebel, M. F. Green, R. E. Gur, S. Heckers, J. M. Kane, D. Malaspina, A. Meyer-Lindenberg, R. Murray, M. Owen, J. W. Smoller, W. Yassin and M. Keshavan (2024). "The schizophrenia syndrome, circa 2024: What we know and how that informs its nature." Schizophr Res **264**: 1-28.
- Tandon, R., H. A. Nasrallah and M. S. Keshavan (2009). "Schizophrenia, "just the facts" 4. Clinical features and conceptualization." Schizophr Res **110**(1-3): 1-23.
- Tang, C. S., G. Cheng, M. T. So, B. H. Yip, X. P. Miao, E. H. Wong, E. S. Ngan, V. C. Lui, Y. Q. Song, D. Chan, K. Cheung, Z. W. Yuan, L. Lei, P. H. Chung, X. L. Liu, K. K. Wong, C. R. Marshall, S. W. Scherer, S. S. Cherny, P. C. Sham, P. K. Tam and M. M. Garcia-Barcelo (2012). "Genome-wide copy number analysis uncovers a new HSCR gene: NRG3." PLoS Genet **8**(5): e1002687.
- The Genomes Project, C. (2015). "A global reference for human genetic variation." Nature **526**(7571): 68-74.
- Tian, J., F. Geng, F. Gao, Y. H. Chen, J. H. Liu, J. L. Wu, Y. J. Lan, Y. N. Zeng, X. W. Li, J. M. Yang and T. M. Gao (2017). "Down-Regulation of Neuregulin1/ErbB4 Signaling in the Hippocampus Is Critical for Learning and Memory." Mol Neurobiol **54**(6): 3976-3987.
- Tost, H., J. H. Callicott, R. Rasetti, R. Vakkalanka, V. S. Mattay, D. R. Weinberger and A. J. Law (2014). "Effects of neuregulin 3 genotype on human prefrontal cortex physiology." J Neurosci **34**(3): 1051-1056.
- Trubetskoy, V., A. F. Pardini, T. Qi, G. Panagiotaropoulou, S. Awasthi, T. B. Bigdeli, J. Bryois, C. Y. Chen, C. A. Dennison, L. S. Hall, M. Lam, K. Watanabe, O. Frei, T. Ge, J. C. Harwood, F. Koopmans, S. Magnusson, A. L. Richards, J. Sidorenko, Y. Wu, J. Zeng, J. Grove, M. Kim, Z. Li, G. Voloudakis, W. Zhang, M. Adams, I. Agartz, E. G. Atkinson, E. Agerbo, M. Al Eissa, M. Albus, M. Alexander, B. Z. Alizadeh, K. Alptekin, T. D. Als, F. Amin, V. Arolt, M. Arrojo, L. Athanasiu, M. H. Azevedo, S. A. Bacanu, N. J. Bass, M. Begemann, R. A. Belliveau, J. Bene, B. Benyamin, S. E. Bergen, G. Blasi, J. Bobes, S. Bonassi, A. Braun, R. A. Bressan, E. J. Bromet, R. Bruggeman, P. F. Buckley, R. L. Buckner, J. Bybjerg-Grauholm, W. Cahn, M. J. Cairns, M. E. Calkins, V. J. Carr, D. Castle, S. V. Catts, K. D. Chambert, R. C. K. Chan, B. Chaumette, W. Cheng, E. F. C. Cheung, S. A. Chong, D. Cohen, A. Consoli, Q. Cordeiro, J. Costas, C. Curtis, M. Davidson, K. L. Davis, L.

