

**Medizinische Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg**

**Assoziationsuntersuchung von 37 mit Schizophrenie assoziierten Single Nukleotid  
Polymorphismen zu Auswirkungen auf Arbeitsgedächtnisleistungen im n-back-Test**

Dissertation  
zur Erlangung des akademischen Grades  
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt  
der Medizinischen Fakultät  
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Ruven Bickmeier  
geboren am 14.01.1990 in Hamm

Betreuer/in: Prof. Dr. med. Dan Rujescu  
PD Dr. rer. biol. hum. Ina Giegling (Dipl.-Psych.)

Gutachter: apl. Prof. Dr. med. Ulrich W. Preuss (Herborn)  
Prof. Dr. med. Ulrich Hegerl (Leipzig)

04.06.2019

20.02.2020

## Referat

Es wird heute von einer starken genetischen Ätiopathogenese der Schizophrenie ausgegangen, wobei die Heritabilität auf 65-80 % geschätzt wird. Defizite in den Leistungen im Arbeitsgedächtnis gründen sich ebenfalls auf genetischen Alterationen und stellen einen konsistenten Endophänotyp der Schizophrenie dar.

Ziel dieser Arbeit war es in einer Endophänotypen-Studie Assoziationen von 37 Single Nukleotid Polymorphismen, welche auf temporären Ergebnissen der zu diesem Zeitpunkt größten Meta-Analyse beruhten und mit Schizophrenie assoziiert wurden, zu Leistungen im Arbeitsgedächtnis nachzuweisen.

Das Studienkollektiv umfasste 334 Patienten und 524 Kontrollen. Nach Diagnosesicherung gemäß dem DSM-IV wurde die Genotypisierung der Studienteilnehmer mittels iPLEX-Technologie und der MALDI-TOF Massenspektrometrie durchgeführt. Zur neurokognitiven Testung wurde der n-back-Test verwendet und in den Kategorien „korrekte Antworten“ und „Reaktionszeit“ ausgewertet.

Es gelang insgesamt 8 der 37 getesteten Polymorphismen in mindestens jeweils einer Testkategorie signifikant mit den Leistungen des Arbeitsgedächtnisses zu assoziieren. Hierunter fand sich der Polymorphismus rs2514218 (3'-Richtung des DRD2 Gens) in der 3-back-Testung mit signifikant verlängerter Reaktionszeit sowie verminderten korrekten Antworten. Diese signifikante Assoziation mit kognitiven Defiziten weist darauf hin, dass genetische Alterationen des DRD2 Gens zu beeinträchtigten kognitiven Funktionen führen können und bestätigt die Bedeutung dieses Gens in der Ätiopathogenese der Schizophrenie.

Es konnte des Weiteren der Polymorphismus rs77149735 (innerhalb des SDCCAG8 Gens) mit signifikant schnelleren Reaktionszeiten in der 0-back- und 3-back-Testung assoziiert werden. Dies ist nach der heutigen Literaturlage die erste signifikante Assoziation dieses Polymorphismus und Gens zu Arbeitsgedächtnisleistungen. Das erst im Jahre 2013 mit Schizophrenie assoziierte Gen stellt insbesondere auf Grund seiner Involvierung in neuronale und kortikale Entwicklungsprozesse einen interessanten Loci für weitere zukünftige Forschungen bezüglich der Pathogenese der Schizophrenie und den Arbeitsgedächtnisleistungen als Endophänotyp dar.

Bickmeier, Ruven: Assoziationsuntersuchung von 37 mit Schizophrenie assoziierten Single Nukleotid Polymorphismen zu Auswirkungen auf Arbeitsgedächtnisleistungen im n-back-Test, Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss., 74 Seiten, 2019

## Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Die Schizophrenie .....	1
1.1.1	Definition.....	1
1.1.2	Historisches .....	1
1.1.3	Klassifikation und Subtypen .....	2
1.1.4	Epidemiologie .....	4
1.1.5	Verlauf und Prognose.....	4
1.1.6	Ätiologie .....	5
1.1.7	Ätiologie – Umwelt .....	5
1.1.8	Ätiologie – Neurobiologie.....	6
1.1.9	Ätiologie – Genetik.....	7
1.2	Endophänotypen.....	10
1.2.1	Endophänotypenkonzept .....	10
1.2.2	Arbeitsgedächtnis .....	13
2	Zielstellung.....	16
3	Material und Methodik .....	17
3.1	Studienstichprobe zur Auswahl der SNPs .....	17
3.2	Endophänotypen-Studie.....	17
3.2.1	Patienten .....	18
3.2.2	Kontrollen .....	18
3.2.3	Studienkollektiv in Halle (Saale).....	19
3.3	Neurokognitive Testung – n-back-Test .....	19
3.4	Genotypisierung.....	21
3.4.1	DNA-Extraktion .....	21
3.4.2	DNA-Konzentrationsbestimmung .....	23
3.4.3	SNP Auswahl und Assay Design .....	24
3.4.4	Polymerasekettenreaktion .....	25

3.4.5	Primerextensionsreaktion .....	26
3.4.6	Hochdurchsatzgenotypisierung mit MALDI-TOF MS.....	27
3.4.7	Qualitätskontrolle .....	28
3.5	Statistische Auswertung.....	29
4	Ergebnisse.....	30
4.1	Endophänotypen-Studie – Tabellarische Übersicht.....	30
4.1.1	0-back-Testung .....	31
4.1.2	1-back-Testung .....	32
4.1.3	2-back-Testung .....	32
4.1.4	3-back-Testung .....	33
4.2	Synopse der Ergebnisse.....	34
5	Diskussion.....	40
5.1	Interpretation der Endophänotypen-Studie.....	40
5.1.1	Diskussion der Methodik.....	40
5.1.2	Diskussion der Studienstichprobe.....	41
5.1.3	Diskussion der Ergebnisse .....	42
5.2	Synopse der Diskussion.....	49
5.3	Ausblick .....	50
6	Zusammenfassung .....	52
7	Literaturverzeichnis.....	53
8	Thesen .....	74

## Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erläuterung
A	Adenin
APA	American Psychiatric Association
b	b-Wert (Regressionskoeffizient)
C	Cytosin
CACNA1C	calcium channel, voltage-dependent, L type, alpha 1C subunit
CHR	Chromosom
dNTP	Desoxynukleotidtriphosphat
DRD2	Dopamine receptor D2
DSM-IV	Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders – vierte Version
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
FHAM	Family History Assessment Modul
G	Guanin
GHCl	Guanidiniumhydrochlorid
GWAS	Genomweite Assoziationsstudie
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
ICD-10-GM	International Classification of Diseases 10 German Modification
kb	Kilobasenpaare
LD	Linkage Disequilibrium
M	Mittelwert
MALDI-TOF MS	Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time-Of-Flight Massenspektrometrie
MgCl <sub>2</sub>	Magnesiumchlorid
MHC	Major Histocompatibility Complex
MMST	Mini-Mental State-Test
n	Anzahl
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NRGN	Neurogranin
OR	Odds-Ratio
p	Signifikanz, p-Wert
p(Chromosom)	petit, kurzer Arm eines Chromosoms
PANSS	Positiv and negativ syndrom scale
PBS	Phosphate buffered saline
q(Chromosom)	queue, langer Arm eines Chromosom
rpm	revolutions per minute
SAP	Shrimp Alkaline Phosphatase
SD	Standardabweichung
SDCCAG8	serologically defined colon cancer antigen 8
SKID	Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV
SNP	Single Nukleotid Polymorphismus, Einzelnukleotidpolymorphismus

<b>Abkürzung</b>	<b>Erläuterung</b>
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
T	Thymin
TRANK1	tetratricopeptide repeat and ankyrin repeat containing 1
TRIS	Tris(hydroxymethyl)-aminomethan
U	Units
WHO	World Health Organization

## **1 Einleitung**

### **1.1 Die Schizophrenie**

Die Schizophrenie (griechisch: s´chizein „abspalten“ sowie phren „Seele, Geist, Zwerchfell“) beschreibt die Teilung des psychischen Erlebens, als eines der Hauptsymptome dieser schwerwiegenden mannigfaltigen Psychopathologie (Huber, 2005), welche eine der größten globalen öffentlichen Gesundheitsprobleme darstellt (Collins et al., 2011).

#### **1.1.1 Definition**

Die Schizophrenie definiert sich durch ein ausgesprochen vielseitiges Querschnittsbild in ihrer pathologischen Manifestation und zählt zu den endogenen Psychosen. Neben den Wahnvorstellungen, den akustischen Halluzinationen, den formalen Denkstörungen sowie den Ich-Störungen sind Affekt und psychomotorische Störungen dominante Aspekte der Erkrankung (Möller, 2013). Es wird eine konstante und über längeren Zeitraum andauernde Persistenz der Symptome zur Diagnosestellung gefordert (Dilling und Freyberger, 2010).

Die multifaktorielle Ätiopathogenese scheint heute als Ursache dieser Psychopathologie festzustehen, welche maßgeblich durch genetische Disposition mitbestimmt wird (Möller, 2013).

#### **1.1.2 Historisches**

Unter der Bezeichnung „Dementia praecox“ fand bereits 1896 von Emil Kraepelin (Kraepelin, 1896) eine erste Beschreibung sowie Zusammenfassung der verschiedenen Symptome und bisher alleinständigen Krankheitsbildern zu einer Einheit statt. Ein gutes Jahrzehnt später beschrieb Eugen Bleuler 1911 das von Kraepelin eingeführte Krankheitsbild zum ersten Mal als Schizophrenie (Bleuler, 1911). Während Kraepelin neben den Persönlichkeitsveränderungen die kognitiven Defizite und den chronisch progredienten Verlauf in den Vordergrund seiner Beschreibungen stellte, differenzierte Bleuler zwischen Hauptsymptomen und akzessorischen Symptomen (Kraepelin, 1896; Bleuler, 1911). Assoziations- sowie Affektstörungen, Ambivalenz und Autismus charakterisierte Bleuler als Hauptsymptome und stellte Halluzinationen, Wahn und Störungen des Ich-Erlebens diesen als akzessorisch anbei (Leucht et al., 2008). Mit einer Klassifizierung in Symptome ersten und zweiten Ranges, gelang Kurt Schneider im Jahre 1957 eine Etablierung von Diagnosekriterien, welche sich bis heute wiederfinden (Schneider, 1957; Tschöke et al., 2011).