de Haan, F. Degenhardt, L. E. DeLisi, D. Demontis, F. Dickerson, D. Dikeos, T. Dinan, S. Djurovic, J. Duan, G. Ducci, F. Dudbridge, J. G. Eriksson, L. Fananas, S. V. Faraone, A. Fiorentino, A. Forstner, J. Frank, N. B. Freimer, M. Fromer, A. Frustaci, A. Gadelha, G. Genovese, E. S. Gershon, M. Giannitelli, I. Giegling, P. Giusti-Rodriguez, S. Godard, J. I. Goldstein, J. Gonzalez Penas, A. Gonzalez-Pinto, S. Gopal, J. Gratten, M. F. Green, T. A. Greenwood, O. Guillin, S. Guloksuz, R. E. Gur, R. C. Gur, B. Gutierrez, E. Hahn, H. Hakonarson, V. Haroutunian, A. M. Hartmann, C. Harvey, C. Hayward, F. A. Henskens, S. Herms, P. Hoffmann, D. P. Howrigan, M. Ikeda, C. Iyegbe, I. Joa, A. Julia, A. K. Kahler, T. Kam-Thong, Y. Kamatani, S. Karachanak-Yankova, O. Kebir, M. C. Keller, B. J. Kelly, A. Khrunin, S. W. Kim, J. Klovins, N. Kondratiev, B. Konte, J. Kraft, M. Kubo, V. Kucinskis, Z. A. Kucinskiene, A. Kusumawardhani, H. Kuzelova-Ptackova, S. Landi, L. C. Lazzeroni, P. H. Lee, S. E. Legge, D. S. Lehrer, R. Lencer, B. Lerer, M. Li, J. Lieberman, G. A. Light, S. Limborska, C. M. Liu, J. Lonnqvist, C. M. Loughland, J. Lubinski, J. J. Luykx, A. Lynham, M. Macek, Jr., A. Mackinnon, P. K. E. Magnusson, B. S. Maher, W. Maier, D. Malaspina, J. Mallet, S. R. Marder, S. Marsal, A. R. Martin, L. Martorell, M. Mattheisen, R. W. McCarley, C. McDonald, J. J. McGrath, H. Medeiros, S. Meier, B. Melegh, I. Melle, R. I. Meshulam-Gately, A. Metspalu, P. T. Michie, L. Milani, V. Milanova, M. Mitjans, E. Molden, E. Molina, M. D. Molto, V. Mondelli, C. Moreno, C. P. Morley, G. Muntane, K. C. Murphy, I. Myin-Germeys, I. Nenadic, G. Nestadt, L. Nikitina-Zake, C. Noto, K. H. Nuechterlein, N. L. O'Brien, F. A. O'Neill, S. Y. Oh, A. Olinicy, V. K. Ota, C. Pantelis, G. N. Papadimitriou, M. Parellada, T. Paunio, R. Pellegrino, S. Periyasamy, D. O. Perkins, B. Pfuhlmann, O. Pietilainen, J. Pimm, D. Porteous, J. Powell, D. Quattrone, D. Quested, A. D. Radant, A. Rampino, M. H. Rapaport, A. Rautanen, A. Reichenberg, C. Roe, J. L. Roffman, J. Roth, M. Rothermundt, B. P. F. Rutten, S. Saker-Delye, V. Salomaa, J. Sanjuan, M. L. Santoro, A. Savitz, U. Schall, R. J. Scott, L. J. Seidman, S. I. Sharp, J. Shi, L. J. Siever, E. Sigurdsson, K. Sim, N. Skarabis, P. Slominsky, H. C. So, J. L. Sobell, E. Soderman, H. J. Stain, N. E. Steen, A. A. Steixner-Kumar, E. Stogmann, W. S. Stone, R. E. Straub, F. Streit, E. Strengman, T. S. Stroup, M. Subramaniam, C. A. Sugar, J. Suvisaari, D. M. Svrakic, N. R. Swerdlow, J. P. Szatkiewicz, T. M. T. Ta, A. Takahashi, C. Terao, F. Thibaut, D. Toncheva, P. A. Tooney, S. Torretta, S. Tosato, G. B. Tura, B. I. Turetsky, A. Uçok, A. Vaaler, T. van