Aktuell bestehen zwei Klassifikationsmodelle parallel, welche die dichotomen Symptomatiken auffassen und neben deren Gewichtung auch Zeitkriterien mit in die Diagnosestellung eingehen lassen. Sowohl die von der *World Health Organisation* (WHO) veröffentlichte *International Classification of Diseases 10 German Modification* (ICD-10-GM) als auch das von der *American Psychiatric Association* (APA) veröffentlichte *Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders* in seiner vierten Version (DSM-IV) kombinieren alle drei historischen Ansätze in bearbeiteter und erweiterter Form (Tandon et al., 2009).

### **1.1.3 Klassifikation und Subtypen**

Bei eingehendem Vergleich beider aktuell verwendeten Klassifikationssysteme, dem ICD-10-GM und dem DSM-IV, fällt eine ähnliche Gewichtung der notwendigen Symptome für eine Diagnosestellung einer Schizophrenie auf. Ein wesentlicher Unterschied stellt sich in den Zeitkriterien, welche für eine Diagnosestellung erfüllt sein müssen, dar. Während das DSM-IV ein Andauern der Symptomatik über ein halbes Jahr fordert, erlaubt das ICD-10-GM bereits eine Diagnosestellung nach einer Zeitdauer von einem Monat. Des Weiteren fordert das DSM-IV im Gegensatz zum ICD-10-GM zusätzlich zu den Positiv- und Negativ-Symptomen einen Leistungseinbruch im sozialen und/oder beruflichen Bereich (Cheniaux et al., 2009). Somit bietet das ICD-10-GM für die klinische Alltagsarbeit ein praktikableres Diagnosesystem, während das DSM-IV vorwiegend in der Forschung seine Anwendung findet.

Während das ICD-10-GM die Schizophrenie in sieben Subtypen differenziert, besteht im Rahmen des DSM-IV die Subklassifizierung in fünf Gruppen (Dilling und Freyberger, 2010). Am häufigsten stellt sich nach DSM-IV Klassifikation der mit Wahn- und Halluzination vergesellschaftete paranoide Subtyp dar, während der katatone Subtyp, welcher sich durch Haltungstereotypien und Negativismus definiert, als seltener Typus einzustufen ist. Als bereits im Jugendalter beginnender Subtyp weist der desorganisierte Schizophrenietypus verflachten bis parathymen Affekt und formale Denkstörungen auf. Die Diagnosestellung des residualen Typus orientiert sich an dem Fortbestehen von bereits stattgefundenen floriden Krankheitsphasen. Als undifferenzierter Subtypus ist das Bestehen von Schizophrenie typischen Psychopathologien, ohne der Möglichkeit einer klaren Zuordnung zu einer der vorhergenannten Gruppen definiert (Leucht et al., 2008; Tandon et al., 2009). Eine Gegenüberstellung der beiden aktuellen Klassifikationssysteme stellt Tabelle 1 (Tabelle 1, Seite 3) dar.

Tabelle 1 Diagnosekriterien DSM-IV und ICD-10-GM nach (Hautzinger und Thies, 2009)

	<b>DSM-IV</b>	<b>ICD-10-GM</b>
<b>Symptome</b>	<p>A) Mindestens zwei der folgenden Symptome über mindestens einen Monat:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Wahn</li> <li>2. Halluzination</li> <li>3. desorganisierte Sprechweise</li> <li>4. desorganisiertes oder katatones Verhalten</li> <li>5. negative Symptome (verflachter Affekt, Alogie, Willensschwäche)</li> </ol> <p>Bei bizarrem Wahn oder kommentierenden oder dialogisierenden akustischen Halluzinationen genügt ein A-Symptom</p> <p>B) Soziale und/oder berufliche Leistungseinbußen</p>	<p>Mindestens eines der Symptome 1.-4. oder zwei der Symptome 5.-9. müssen für einen Monat bestehen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Gedankenlautwerden, -eingung, -entzug, -ausbreitung</li> <li>2. Kontroll- oder Beeinflussungswahn, Gefühle des Gemachten, Wahnwahrnehmung</li> <li>3. kommentierende oder dialogisierende Stimmen</li> <li>4. anhaltender, kultureller unangemessener oder unrealistischer Wahn</li> <li>5. anhaltende Halluzinationen</li> <li>6. formale Denkstörungen</li> <li>7. katatones Verhalten</li> <li>8. Negativsymptome (Apathie, Affektverflachung)</li> <li>9. durchgängige Verhaltensveränderungen (z.B. sozialer Rückzug)</li> </ol>
<b>Dauer</b>	<p>C) Anzeichen der Störungen bestehen mindestens sechs Monate, wobei mindestens ein Monat lang A-Symptome bestehen (floride Symptome)</p>	<p>Mindestens ein Monat</p>
<b>Ausschluss-Kriterien</b>	<p>D) Ausschluss einer schizoaffektiven oder affektiven Störung</p> <p>E) Symptome sind nicht auf die Wirkung einer Substanz oder eines medizinischen Krankheitsfaktors zurückzuführen</p> <p>F) Bei vorgeschichtlicher tiefgreifender Entwicklungsstörung muss ein Monat ausgeprägter Wahn oder Halluzination vorliegen</p>	<p>Affektive Störungen wurden ausgeschlossen</p> <p>Neurologische Erkrankungen wurden ausgeschlossen</p> <p>Wirkungen einer Substanz (Intoxikation) oder Entzugssyndrom wurden ausgeschlossen</p>

#### **1.1.4 Epidemiologie**

Die Lebenszeitprävalenz für die Schizophrenie liegt bei 0,3-2 % mit einem durchschnittlichen Mittel von 0,7 % (Saha et al., 2005; Owen et al., 2016). In unterschiedlichen Ländern konnte eine vergleichbare Prävalenz bei variierendem soziokulturellem Hintergrund festgestellt werden. Es zeigt sich kein Unterschied der Prävalenz zwischen Männern und Frauen. Jedoch ist ein um 3-5 Jahre früheres Ersterkrankungsalter bei Männern zu beobachten (MacDonald und Schulz, 2009). Das Prädilektionsalter liegt zwischen dem 15. und 30. Lebensjahr, wobei postmenopausal ein zweiter Erkrankungsgipfel bei Frauen zu beobachten ist (Tandon et al., 2009). Auffällig ist eine erhöhte Prävalenz in der sozialschwachen Bevölkerungsschicht bei gleicher Inzidenzrate, was durch die Soziale-Drift-Theorie erklärt werden könnte (Tandon et al., 2008). Gegenüber der Allgemeinbevölkerung weisen an Schizophrenie erkrankte Patienten eine erhöht Mortalitätsrate von 2,6 % auf (McGrath et al., 2008). Die Lebenserwartung von schizophrene Patienten ist gegenüber der der Allgemeinbevölkerung um bis zu 15 Jahre reduziert (van Os und Kapur, 2009), wobei 5 % der Patienten Suizid begehen. Dies ist vor allem bei jungen, arbeitslosen Männern mit hohem prämorbidem Intelligenzquotienten und florider Positivsymptomatik der Fall (Hor und Taylor, 2010).

#### **1.1.5 Verlauf und Prognose**

Diese weitläufige Psychopathologie stellt sich in ihrem Verlauf hochgradig variabel dar, sodass episodiale als auch chronifizierte Verläufe existieren und sich neben prämorbidem Alterationen eine ungenaue Einteilung in drei Phasen ergibt (Comer, 2001). Die Manifestation der Erkrankung beginnt mit einer oftmals durch Negativsymptomatik gekennzeichneten und zwischen einigen Monaten und bis zu fünf Jahren andauernden Prodromalphase. Hier finden sich neben dem sozialen Rückzug, der persönlichen Leistungsminderung auch Affektveränderungen von manischer und depressiver Qualität (Maurer und Häfner, 1995). Die Variabilität der Schizophrenie setzt sich mit teils akutem teils schleichendem Übergang in die produktive psychotische Phase fort, in der sich Wahnvorstellungen, Halluzinationen sowie formale Denkstörungen als Schizophrenie typische Symptomkomplexe manifestieren. Die Dominanz dieser Positivsymptomatik führt in der Mehrzahl der Fälle zu einer Hospitalisierung und zeigt je nach Behandlung einen variablen Zeitverlauf der akuten Phase (Möller, 2013). Sich dieser anschließend folgt die durch Negativsymptomatik geprägte Residualphase. Das prämorbidem Leistungsniveau wird in vielen Fällen nicht mehr erreicht (Ebert und Loew, 2011). Die sich anschließende Persistenz der Phasen mit anhaltender Restsymptomatik sowie psychopathologisch freier Vollremission wird oftmals durch Rezidive unterbrochen (Marneros

et al., 1991). Es kann sich eine Chronifizierung der Symptomatik ausbilden (van Os und Kapur, 2009).

Prognostisch günstig erwiesen sich Faktoren wie gute prämorbid soziale und kognitive Fähigkeiten mit fehlendem Substanzabusus sowie ein akuter Erkrankungsbeginn in hohem Lebensalter bei weiblichem Geschlecht und negativer Familienanamnese (Tandon et al., 2009). Langzeitstudien zeigten für annähernd der Hälfte der Patienten eine gute Prognose, während sogar bei einem Viertel eine Vollremission zu erreichen ist (Harrison et al., 2001; Tandon et al., 2009; Ripke et al., 2011). Bemerkenswert ist, dass eine möglichst kurze Dauer der Psychose als positiver Faktor diskutiert wird (Farooq et al., 2009). Somit ist subsumierend festzustellen, dass gemäß den voranschreitenden pharmakologischen Therapiemöglichkeiten eine Aufteilung der Verläufe in drei Abschnitte möglich ist. Wobei eine Kategorisierung in Vollremission, persistierend mittelschwere Symptomatik und kontinuierlich schizophrenem Residuum vorgenommen werden sollte (Möller, 2013).

#### **1.1.6 Ätiologie**

Die Ätiopathogenese der Schizophrenie gründet sich auf multiple Faktoren. Neben der genetischen Disposition selbst wird die Interaktion dieser mit Umweltfaktoren (Comer, 2001; Owen et al., 2009; Williams et al., 2009) und neurobiologischen Faktoren vermutet. Das Vulnerabilitäts-Stress-Modell fasst in einer allgemein anerkannten Hypothese diese multifaktorielle Ätiologie zusammen: Hierbei gründet sich die Manifestation der Schizophrenie auf prädisponierende Faktoren wie genetische Faktoren, zerebrale Schäden und psychosoziale Faktoren, welche zur Vulnerabilität des Individuums führen. Diese wird intraindividuell von auslösenden Stressoren wie kritischen Lebensereignissen beeinflusst. Dem gegenüber weisen dem Individuum eigene Copingstrategien eine protektive Wirkung auf (Nuechterlein und Dawson, 1984).

#### **1.1.7 Ätiologie – Umwelt**

Unlängst legten Zwillingsstudien, in denen das Risiko für einen eineiigen Zwilling eines an Schizophrenie erkrankten Patienten auch zu erkranken lediglich 50 % betrug nahe, dass es neben den genetischen Ursachen, weitere intraindividuelle ätiologische Faktoren geben muss (Cardno und Gottesman, 2000).

Neben Geburtskomplikationen wie Frühgeburt, Asphyxie, Nabelschnurkomplikationen oder Geburtsstillstand, wobei besonders die fetale Hypoxie als Kausalitätsmechanismus erachtet wird (Byrne et al., 2007), werden Infektionen der Mutter im ersten und frühen zweiten

Trimenon als Risikofaktoren für das Kind genannt (Penner und Brown, 2007; Meyer et al., 2007). Dies korreliert mit der Beobachtung, dass für Patienten, die in den Wintermonaten geboren wurden und somit im ersten Trimenon einem erhöhten Risiko der vermehrten Ansteckung mit z.B. Influenzaviren ausgesetzt waren, ein 1,2- bis 1,5-fach höheres Risiko zur Entwicklung einer Schizophrenie besteht (Lewis, 1989; Torrey und Bowler, 1990; Ripke et al., 2014). Kindheitstraumata werden in Kombination mit genetischer Disposition ebenfalls als Risikofaktoren angesehen. Hierbei müssen jedoch multiple Kovariablen wie ein erhöhter Substanzabusus oder Migration beachtet werden (Sideli et al., 2012). Auch gilt neben dem Aufwachsen und Leben in einer urbanen Umgebung (Maier et al., 1999) der Konsum sowie Missbrauch psychotroper Substanzen wie Cannabis als Risikofaktor (Moore et al., 2007; Davis et al., 2016). Bei prädispositionierten Personen erwies sich der Konsum von Cannabis eher als Auslöser denn als Ursache einer vorübergehenden Psychose (van Os und Kapur, 2009). Agerbo und Kollegen wiesen nach, dass sowohl für das interindividuelle genetische Risiko, dem sozioökonomische Status der Eltern sowie für eine positive Familienanamnese eine signifikante Assoziation zu dem Risiko an Schizophrenie zu erkranken besteht (Agerbo et al., 2015).

#### **1.1.8 Ätiologie – Neurobiologie**

Bereits in den späten 20er Jahren des 20. Jahrhunderts berichteten Jacobi und Winkler von einer Volumenreduktion des Gehirns schizophrener Patienten gegenüber einem Kontrollkollektiv (Jacobi und Winkler, 1927).

Mit Hilfe moderner bildgebender Verfahren konnten besonders betroffene Gehirnregionen identifiziert und bestätigt werden. Hierzu gehören neben dem Temporallappen mit dem Gyrus temporalis superior vor allem der präfrontale Cortex, der Hippocampus, die Amygdala, der Thalamus sowie das Corpus callosum (Ross et al., 2006; Keshavan et al., 2008). Darüber hinaus gelang der Nachweis veränderter Hirnaktivitäten in hippocampalen Strukturen bei schizophrenen Patienten verglichen mit gesunden Kontrollen während der Absolvierung von neurokognitiven Tests (Pirnia et al., 2015). Es konnte im Jahr 1998 eine Erweiterung der Seitenventrikel nachgewiesen werden (Lawrie und Abukmeil, 1998; Wright et al., 2000). Diese Daten konnten durch neuste Meta-Analysen validiert werden (Shepherd et al., 2012). Auf mikroskopischer Ebene fällt eine morphologische Diversion der Zytoarchitektur mit Verringerung der dendritischen Spines, der dendritischen Länge sowie einer abweichenden Dicht von Gliazellen und Neuronen auf (Konradi und Heckers, 2003; Glantz et al., 2006; Du Bois und Huang, 2007). Hamshere und Kollegen wiesen 2013 die signifikante Assoziation des Gens

SDCCAG8, welches in die Mitose der zerebralen Zellen und der Expansion der Neuronen eingebunden ist, mit der Schizophrenie nach (Hamshere et al., 2013).

Bereits 1994 wurde durch Beobachtung von Negativsymptomen und kognitiven Störungen, welche durch eine Ketaminüberdosierung verursacht wurden, ein Zusammenhang zum glutamatergen System hergestellt (Krystal et al., 1994). Dies stellte die Grundlage für die Glutamat-Hypothese dar, welche von einer NMDA-Rezeptor-Unterfunktion ausgeht. Hier zeigte neben dem NRG1 Gen auch das Gen CACNA1C eine starke Assoziation zur Schizophrenie (Bishop et al., 2011; Ripke et al., 2013; Ripke et al., 2014). Das NRG1 Gen sowie das CACNA1C Gen greifen mittelbar und unmittelbar in die durch Glutamat vermittelte neuronale Signaltransduktion ein (Pak et al., 2000; Dedic et al., 2017). Des Weiteren steht die bereits in den 1970er Jahren von S.H. Snyder bzw. A. Carlsson formulierte Dopamin-Hypothese (Leucht et al., 2008), welche von einer fehlerhaften zentralnervösen dopaminergen Signalübertragung ausgeht und insbesondere durch die antidopaminerge Wirkung der klinisch erfolgreichen Neuroleptika gestützt wird, im Mittelpunkt der wissenschaftlichen Aufmerksamkeit (Guillin et al., 2007). Mutationen im DRD2 Gen, welches für die D2-Untereinheit des Dopamin-Rezeptors kodiert, konnten nicht nur erfolgreich mit Schizophrenie assoziiert werden (Ripke et al., 2014; Gagnoli et al., 2016), sondern wiesen darüber hinaus auch eine Assoziation zu verminderten Leistungen im Arbeitsgedächtnis auf (Blasi et al., 2015).

### **1.1.9 Ätiologie – Genetik**

Die multifaktorielle Ätiopathogenese der Schizophrenie wird nicht zuletzt von einer starken genetischen Disposition komplementiert. So wird von einer Heritabilität von 65-80 % ausgegangen (Cardno et al., 1999; Sullivan et al., 2003; Lichtenstein et al., 2009).

Bereits 1946 verfolgte Kallmann die Hypothese, dass für die Ätiopathogenese genetische Faktoren ausschlaggebend sein könnten (Kallman, 1946). Diese Hypothese wurde in den 60er Jahren durch Zwillings- und Adoptionsstudien untermauert (Tandon et al., 2008). Heutzutage scheint ein polygener Erbgang, nicht zuletzt auf Grund einer 80-prozentigen Heritabilität, am wahrscheinlichsten (Owen et al., 2009). Aktuelle Forschungen befassen sich sowohl mit klassischen genetischen Mechanismen als auch mit epigenetischen Variationen. Die Regulation der Genexpression kann vererbt werden aber auch durch Umwelteinflüsse modifiziert werden, so dass sich das Zusammenspiel dieser beiden Risikofaktoren erklären ließe (Crow, 2007; Roth et al., 2009).

Familienstudien zeigten, dass für drittgradig Verwandte ein 2-3%iges Risiko und für zweitgradig Verwandte ein 3-6%iges Risiko besteht zu erkranken. Kinder von jeweils an Schizophrenie erkrankten Eltern wiesen ein 40-60%iges Erkrankungsrisiko auf. Somit nimmt mit abnehmendem Verwandtschaftsgrad auch das Erkrankungsrisiko ab (Tsuang et al., 2001; Sullivan et al., 2003). Das Erkrankungsrisiko stellt sich, verglichen mit dem der Allgemeinbevölkerung, für erstgradig Verwandte bis zu 15fach gesteigert dar (Kendler und Gardner, 1997). Zwillingsstudien zeigten für monozygote Zwillinge, mit nahezu 100%iger genetischer Konkordanz, ein Erkrankungsrisiko für den gesunden Zwilling bei bereits vorhandener schizophrener Erkrankung des anderen von 40-50 % (Tandon et al., 2008). Dizygote Zwillinge weisen ein Erkrankungsrisiko von 10-15 % auf (Sullivan et al., 2003; Tandon et al., 2008).

Adoptionsstudien zeigten für Kinder eines schizophrenen Elternteils, die frühzeitig in eine gesunde Familie adoptiert wurden, ein vermehrtes Risiko an Schizophrenie zu erkranken. Demgegenüber zeigte sich, dass Kinder von gesunden Eltern, die in eine Adoptivfamilie mit mindestens einem an Schizophrenie erkranktem Elternteil aufwuchsen, kein erhöhtes Erkrankungsrisiko besaßen. Somit stellen Adoptionsstudien eine Methodik dar, um klar eine genetische Disposition der Erkrankung Schizophrenie nachzuweisen und von Umwelteinflüssen abzugrenzen (Kety et al., 1994; Kendler et al., 1994).

Es konnte anhand dieser drei Studientypen die Bedeutung der Genetik innerhalb der Ätiopathogenese der Schizophrenie nachgewiesen werden. Ihre Limitation finden diese Studien jedoch in der Tatsache, dass die Identifizierung einzelner krankheitsverursachender Gene nicht möglich ist.

Im Rahmen von Kopplungsstudien wurde versucht, innerhalb von Familien in denen zwei oder mehr Familienmitglieder an Schizophrenie erkrankt sind, mit Hilfe genetischer Marker die mit dem Phänotyp assoziierten Genloci zu detektieren. Hierbei wurde postuliert, dass die Wahrscheinlichkeit der gemeinsamen Vererbung der Phänotypen prägenden DNA-Sequenz und dem genetischen Marker mit abnehmender Entfernung voneinander steigt (Böddeker und Ziegler, 2000). Somit ist die gesamte Abbildung des Genoms und die nähere Lokalisation von Krankheitsgenen mit nur ein paar hundert Markern möglich (Owen et al., 2004). Jedoch ist auf Grund der Methodik nur eine Detektion der betroffenen Regionen, nicht aber des mit der Krankheit assoziierten Gens selbst möglich (Tandon et al., 2008). Lewis und Kollegen veröffentlichen 2003 eine Meta-Analyse, welche eine größere als bis dato angenommen Konsistenz der Ergebnisse aus 20 Kopplungsstudien nachweisen konnte. Hier konnten neben

der genomweiten signifikanten Kopplung für die Region 2p12-q22.1 mehrere Kandidatenregionen benannt werden (Lewis et al., 2003). Eine weitere Meta-Analyse aus dem Jahre 2009 konnte das Ergebnis auf Chromosom 2 von Lewis replizieren und fünf der Kandidatenregionen von Lewis als signifikante Kopplungen nachweisen (Ng et al., 2009). Es konnten somit durch Kopplungsstudien chromosomale Regionen identifiziert werden, welche mit Schizophrenie assoziierte Gene enthalten. Jedoch zeigte sich, dass diese Regionen bis zu 4000 Gene umspannen. Somit bleibt die Detektion der eigentlichen Suszeptibilitätsgene anderen Methoden vorbehalten (Tandon et al., 2008).