Amelsvoort, R. van Winkel, J. Veijola, J. Waddington, H. Walter, A. Waterreus, B. T. Webb, M. Weiser, N. M. Williams, S. H. Witt, B. K. Wormley, J. Q. Wu, Z. Xu, R. Yolken, C. C. Zai, W. Zhou, F. Zhu, F. Zimprich, E. C. Atbasoglu, M. Ayub, C. Benner, A. Bertolino, D. W. Black, N. J. Bray, G. Breen, N. G. Buccola, W. F. Byerley, W. J. Chen, C. R. Cloninger, B. Crespo-Facorro, G. Donohoe, R. Freedman, C. Galletly, M. J. Gandal, M. Gennarelli, D. M. Hougaard, H. G. Hwu, A. V. Jablensky, S. A. McCarroll, J. L. Moran, O. Mors, P. B. Mortensen, B. Muller-Myhsok, A. L. Neil, M. Nordentoft, M. T. Pato, T. L. Petryshen, M. Pirinen, A. E. Pulver, T. G. Schulze, J. M. Silverman, J. W. Smoller, E. A. Stahl, D. W. Tsuang, E. Vilella, S. H. Wang, S. Xu, C. Indonesia Schizophrenia, PsychEncode, C. Psychosis Endophenotypes International, G. O. C. Syn, R. Adolfsson, C. Arango, B. T. Baune, S. I. Belanger, A. D. Borglum, D. Braff, E. Bramon, J. D. Buxbaum, D. Champion, J. A. Cervilla, S. Cichon, D. A. Collier, A. Corvin, D. Curtis, M. D. Forti, E. Domenici, H. Ehrenreich, V. Escott-Price, T. Esko, A. H. Fanous, A. Gareeva, M. Gawlik, P. V. Gejman, M. Gill, S. J. Glatt, V. Golimbet, K. S. Hong, C. M. Hultman, S. E. Hyman, N. Iwata, E. G. Jonsson, R. S. Kahn, J. L. Kennedy, E. Khusnutdinova, G. Kirov, J. A. Knowles, M. O. Krebs, C. Laurent-Levinson, J. Lee, T. Lencz, D. F. Levinson, Q. S. Li, J. Liu, A. K. Malhotra, D. Malhotra, A. McIntosh, A. McQuillin, P. R. Menezes, V. A. Morgan, D. W. Morris, B. J. Mowry, R. M. Murray, V. Nimgaonkar, M. M. Nothen, R. A. Ophoff, S. A. Paciga, A. Palotie, C. N. Pato, S. Qin, M. Rietschel, B. P. Riley, M. Rivera, D. Rujescu, M. C. Saka, A. R. Sanders, S. G. Schwab, A. Serretti, P. C. Sham, Y. Shi, D. St Clair, H. Stefansson, K. Stefansson, M. T. Tsuang, J. van Os, M. P. Vawter, D. R. Weinberger, T. Werge, D. B. Wildenauer, X. Yu, W. Yue, P. A. Holmans, A. J. Pocklington, P. Roussos, E. Vassos, M. Verhage, P. M. Visscher, J. Yang, D. Posthuma, O. A. Andreassen, K. S. Kendler, M. J. Owen, N. R. Wray, M. J. Daly, H. Huang, B. M. Neale, P. F. Sullivan, S. Ripke, J. T. R. Walters, M. C. O'Donovan and C. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics (2022).