Assoziationsstudien stellen ein sensitiveres Verfahren dar, um im Rahmen von einem Fall-Kontroll-Studiendesign zu überprüfen, ob ein Allel vermehrt bei einem Patientenkollektiv im Vergleich zu einem gesunden Kontrollkollektiv vorkommt. Hierbei bietet es sich an Polymorphismen, im Regelfall Einzelnukleotidpolymorphismen (Single Nukleotid Polymorphismen, SNPs), in Kandidatengenregionen zu untersuchen, welche zuvor durch Kopplungsstudien eine Suszeptibilität zur Schizophrenie gezeigt haben (Owen et al., 2004). Oftmals ist eine Lokalisation von SNPs in nicht kodierenden Genabschnitten zu beobachten. Es wird von einer Einflussnahme auf die Genfunktion und auf die Expressionsregulation im Rahmen einer epigenetischen Komponente ausgegangen (Genetics Home Reference, 2018). Assoziationsstudien weisen eine hohe Sensitivität auf, woraus sich der Vorteil der Möglichkeit der Detektion von Genen mit auch nur geringem Effektmaß auf die Pathophysiologie der Schizophrenie ergibt. Gleichzeitig besteht jedoch eine niedrige Spezifität, wodurch der Nachteil der oftmals falsch positiven Ergebnisse zustande kommt (Arolt et al., 2006). Letzteres bedingt die Notwendigkeit der Replikation der einzelnen Ergebnisse bei dieser Methode. Neben der ausreichenden Größe der Studienstichprobe (Shi et al., 2008), ist eine klare Definition von Ein- und Ausschlusskriterien bei einer heterogenen Erkrankung wie der Schizophrenie unabdingbar (Böddeker und Ziegler, 2000), um eine aussagekräftige Assoziationsstudie durchzuführen. Darüber hinaus ist eine möglichst hohe Homogenität der Stichprobe insbesondere in Hinblick auf die Ethnizität zu gewährleisten (Cardon und Palmer, 2003).

Genomweite Assoziationsstudien (GWAS) zeichnen sich durch einen hypothesenfreien Ansatz aus und stellen eine Sonderform der Assoziationsstudien dar. Im Zuge der array-Technologie bietet sich die Möglichkeit ökonomisch nahezu das gesamte menschliche Genom mit einer Vielzahl von genetischen Markern äquidistant zu evaluieren und SNPs, welche Hinweise auf Suszeptibilitätsgene geben, zu identifizieren (Ripke et al., 2011). Mit Beginn der ersten GWAS im Jahre 2008 von O'Donovan und Kollegen (O'Donovan et al., 2008) bis zum Jahre 2018 konnten multiple mit Schizophrenie assoziierte Loci identifiziert werden. O'Donovan und

Kollegen konnten nachweisen, dass das Gen ZNF804A, welches für ein DNA-bindendes Protein kodiert, eine starke Assoziation zur Schizophrenie aufweist (O'Donovan et al., 2008). Stefansson und Kollegen ergänzten dies 2009 um drei weitere Regionen mit einer starken Assoziation zur Schizophrenie. Hierunter fand sich die MHC-Region, welche in späteren Studien multipel repliziert werden konnte (Stefansson et al., 2009; Ripke et al., 2011; Ripke et al., 2014). Des Weiteren gelang es Stefansson und Kollegen das Gen NRG1 mit der Schizophrenie zu assoziieren. Dieses Gen kodiert für das Protein Neurogranin, welches ein postsynaptisches Proteinkinasesubstrat darstellt und durch eine Bindung des Calmodulins in die, über den NMDA-Rezeptor vermittelte, Signaltransduktion eingreift (Baudier et al., 1991; Stefansson et al., 2009). Sich diesem Befund anschließend gelang die Assoziation des Gens CACNA1C mit Schizophrenie (Hamshere et al., 2013; Ripke et al., 2013; Ripke et al., 2014). Das Gen CACNA1C kodiert für die in der Signalkaskade der NMDA-Rezeptoren involvierte alpha-1 Untereinheit des spannungsabhängigen Calcium-Kanals V1.2. Im Jahre 2013 gelang Hamshere und Kollegen die Assoziation des Gens SDCCAG8 mit der Schizophrenie. Dieses in der Gentranskription und neuronalen Entwicklung involvierte Gen, ist im Wesentlichen an der Organisation der Zentrosome während der Interphase beteiligt (Ripke et al., 2013; Hamshere et al., 2013; Ripke et al., 2014). In der bis zum heutigen Zeitpunkt größten GWAS konnten 108 unabhängige Loci, die eine Assoziation zur Schizophrenie aufwiesen, identifiziert werden. Hiervon gelang für 83 Loci die erstmalige Assoziation zur Schizophrenie. Unter den multiplen Loci befand sich auch das DRD2 Gen unter den signifikant assoziierten Genen (Ripke et al., 2014). Genprodukt des DRD2 Gens ist die D2-Untereinheit des Dopamin-Rezeptors, welcher als primäres und effektivstes Ziel der pharmakologischen antipsychotischen Therapie gilt und somit die Bedeutung der Dopamin-Hypothese unterstreicht (Lafuente et al., 2008; Moriguchi et al., 2013).

## **1.2 Endophänotypen**

Als Endophänotypen können neben neurophysiologischen, biochemischen, endokrinologischen, neuroanatomischen auch neurokognitive Variablen gelten, die eine Assoziation zur Erkrankung aufweisen, kontinuierlich nachweisbar sind und einem Erbgang folgen (Gottesman und Gould, 2003).

### **1.2.1 Endophänotypenkonzept**

Es wurde postuliert, dass Gene nicht direkt für die komplexen Phänotypen der Schizophrenie kodieren, sondern dass das genetische Risiko über Effekte auf neuronale Funktionen, welche sowohl für die Gehirnstrukturentwicklung als auch für kognitive Funktionen verantwortlich

sind und als Endophänotypen bezeichnet werden, zustande kommt (Tan et al., 2008). Kongruent hierzu stellen neurokognitive Defizite eines der Hauptsymptome der Schizophrenie dar (Zai et al., 2017). Endophänotypen sind somit die kausale Verknüpfung zwischen den genetischen Grundlagen und den phänotypischen Ausprägungen der Schizophrenie (Earls et al., 2016). Sie sind ein Versuch, die ätiologisch starke Heterogenität der Schizophrenie in homogene quantitative messbare Parameter zu unterteilen. Dadurch stellt dieses Konzept einen alternativen Ansatz zur Klassifizierung der Schizophrenie gegenüber der Unterteilung in psychopathologische Subtypen dar. Hierdurch können Suszeptibilitätsgene besser identifiziert werden, da ein heterogener subjektiver Krankheitsphänotyp durch objektiv messbare biologische Parameter ersetzt wird (Zobel und Maier, 2004).

Gottesman und Gould forderten 2003 folgende Kriterien für einen Endophänotyp (Gottesman und Gould, 2003):

1. Eine Assoziation des Endophänotyps mit der Erkrankung
2. Vererbbarkeit des Endophänotyps
3. Stabilität des Endophänotyps – Manifestation unabhängig von der Krankheitsphase
4. Eine Häufung des Endophänotyps innerhalb einer Familie eines Erkrankten
5. Der Endophänotyp des betroffenen Familienmitglieds findet sich unter den gesunden Mitgliedern häufiger als in der Allgemeinbevölkerung.

Postuliert wird, dass die den Endophänotypen bedingenden Mechanismen im Vergleich zu denen des Krankheitsphänotyps einer geringeren Komplexität unterliegen und gleichzeitig eine direkte genetische Prägung des diagnostisch messbaren Endophänotyps vorliegt. Dies bedeutet, dass gegenüber Phänotypen eine stärkere Assoziation zu Genvarianten vorliegt und so eine erleichterte Detektion von Krankheitsgenen möglich ist (Gottesman und Gould, 2003; Gur et al., 2007; Braff et al., 2007). Abbildung 1 (Abbildung 1, Seite 12) gibt dies wieder.

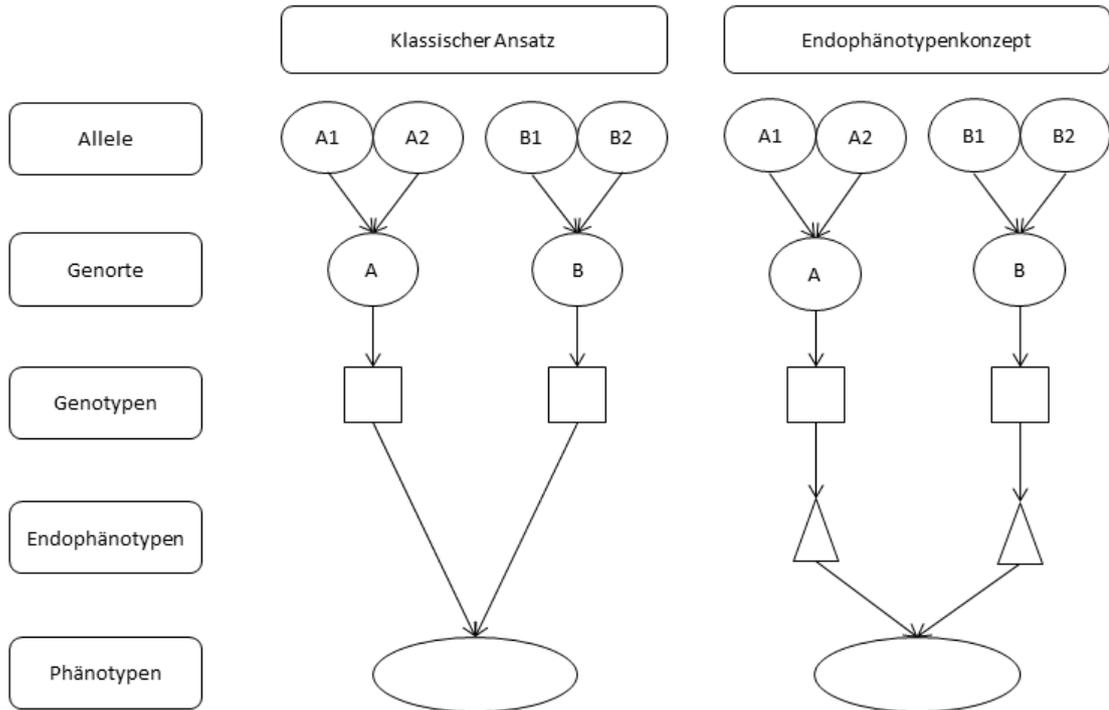


Abbildung 1 Endophänotypenkonzept verändert nach (Zobel und Maier, 2004); Die Abbildung stellt grafisch den klassischen Erklärungsansatz der Entwicklung vom Allel zum Phänotypen dem Endophänotypenkonzept gegenüber.

Kognitive Defizite, wie Exekutiv- und Gedächtnisfunktionen, die mit Schizophrenie assoziiert sind, erfüllen in starker Konsistenz die obigen Kriterien (Jablensky, 2006). Ihre zeitliche Stabilität (Hoff et al., 2005), die Unabhängigkeit von psychotischen Symptomen (O'Leary et al., 2000) und das bereits frühe Auftreten zum Krankheitsbeginn (Bilder et al., 2000) sowie das Auftreten der kognitiven Defizite – in abgeschwächter Form – bei gesunden Familienmitgliedern, lassen sie als Endophänotypen eine besondere Aufmerksamkeit erfahren (Heydebrand, 2006). Eine 2006 veröffentlichte Meta-Analyse wies darauf hin, dass die Exekutivfunktionen und explizit das Arbeitsgedächtnis näher untersucht werden sollten (Snitz et al., 2006). Defizite in den Arbeitsgedächtnisleistungen stellen nicht nur ein robustes Korrelat zur Schizophrenie dar, sondern sind darüber hinaus eine der wesentlichen pathophysiologischen neurokognitiven Merkmale der Erkrankung (Mahurin et al., 1998; Silver und Feldman, 2005; Green, 2006).

### 1.2.2 Arbeitsgedächtnis

Erstmalig wurde 1974 ein Modell des Arbeitsgedächtnisses (Abbildung 2, Seite 14) von Baddeley und Hitch vorgeschlagen. Der zentralen Exekutive, welche ein Kontrollsystem mit limitierter Kapazität darstellt, wurden als supplementäre Subsysteme die phonologische Schleife, der episodische Puffer sowie der visuell-räumliche Notizblock zugeordnet (Baddeley, 2001). Bereits 1956 beschrieb Miller die Grenzen des Arbeitsgedächtnisses mit sieben plus-minus zwei *chunks* welche für einige Minuten gespeichert werden können (Miller, 1956). Das Arbeitsgedächtnis stellt somit eine Möglichkeit zur zeitlich limitierten Speicherung und Bearbeitung von Informationen dar. Anwendung findet es beim logischen Denken und bei Lernaufgaben. Die phonologische Schleife dient der Aufrechterhaltung akustischer Informationen und ist in der Lage diese für zwei Sekunden zu erhalten ehe sie durch innere Reartikulation vor dem verblassen geschützt werden müssen. Hierbei findet das System seine Limitation in der steigenden Wortanzahl, bei dem die phonologische Schleife die innere Reartikulation, welche in Echtzeit passiert, nicht mehr der zwei Sekundengrenze anpassen kann (Baddeley, 2003). Der visuell-räumliche Notizblock ist verantwortlich für die Zwischenspeicherung visuell-räumlicher Informationen welche entweder den Sinnesorganen oder aber dem Langzeitgedächtnis entstammen und findet seine Aufgabe in der Bewältigung visuell-räumlichen Problemen (Baddeley, 2001). Der episodische Puffer dient der Zusammenführung und Erstellung einer schlüssigen Episode aus den genannten Subsystemen, während die zentrale Exekutive die Verarbeitung innerhalb der Subsysteme koordiniert (Baddeley, 2000).

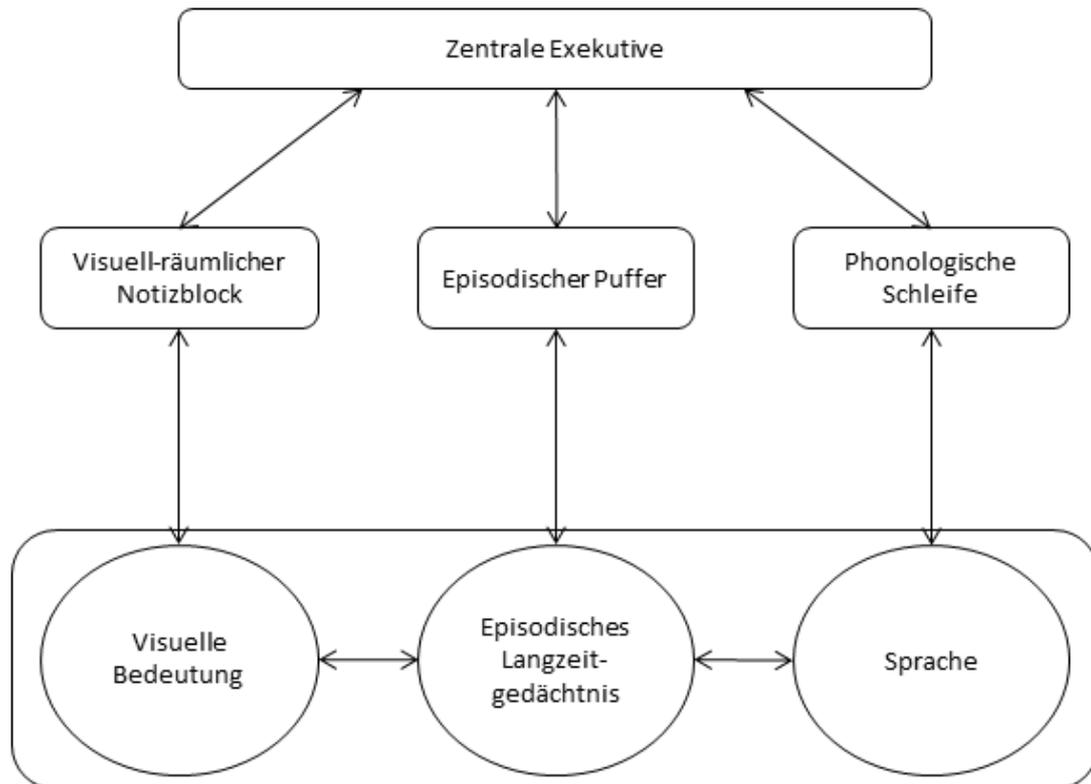


Abbildung 2 Arbeitsgedächtnismodell verändert nach (Baddeley, 2000); Die Abbildung zeigt die drei Komponenten des Arbeitsgedächtnisses und deren Interaktionsmöglichkeiten.

Im Rahmen der Einordnung der kognitiven Leistungen des Arbeitsgedächtnisses in das Endophänotypenkonzept stellt sich nicht nur die Beeinträchtigung des Arbeitsgedächtnisses als persistent und behandlungsresistent dar (Manoach, 2003), sondern konnte auch bei gesunden erstgradig Verwandten nachgewiesen werden (Conklin et al., 2005). Defizite in den Arbeitsgedächtnisleistungen sind des Weiteren auch unabhängig von der Krankheitsphase sowie bei pharmakologisch nicht anbehandelten Patienten nachweisbar (Carter et al., 1996; Barch et al., 2001; Heaton et al., 2001; Krieger et al., 2005). Es konnte im Jahre 2001 eine Heritabilität für genetische Variationen mit Einfluss auf das Arbeitsgedächtnis von 43-49 % nachgewiesen werden (Ando et al., 2001). Darüber hinaus werden kognitive Defizite von schizophrenen Patienten Störungen innerhalb des Arbeitsgedächtnisses zugeschrieben (Manoach, 2003). McCleery und Kollegen wiesen 2014 im Rahmen einer neurokognitiven Testbatterie die Assoziation zwischen an Schizophrenie erkrankten Patienten und variierenden Leistungen im Arbeitsgedächtnis nach (McCleery et al., 2014). Es gelang ebenfalls Defizite in den Leistungen im Arbeitsgedächtnis bei erstgradig Verwandten von schizophrenen Patienten nachzuweisen und die Befunde von Conklin und Kollegen aus dem Jahre 2005 zu untermauern (Conklin et al., 2005; Kristian Hill et al., 2015). Als neurobiologisches Korrelat für die Leistungen

im Arbeitsgedächtnis zeigten sich die Regionen des präfrontalen, des temporalen und parietalen Cortex (Markov et al., 2009) sowie die Basalganglien, der Thalamus und der Hirnstamm (D'Esposito und Postle, 2015). Kongruent hierzu weisen der präfrontale, der temporale und der parietale Cortex während Arbeitsgedächtnistests bei schizophrenen Patienten eine geringere Aktivität auf (Sugranyes et al., 2012; Koike et al., 2013). Kauppi und Kollegen gelang es für polygene Risikobereiche basierend auf einer SNP-Auswahl, welche im Vorfeld mit Schizophrenie assoziiert worden war, eine geringere Aktivität im präfrontalen Cortex während der Absolvierung eines n-back-Testes bei schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollen nachzuweisen. Somit gelang eine Validierung der Arbeitsgedächtnisleistungen und der geringeren Aktivität im präfrontalen Cortex als hereditäre Vulnerabilitätsfaktoren der Schizophrenie (Kauppi et al., 2015).

## **2 Zielstellung**

Es wird heute von einer starken genetischen Ätiopathogenese der Schizophrenie ausgegangen, wobei die Heritabilität auf 65-80 % geschätzt wird. Auf molekulargenetischer Ebene stellen Assoziationsstudien eine sehr sensitive Methode dar, um Suszeptibilitätsgene mit nur kleinem Effekt auf den Phänotyp der Schizophrenie zu detektieren.

Das Konzept der Endophänotypen bietet die Möglichkeit einer erleichterten Detektion von Suszeptibilitätsgenen. Defizite in den Leistungen im Arbeitsgedächtnis stellen nicht nur einen stark konstanten Befund bei schizophrenen Patienten dar, sondern gründen sich ebenfalls auf genetische Alterationen.

Es konnten in mehreren GWAS der letzten Jahre multiple Suszeptibilitätsgene mit der Schizophrenie assoziiert werden. Des Weiteren gelang es, einige dieser Suszeptibilitätsgene unabhängig hiervon mit kognitiven Defiziten zu assoziieren. Jedoch werden weitere Studien benötigt, die die jüngsten Ergebnisse der neusten GWAS mit den Arbeitsgedächtnisleistungen als Endophänotyp assoziieren.

Ziel dieser Arbeit war es im Rahmen einer neurokognitiven Testung mit Hilfe des n-back-Testes Assoziationen von 37 SNPs, welche auf temporären Ergebnissen der zu diesem Zeitpunkt größten Meta-Analyse beruhten und mit Schizophrenie assoziiert wurden, zu Leistungen im Arbeitsgedächtnis als Endophänotyp von 334 Patienten und 524 Kontrollen nachzuweisen.