- "Mapping genomic loci implicates genes and synaptic biology in schizophrenia." *Nature* **604**(7906): 502-508.
- van Bon, B. W., J. Balciuniene, G. Fruhman, S. C. Nagamani, D. L. Broome, E. Cameron, D. Martinet, E. Roulet, S. Jacquemont, J. S. Beckmann, M. Irons, L. Potocki, B. Lee, S. W. Cheung, A. Patel, M. Bellini, A. Selicorni, R. Ciccone, M. Silengo, A. Vetro, N. V. Knoers, N. de Leeuw, R. Pfundt, B. Wolf, P. Jira, S. Aradhya, P. Stankiewicz, H. G. Brunner, O. Zuffardi, S. B. Selleck, J. R. Lupski and B. B. de Vries (2011). "The phenotype of recurrent 10q22q23 deletions and duplications." *Eur J Hum Genet* **19**(4): 400-408.
- Vieland, V. J., K. A. Walters, T. Lehner, M. Azaro, K. Tobin, Y. Huang and L. M. Brzustowicz (2014). "Revisiting schizophrenia linkage data in the NIMH Repository: reanalysis of regularized data across multiple studies." *Am J Psychiatry* **171**(3): 350-359.
- Vinkhuyzen, A. A., S. van der Sluis, H. H. Maes and D. Posthuma (2012). "Reconsidering the heritability of intelligence in adulthood: taking assortative mating and cultural transmission into account." *Behav Genet* **42**(2): 187-198.
- Wang, K. S., N. Xu, L. Wang, L. Aragon, R. Ciubuc, T. B. Arana, C. Mao, L. Petty, D. Briones, B. B. Su, X. Luo, C. Camarillo, M. A. Escamilla and C. Xu (2014). "NRG3 gene is associated with the risk and age at onset of Alzheimer disease." *J Neural Transm (Vienna)* **121**(2): 183-192.
- Wang, Y. C., J. Y. Chen, M. L. Chen, C. H. Chen, I. C. Lai, T. T. Chen, C. J. Hong, S. J. Tsai and Y. J. Liou (2008). "Neuregulin 3 genetic variations and susceptibility to schizophrenia in a Chinese population." *Biol Psychiatry* **64**(12): 1093-1096.
- Wechsler, D. (1987). Wechsler Memory Scale - Revised. San Antonio, The Psychological Corporation.
- Wittchen, H.-U., M. Zaudig and T. Fydrich (1997). "Skid. Strukturiertes klinisches Interview für DSM-IV. Achse I und II. Handanweisung."
- Wohl, M. and P. Gorwood (2007). "Paternal ages below or above 35 years old are associated with a different risk of schizophrenia in the offspring." *Eur Psychiatry* **22**(1): 22-26.
- Yang, J., S. Duan, R. Zhong, J. Yin, J. Pu, J. Ke, X. Lu, L. Zou, H. Zhang, Z. Zhu, D. Wang, H. Xiao, A. Guo, J. Xia, X. Miao, S. Tang and G. Wang (2013). "Exome sequencing identified NRG3 as a novel susceptible gene of Hirschsprung's disease in a Chinese population." *Mol Neurobiol* **47**(3): 957-966.
- Zeledon, M., N. Eckart, M. Taub, H. Vernon, M. Szymanski, R. Wang, P. L. Chen, G. Nestadt, J. A. McGrath, A. Sawa, A. E. Pulver, D. Avramopoulos and D. Valle (2015). "Identification and functional studies of regulatory variants responsible for the association of NRG3 with a delusion phenotype in schizophrenia." *Mol Neuropsychiatry* **1**(1): 36-46.
- Zhang, D., M. X. Sliwowski, M. Mark, G. Frantz, R. Akita, Y. Sun, K. Hillan, C. Crowley, J. Brush and P. J. Godowski (1997). "Neuregulin-3 (NRG3): a novel neural tissue-enriched protein that binds and activates ErbB4." *Proc Natl Acad Sci U S A* **94**(18): 9562-9567.
- Zhang, R., X. Y. Du, J. Yu, N. Xu, Y. W. Zheng, Y. L. Zhao, H. Zhang and J. Ma (2013). "No genetic evidence for Neuregulin 3 conferring risk of schizophrenia in the Chinese population." *Psychiatry Res* **205**(3): 279-281.