### 3 Material und Methodik

#### 3.1 Studienstichprobe zur Auswahl der SNPs

Die Auswahl der in dieser Arbeit untersuchten 37 SNPs beruhte auf einem Subset der 100 besten Marker, welches insgesamt 34241 Patienten und 45604 Kontrollen umfasst, aus den temporären Ergebnissen der GWAS von Ripke und Kollegen (Ripke et al., 2014).

#### 3.2 Endophänotypen-Studie

Das Studienkollektiv setzte sich aus 334 Patienten (38,9 %) und 524 Kontrollen (61,1 %) zusammen. Die Geschlechterverteilung innerhalb des Patientenkollektivs verglichen mit der Geschlechterverteilung innerhalb des Kontrollkollektivs ergab im *Fisher's Exact Test* einen signifikanten Unterschied ( $p = 0,008$ ). Die Altersverteilung stellte sich im *Kruskal-Wallis Rank Sum Test* mit einem signifikanten Unterschied ( $\chi^2 = 157,2933$ ,  $df = 1$ ,  $p = 4,42e^{-36}$ ) zwischen Patienten- und Kontrollkollektiv dar. Die Schulbildung der beiden Gruppen wurde kongruent zu der des gesamten Studienkollektivs auf einer entsprechenden Ordinalskala abgebildet. Es ergab sich in der Verteilung der Schulabschlüsse innerhalb des Patientenkollektivs verglichen mit dem Kontrollkollektiv ein signifikanter Unterschied ( $p = 1,012e^{-06}$ ). Tabelle 2 gibt eine Übersicht über die Geschlechterverteilung, das durchschnittliche Alter sowie die Verteilung der Schulabschlüsse.

Tabelle 2 Verteilung von Geschlecht, Alter und Schulabschluss

	Geschlecht n (%)		Gesamt n	Alter in Jahren M (SD)	Schulabschluss n (%)		
	m	w			Niedrig	Mittel	Hoch
Gesamt n (%)	457 (53,26)	401 (46,74)	858	45,89 (14,015)	215 (25,06)	282 (32,87)	361 (42,07)
Patienten n (%)	197 (58,98)	137 (41,02)	334	38,37 (10,811)	116 (34,73)	90 (26,95)	128 (38,32)
Kontrollen n (%)	260 (49,62)	264 (50,38)	524	50,69 (13,723)	99 (18,89)	192 (36,64)	233 (44,47)

n = Anzahl, M (SD) = Mittelwert (Standardabweichung), m = männlich, w = weiblich

Der durchschnittliche Zeitpunkt der Erstmanifestation der Schizophrenie lag bei 23,2 Jahren bei einer Standardabweichung von 7,6 Jahren. Die Patienten wiesen im Durchschnitt 5,2 Krankenhausaufenthalte mit einer Standardabweichung von 4,6 auf. Die durchschnittliche Hospitalisierungsdauer stellte sich mit 11,9 Monaten sowie einer Standardabweichung von 11,5 Monaten dar. Am häufigsten war der paranoide Subtyp mit 260 (77,8 %) Patienten vertreten. Der hebephrene Subtyp war 54 (16,2 %) mal, der undifferenzierte 13 (3,9 %) mal und der katatone 7 (2,1 %) mal vertreten.

### **3.2.1 Patienten**

Das Patientenkollektiv bestand aus ehemals in Münchener Kliniken stationär behandelten schizophrenen Patienten. Während der Studiendurchführung befanden sich die Studienteilnehmer in keinem stationären Aufenthalt. Über ein Telefonscreening wurden die Patienten über die Studienziele aufgeklärt und rekrutiert. Ein folgender Untersuchungstermin im Universitätsklinikum diente der Erfassung einer ausführlichen biographischen, somatischen und psychiatrischen Anamnese. Neben dem exakten Krankheitsverlauf unter Einschluss der Prodromalphase, Erstmanifestation, Medikation, stationären Aufenthalten, Substanzkonsum und Substanzmissbrauch wurden auch Begleiterkrankungen und familiäre Erkrankungsfälle erfragt. Des Weiteren wurden Schwangerschaftsverlauf, Schul- und Berufsausbildung und Familiensituation eruiert. Die Diagnosesicherung der Schizophrenie erfolgte mit Hilfe der vierten deutschen Überarbeitung des *Strukturierten Klinischen Interviews für DSM-IV* (SKID) (Wittchen et al., 1997) und unterlag der Unterteilung in die nach DSM-IV klassifizierbaren Subtypen. Zur weiteren Validierung der Diagnose wurde die *Positiv and negativ syndrom scale* (PANSS) (Kay et al., 1987) angewandt. Ausgeschlossen wurden Patienten mit den Differentialdiagnosen der affektiven, der schizophrenieformen oder der wahnhaften Störungen sowie organischen Psychosen. Ebenfalls wurden Alkohol- oder drogeninduzierte Psychosen sowie aktive Hepatitis B, Hepatitis C und HIV-Erkrankungen als Ausschlusskriterien erfragt. Im Anschluss wurde zur neurokognitiven Testung der n-back-Test durchgeführt und abschließend zur Genotypisierung Blut entnommen.

### **3.2.2 Kontrollen**

Die Rekrutierung der Kontrollen fand nach dem Zufallsprinzip aus dem Register des Einwohnermeldeamtes der Stadt München statt. Nach postalischer Einladung zur Studienteilnahme und Erläuterung der Studienziele, erfolgte ein Telefonscreening mit dessen Hilfe die deutsche Abstammung, der Ausschluss von psychiatrischen sowie neurologischen Erkrankungen und das nicht Vorliegen von Substanzmissbräuchen sowohl in Eigen- als auch in der Familienanamnese gesichert wurden. Nach erfolgreichem Telefonscreening wurden vertiefende Informationen über die somatische und psychiatrische Krankengeschichte der Studienteilnehmer in schriftlicher Form abgefragt und die Familienanamnese bis zu drittgradig Verwandten erweitert. Anschließend wurden die Studienteilnehmer zu einem dreistündigen Termin in das Universitätsklinikum eingeladen. Neben der körperlichen Untersuchung wurden ebenfalls die Erfassungen von Psychopathologien und Persönlichkeitsstörungen mit Hilfe des SKIDs fokussiert. Des Weiteren wurde das *Family History Assessment Modul* (FHAM) (Rice et

al., 1995) und bei über sechzigjährigen Probanden der *Mini-Mental State-Test* (MMST) (Folstein et al., 1975) durchgeführt. Abschließend wurden über eine weitere schriftliche Anamnese ausführlichere Informationen bezüglich des biographischen Werdeganges, der genetischen Abstammung, des Schwangerschaftsverlaufes und der eigenen Geburt sowie Familienstands und Lebenszufriedenheit erhoben. Im Weiteren erfolgte die neurokognitive Testung durch den n-back-Test sowie zur Genotypisierung eine Blutentnahme. Bei unauffälligen psychiatrisch Testergebnissen und nicht vorbelasteter Familienanamnese fand der Studieneinschluss der Probanden statt.

### **3.2.3 Studienkollektiv in Halle (Saale)**

Nach der Zustimmung der örtlichen Ethikkommission erfolgt die Rekrutierung der Studienteilnehmer in Halle (Saale) unter dem Gesamtkonzept der Katamnesestudie. Patienten wurden nach Aufnahme in die Universitätsklinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik und Rückgang der Akutsymptomatik durch den behandelnden Arzt und den Doktoranden über Ziele und Verlauf der Studie aufgeklärt. Es schloss sich eine Blutentnahme zur Genotypisierung an und dem Patienten wurde eine Anamnese ausgehändigt. Diese umfasste neben biographischen Daten auch somatische und psychiatrische Erkrankungen sowie Medikamenten- und Familienanamnese. Bei einem einige Tage später stattgefundenem Interview wurde mit Hilfe des SKIDs, welches auf die Bedürfnisse im Studienablauf angepasst wurde, die Psychopathologie erfasst.

### **3.3 Neurokognitive Testung – n-back-Test**

Der n-back-Test stellt eine Untersuchungsmethode zur Analyse des Arbeitsgedächtnisses dar und wurde bereits im Jahre 1958 von Kirchner vorgestellt (Kirchner, 1958). Die Probanden müssen nacheinander dargelegte Reize registrieren, bewerten und für jeden Reiz einen Vergleich für einen n-Positionen zuvor dargelegten Reiz verarbeiten (D'Esposito und Postle, 2002). Hierbei kann die Testkomplexität und die Anforderung an das Arbeitsgedächtnis beliebig durch Anpassung des n-back-Loads variiert werden (Callicott et al., 1999). Neben der Aufrechterhaltung müssen Informationen aktualisiert, überwacht, neu geordnet und zeitlich zugeordnet werden, was einer Manipulation von Informationen innerhalb des Arbeitsgedächtnisses entspricht (Manoach, 2003). Somit stellt die Variierung des n-back-Loads, welches einer Erhöhung der zu speichernden Objekte gleichkommt, sowie die hiermit verbundenen vermehrte Beanspruchung von manipulativen Prozessen (Braver et al., 1997; Manoach, 2003), eine Erhöhung des Leistungsanspruches an das Arbeitsgedächtnis dar (Perlstein et al., 2001). Der n-back-Test bietet die Möglichkeit neben der Fehlerrate auch die

Reaktionszeit als Variable zu messen, welche beide bei Erhöhung des n-back-Loads ansteigen (Perlstein et al., 2003; Gottesman und Gould, 2003; Callicott et al., 2003). Letztere kann als autonome Variable mit empirischem Charakter der Probanden bezogenen Auswirkung verstanden werden (Braver et al., 1997). Callicott und Kollegen modifizierten 1999 den n-back-Test indem sie nicht den Abgleich der Reize und die Entscheidung auf Übereinstimmung forderten, sondern ein direktes Eingeben des n-Positionen zuvor erschienen Reiz über eine Tastatur verlangten. Sie gehen hierbei davon aus, dass vergleichbare Prozesse gegenüber dem ursprünglichen n-back-Test beansprucht werden, jedoch merken sie an, dass das Abspeichern von Informationen sowie deren erneuter Abruf, das Löschen überflüssiger Informationen sowie die Abwehr von Interferenzen eine größere kognitive Leistung des Arbeitsgedächtnisses erfordert (Callicott et al., 1999).

Der n-back-Test entspricht somit einem Continuous Performance Test, welcher computergestützt die Fähigkeit zur Aufnahme und zum Abrufen von Informationen aus dem Arbeitsgedächtnis untersucht und die ständige Aktualisierung durch neue Informationen erfordert (Callicott et al., 1999). Die Probanden mussten während des Testes mit Hilfe einer modifizierten Computertastatur Ziffern eingeben, welche ihnen über einen Bildschirm im Vorhinein präsentiert wurden. Die Ziffern „2“, „4“, „6“ und „8“ wurden innerhalb eines Vierecks für jeweils 0,4 s pro Ziffer an festen Plätzen angezeigt. Die Ziffern waren auf der Tastatur kongruent zu den Plätzen auf dem Bildschirm angeordnet.

Entsprechend des n-back-Loads variiert der Schweregrad. Beginnend beim 0-back-Load, welcher die direkte Eingabe der erscheinenden Ziffer erfordert und eine Aufmerksamkeitskontrolle darstellt, steigert sich der Schweregrad über den 1-back-Load und 2-back-Load bis zum 3-back-Load. Letzterer erfordert die Eingabe der Ziffer, welche 3 Stellen vor der aktuellen Ziffer erschienen war. Abbildung 3 (Abbildung 3, Seite 21) zeigt dies exemplarisch für den 2-back-Load. Die Schweregrade wurden während des Testes durch kurze Pausen verknüpft gewechselt. Es fanden insgesamt 19 Durchgänge mit je 14 Ziffern statt, die die Probanden nach einem Einführungsdurchgang zu absolvieren hatten. Die computergestützte Auswertung der Testergebnisse gliederte sich in die Kategorien „korrekte Antworten“ sowie die mittlere „Reaktionszeit“ und wurde für jeden n-back-Load separat berechnet. Es konnte auf Grund standardisierter Instruktionen und Auswertungen sowohl die Durchführungs- als auch die Auswertungsobjektivität für den n-back-Test erfüllt werden.

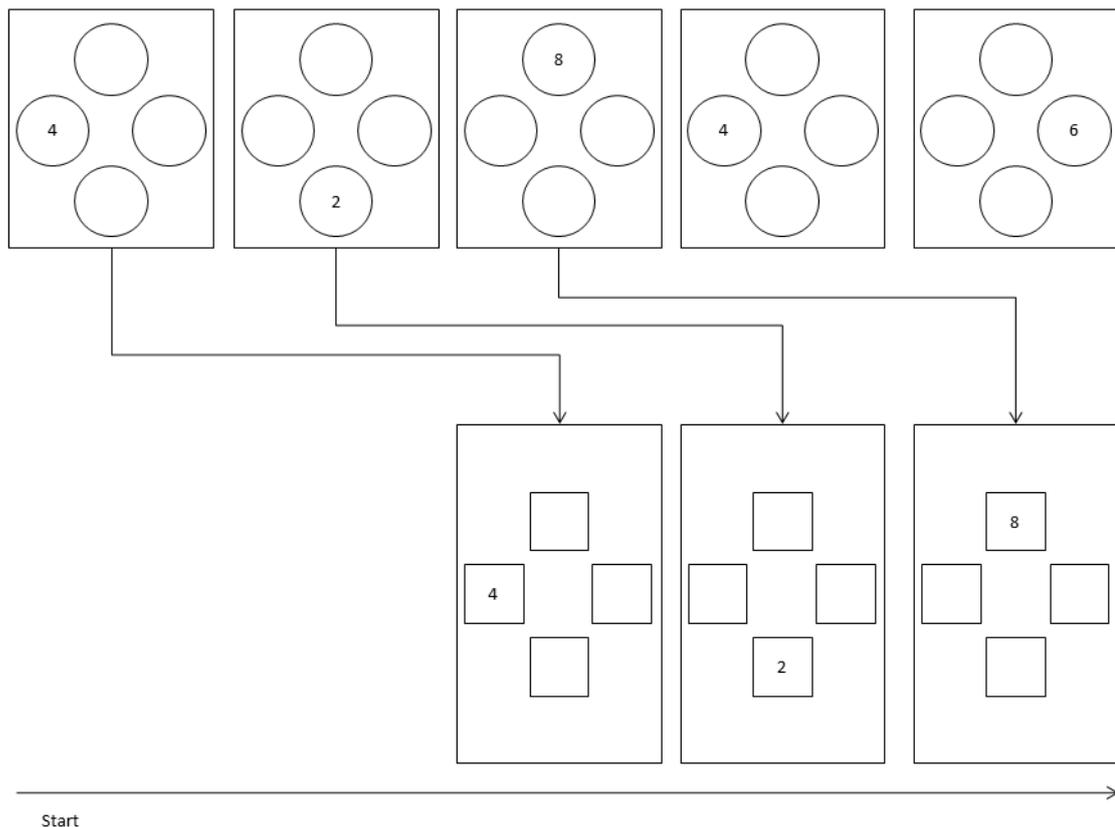


Abbildung 3 2-back Testversion; Die Abbildung zeigt die für die Probanden auf dem Bildschirm sichtbare Ziffernfolge (obere Zahlenabfolge) und demonstriert die dem Test entsprechend einzugebende Zahl gemäß des 2-back-Loads (untere Zahlenabfolge).

In den späten 90er Jahren des 20. Jahrhunderts konnten Carter und Kollegen ein Leistungsdefizit von schizophrenen Patienten gegenüber gesunden Kontrollen in der Bewältigung des n-back-Testes nachweisen (Carter et al., 1998). Darüber hinaus zeigten verschiedenste Studien gleiche Ergebnisse (Callicott et al., 2003; Perlstein et al., 2003; Krieger et al., 2005). Somit lässt sich bei konsistentem Nachweis einer vermehrten Abnahme der Testleistungen bei steigendem n-back-Load von schizophrenen Patienten gegenüber gesunden Kontrollen eine geminderte Leistungsfähigkeit des Arbeitsgedächtnisses bei Schizophrenen postulieren (Callicott et al., 2000).

### 3.4 Genotypisierung

#### 3.4.1 DNA-Extraktion

Jedem Studienteilnehmer wurden zur Asservierung der genomischen DNA für die Hochdurchsatzgenotypisierung ca. 7 ml venöses Blut in EDTA-Monovetten entnommen. Es erfolgte im Anschluss, gemäß dem Protokoll des Qiagen DNA *Blood Maxi Kits* (Qiagen, 2005), die DNA-Extraktion. Zur Aufarbeitung und Aufbewahrung wurden die Vollblutproben bei 3000

revolutions per minute (rpm) für 10 min zentrifugiert und das so gewonnene Blutplasma bei -80 °C konserviert, während der Blutkuchen zunächst bei -20 °C gelagert wurde.

Nach dem Auftauen des Blutkuchens bei Raumtemperatur und Versetzung mit PBS-Puffer auf ein Gesamtvolumen von 10 ml pro Probe, wurde die Lyse durch Beigabe von 500 µl QIAGEN Protease (Qiagen, Hilden) und anschließendem Vermischen begonnen. Zur Herstellung optimaler Lysebedingungen, erfolgte die komplementierende Zugabe von 12 ml des chaotropen Guanidiniumhydrochlorid (GHCl) beinhaltenden Lysepuffers AL und eine anschließenden 60 s andauernden Homogenisierung auf einem Vortexer (Scientific Industries, New York City, New York, USA) sowie eine folgenden 30 minütigen Inkubation in einem 70 °C warmen Wasserbad.

Zur Vorbereitung der DNA-Bindung an eine Silikagelmembran wurden die Proben mit 10 ml Ethanol (> 99,8 % p.a.) vermischt und für 2 min auf einem Vortexer ausgefällt. Anschließend erfolgte die sukzessive Applikation der Probenlösung auf eine QIAamp Maxi Säule (Qiagen, Hilden) und eine selektive Bindung der DNA durch 3 minütiges zentrifugieren bei 3000 rpm bei Raumtemperatur herbeigeführt. In zwei aufeinander folgenden Waschschrritten wurden zuerst mit 5 ml AW1 Puffer (Qiagen, Hilden) unter zentrifugieren bei 4000 rpm für 2 min unter Raumtemperatur restliche Protein- und RNA-Überreste entfernt und darauf folgend mit 5 ml ethanolhaltigem AW2 Puffer (Qiagen, Hilden) die GHCl-Salze quantitativ bei 4000 rpm für 15 min ausgewaschen und die Silikagelmembran getrocknet.

Die Elution der DNA wurde durch die Inkubation der Silikagelmembran mit kumulativ 1,5 ml TRIS-haltigem AE Puffer (Qiagen, Hilden) über 5 min bei Raumtemperatur sowie durch zentrifugieren bei 5000 rpm für 2 min herbeigeführt. Dieser Schritt wurde zweimal hintereinander durchgeführt. Tabelle 3 gibt eine Übersicht über die verwendeten Materialien.

Tabelle 3 Materialien für die DNA-Extraktion

<b>Material</b>	<b>Verwendungszweck</b>	<b>Hersteller</b>
EDTA Monovetten	Blutentnahme	Sarstedt, Nümbrecht
Qiagen DNA <i>Blood Maxi Kit</i>	DNA-Extraktion	Qiagen, Hilden
50 ml Zentrifugenröhre	Herstellung der Blut-Puffer-Suspension	Sarstedt, Nümbrecht
1 x PBS-Puffer: 100 ml 10 x PBS-Puffer 900 ml Aqua dest.	Resuspendierung des Blutkuchens	Eigene Herstellung
EDTA Dinatriumsalz Dihydrat (Titrierkomplex III)	Herstellung des 10 x PBS-Puffers	Carl Roth, Karlsruhe
Ethanol Rotipuran > 99,8 % p.a.	Entfernung der Hydrathülle der DNA	Carl Roth, Karlsruhe

Material	Verwendungszweck	Hersteller
Puffer AE	Elution der DNA	Qiagen, Hilden
Puffer AL	Zellyse	Qiagen, Hilden
Puffer AW1, Puffer AW2	Entfernung der Zellrückständen	Qiagen, Hilden
QIAGEN Protease	Abbau von Zellproteinen	Qiagen, Hilden
QIAmp <i>Maxi Spin Columns</i>	Bindung der DNA	Qiagen, Hilden
Rotixa RP Standzentrifuge	Alle Zentrifugationsschritte	Hettich, Tuttlingen
Vortex Genie	Durchmischung Blut-Puffer-Suspension	Scientific Industries, New York City, New York, USA
WB Wasserbad	Inkubation der Suspension	Memmert, Schwabhausen

### 3.4.2 DNA-Konzentrationsbestimmung

Für die weiteren Laborschritte wurde eine Konzentration der DNA pro Lösung von 50 ng/µl angestrebt. Die Messung der Konzentration für die Einstellung der DNA-Lösung erfolgte mittels *PicoGreen assay* (Invitrogen, Karlsruhe). *PicoGreen* bindet als Fluoreszenzfarbstoff selektiv an doppelsträngige DNA. Nach Stimulation durch Licht mit der Wellenlänge 485 nm, emittiert es Licht der Wellenlänge 520 nm. Es besteht eine direkte Proportionalität zwischen ausgestrahlten Lichtquanten und Menge der DNA.