Hilfsmittel

Ausschließlich für die finale Überarbeitung der Dissertation wurde ChatGPT (GPT-4) als Hilfsmittel eingesetzt, um umständliche oder schwer verständliche Stellen zu identifizieren und Formulierungsvorschläge zu machen, die, auf den eigenen Sprachstil angepasst wurden. Zusätzlich wurde eine sachliche Prüfung durchgeführt, die inhaltliche Unstimmigkeiten markierte, die anschließend eigenständig behoben wurden. Des Weiteren wurde die KI dazu verwendet, komplementär zu PubMed geeignete Publikationen zur Ergänzung des Inhalts zu finden. Diese wurden im Anschluss eigenständig auf Eignung geprüft und ggf. passende Inhalte in die Arbeit eingefügt.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich zuallererst meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Dan Rujescu für die Möglichkeit danken, diese Promotionsarbeit in seiner Arbeitsgruppe durchführen zu dürfen und mich für seine Betreuung in der Fertigstellung der Arbeit bedanken.

Außerdem möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Möller dafür danken, dass ich die vorliegende Arbeit, an der zu dieser Zeit von ihm geleiteten psychiatrischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität bearbeiten und Teil des Krankenhausteams sein durfte.

Ganz besonders möchte ich mich an dieser Stelle auch bei Frau Dr. rer. biol. hum. Annette Hartmann für die vielfältige Unterstützung und Beratung bedanken, ohne die die Vollendung der Arbeit keinesfalls möglich gewesen wäre, da sie die Auswertung betreute und mir bei Fragen zu Laborverfahren und Genetik, sowie dem detaillierten Korrekturlesen trotz des eigenen Arbeitsalltages zur Seite stand.

Frau Dr. med. Veronika Reinisch möchte ich insbesondere für die tatkräftige Unterstützung, während der praktischen Arbeiten danken, bei denen sie immer eine besondere Ansprechpartnerin und eine große Hilfe war.

Auch meinen Mitdoktoranden möchte ich danken, insbesondere Ioanna Istampoulouoglou, die mir eine freundliche Hilfe und gute Freundin während der praktischen Arbeit wurde und dabei mit mir so manche Schwierigkeit mit Größe überwinden half.

Des Weiteren bedanke ich mich ausdrücklich bei meinen Eltern, Verwandten und Freunden, die durch ihre intensive Unterstützung diese Arbeit und mein Humanmedizinstudium nicht nur ermöglicht, sondern auch mit sehr viel Freude erfüllt haben.

Zuletzt möchte ich noch allen Patienten und Probanden danken, die die Bereitschaft mitgebracht haben, freiwillig ihre Zeit zu opfern, um diese Arbeit möglich zu machen und die Forschung zu unterstützen.



LUDWIG-
MAXIMILIANS-
UNIVERSITÄT
MÜNCHEN

Dekanat Medizinische Fakultät
Promotionsbüro



Erklärung zur Übereinstimmung der gebundenen Ausgabe der Dissertation mit der elektronischen Fassung

Hartmann, Simon Ivo

Name, Vorname

Hiermit erkläre ich, dass die elektronische Version der eingereichten Dissertation mit dem Titel:

**Assoziationsuntersuchung von Polymorphismen im Neuregulin 3-Gen mit der Schizophrenie und
Gedächtnisfunktionen**

in Inhalt und Formatierung mit den gedruckten und gebundenen Exemplaren übereinstimmt.

Holzgerlingen, 10.03.2026

Ort, Datum

Simon Hartmann

Unterschrift Simon Ivo Hartmann



LUDWIG-
MAXIMILIANS-
UNIVERSITÄT
MÜNCHEN

Dekanat Medizinische Fakultät
Promotionsbüro



Eidesstattliche Versicherung

Hartmann, Simon Ivo

Name, Vorname

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

Assoziationsuntersuchung von Polymorphismen im Neuregulin 3-Gen mit der Schizophrenie und Gedächtnisfunktionen

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.

Holzgerlingen, 10.03.2026

Ort, Datum

Simon Hartmann

Unterschrift Simon Ivo Hartmann

Publikationsliste

(Derzeit liegen keine eigenen wissenschaftlichen Publikationen vor)