Zur Einstellung der Standardkurve wurde ein 100 ng/µl DNA-Standard (Clontech, Mountain View, Kalifornien, USA) in einer 1:2 Verdünnungsreihe auf einer *Thermo fast 96-well plate* (ABgene, Hamburg) aufpipettiert. 200 µl des Standards wurden in die Vertiefung A1 vorgelegt und davon anschließend 100 µl aus A1 in die Vertiefung B1 überführt, welche wie auch die Vertiefungen C1-H1 in einem vorherigen Schritt mit 100 µl autoklaviertem und destilliertem Wasser befüllt worden waren. Nach durchmischen der Lösung wurde die Verdünnungsreihe durch überführen von 100 µl Lösung aus B1 zu C1 fortgeführt. Mit den weiteren Vertiefungen wurde analog verfahren, wobei die Vertiefung H1 unberührt blieb. Somit ergab sich eine Verdünnungsreihe bestehend aus 8 Punkten entsprechend dem Schema: 100; 50; 25; 12,5; 6,25; 3,125; 1,5625; 0 ng/µl.

Nach einer Vorverdünnung der zu messenden DNA-Lösungen im Verhältnis 1:10 mit Wasser in einer *Thermo fast 96-well plate*, erfolgte jeweils die Pipettierung von 5 µl der Standardverdünnungsreihe bzw. der DNA-Lösung auf eine mit jeweils 50 µl autoklaviertem, destilliertem Wasser pro Vertiefung vorgelegten *96 well flat bottom plate black* (Greiner Bio-One, Frickenhausen). Diese sowie die nachfolgenden Schritte wurden maschinell halbautomatisch durchgeführt (Janus Automated Workstation, PerkinElmer Inc., Waltham, Massachusetts, USA). Nach Vermischung der Lösungen mit jeweils 145 µl des photosensiblen und 1:156 vorverdünnten *PicoGreens*, sodass sich eine Endverdünnung des *PicoGreens* von

1:200 ergab, wurde die *96 well flat bottom plate black* mittels Greifarm in den *Victor 3 Multilabel Counter 1420* (PerkinElmer Inc., Waltham, Massachusetts, USA) überführt. Anschließend wurde für 30 s eine horizontale doppel ellipsenförmige Schüttelung zur homogenen Durchmischung durchgeführt und darauf folgend eine Anregung des PicoGreens mit Licht der Wellenlänge 485 nm und Messung der Emission bei 520 nm vorgenommen. Die an einen Rechner übermittelten Fluoreszenzwerte dienten zur DNA-Konzentrationsberechnung unter zu Hilfenahme der Standardkurve. Auf Grundlage der gemessenen Konzentrationen der einzelnen DNA-Lösungen wurde nach Kontrolle der Ergebnisse auf ausreichend vorhandenem Ausgangsvolumen und Konzentration eine vollautomatische Konzentrationseinstellung der einzelnen DNA-Lösungen auf 50 ng/µl und ein Endvolumen auf 500 µl initiiert. Tabelle 4 gibt eine Übersicht über die verwendeten Materialien.

Tabelle 4 Materialien für die DNA-Konzentrationsbestimmung

<b>Material</b>	<b>Verwendungszweck</b>	<b>Hersteller</b>
<i>96 well flat bottom plate black</i>	Vorlagenplatte für Standard- und Proben-DNA	Greiner Bio-One, Frickenhausen
<i>Human genomic DNA 100 ng/µl</i>	Standardverdünnungsreihe	Clontech, Mountain View, Kalifornien, USA
<i>Janus Automated Workstation</i>	Durchführung aller Pipettierschritte	PerkinElmer Inc., Waltham, Massachusetts, USA
Quant iT Pico Green ds DNA reagent	Fluoreszenzmessung der DNA	Invitrogen GmbH, Karlsruhe
<i>Thermo fast-96 well plate</i>	Vorverdünnung der Proben-DNA, Standardverdünnungsreihe	ABgene, Hamburg
<i>Victor 3 Multilabel Counter 1420</i>	Fluoreszenzmessung der DNA	PerkinElmer Inc., Waltham, Massachusetts, USA

### 3.4.3 SNP Auswahl und Assay Design

Die Auswahl der 37 genotypisierten SNPs beruhte auf einem Subset der 100 besten Marker aus temporären Ergebnissen der GWAS von Ripke und Kollegen (Ripke et al., 2014). Für die Hauptpublikation der GWAS konnte eine höhere Anzahl an Studienteilnehmer eingeschlossen werden, sodass die Reihenfolge der SNPs leicht verändert wurde. Jedoch sind alle Marker im Discovery Set der aktuellen Studie, bestehend aus 49 Fall-Kontroll-Studien mit insgesamt 34241 Patienten und 45604 Kontrollen sowie 3 Familienassoziationsstudien mit 1235 betroffenen Eltern und deren Nachkommen, stark mit Schizophrenie assoziiert und 34 der 37 genotypisierten SNPs erreichen genomweite Signifikanz. Sowohl der jeweilige p-Wert als auch

die Odds Ratio sind auf der Internetseite des Psychiatric Genomics Consortium einzusehen: <http://www.med.unc.edu/pgc/files/resultfiles/scz2.snp.results.txt.gz%20%20>.

Mit der Software *AssayDesign* 3.1 (Sequenom, San Diego, Kalifornien, USA) wurden Multiplexe für die Genotypisierung der SNPs erstellt und individuelle Primersets bestehend aus zwei Polymerasekettenreaktionen (polymerase chain reaction, PCR) und einem Extendprimer entwickelt sowie eine optimale Plexzusammenstellung ermittelt.

#### **3.4.4 Polymerasekettenreaktion**

In einer ersten PCR fand die Amplifikation der SNPs flankierenden Genomsequenz im Rahmen einer *SNP Capture Method* (Sequenom, 2005) statt. Pro well einer *Thermo fast 384-well plate*, wurden jeweils 4 µl eines Mastermixes aus einer *Thermo fast 96-well plate* mit Hilfe des Pipettierroboters vorgelegt. Der Mastermix setzte sich aus den Reagenzien 1,85 µl Reinstwasser, 0,625 µl 10 x PCR-Puffer (Qiagen, Hilden), 0,325 µl MgCl<sub>2</sub> 25 mM (Qiagen, Hilden), 0,1 µl dNTP Mix 25 mM (ABgene, Hamburg) und 1 µl Primermix 500 nM zusammen, welche nach einem Mischvorgang in ein 15 ml Röhrchen (Sarstedt, Nümbrecht) durch die abschließende Zugabe von 0,1 µl *HotstarTaq DNA Polymerase* 5 U/µl (Qiagen, Hilden) komplettiert wurden. Anschließend wurden 2,5 µl DNA mit einer Konzentration von 5 ng/µl aus einer der insgesamt vier *Thermo fast 96-well plates* überführt.

Nach abzentrifugieren der entstandenen Reaktionsplatten und verschweißen mit *Heat Sealing Foil* (ABgene, Hamburg), wurde die Reaktion im *Thermocycler* (Applied Biosystems, Foster City, Kalifornien, USA) prozessiert. Einer primären Denaturierungsphase von 95 °C für 5 min folgten die sich in 45 Zyklen wiederholenden Schritte: Erwärmen auf 95 °C für 20 s, abkühlen auf 56 °C für 30 s und ermöglichen der Primeranlagerung, erwärmen auf 72 °C für 1 min und Strängerweiterung durch Taq-Polymerase. Abschließend wurde die Temperatur von 72 °C für 3 min gehalten und eine Lagerung bei 12 °C sichergestellt. Nach Erreichen einer ausreichenden Materialmenge für die weiteren Schritte wurde durch Applikation der *Shrimp Alkaline Phosphatase* (Sequenom, San Diego, Kalifornien, USA) die überschüssigen dNTPs dephosphoryliert, um eine Störung im weiteren Prozedere zu verhindern. Es wurden 1,53 µl Reinstwasser, 0,17 µl 10 x SAP –Buffer und 0,3 µl SAP-Enzym pro well verwendet und nach vorherigem mischen und abzentrifugieren bei 37 °C für 40 min im *Thermocycler* behandelt. Eine anschließende Temperaturerhöhung auf 85 °C für 10 min inaktivierte die Phosphatase dauerhaft. Anschließend konnte bei 4 °C eine dauerhafte Lagerung gewährleistet werden. Tabelle 5 (Tabelle 5, Seite 26) gibt eine Übersicht über die verwendeten Materialien.

Tabelle 5 Materialien für die Polymerasekettenreaktion

Material	Verwendungszweck	Hersteller
dNTP Set, 100 mM	Multiplex-PCR	ABgene, Hamburg
<i>Gene Amp PCR System 9700</i>	Multiplex-PCR	Applied Biosystem, Foster City, Kalifornien, USA
<i>HotStarTaq DNA Polymerase</i> 5 U/ $\mu$ l	Multiplex-PCR	Qiagen, Hilden
MgCl <sub>2</sub> , 25 mM	Multiplex-PCR	Qiagen, Hilden
10 x PCR-Puffer	Multiplex-PCR	Qiagen, Hilden
<i>MICROLAB MPH 96</i>	Pipettierroboter	Hamilton, Reno, Nevada, USA
<i>Purelab Ultra</i>	Reinstwasseranlage	ELGA, Celle
<i>Thermo fast 96-well plate</i>	Multiplex PCR	ABgene, Hamburg
<i>Thermo fast 384-well plate</i>	Multiplex PCR	ABgene, Hamburg
Gene Amp PCR System 9700	Multiplex Extend-Reaktion	Applied Biosystems, Foster City, Kalifornien, USA
10 x SAP-Buffer	Dephosphorylierung uninkorporierter dNTPs	Sequenom, San Diego, Kalifornien, USA
<i>Shrimp Alkaline Phosphatase Enzyme</i>	Dephosphorylierung uninkorporierter dNTPs	Sequenom, San Diego, Kalifornien, USA
Multimek Pipettierroboter	Zugabe des Extend-Mastermix zum PCR-Produkt	Beckmann, Fullerton, Kalifornien, USA

### 3.4.5 Primerextensionsreaktion

Die MassExtend Primer wurden in einer iPLEX-Reaktion verlängert. Hierbei wurde durch gezielte Primer, welche exakt eine Base vor dem SNP in 5'-Richtung an die DNA binden und durch Zugabe von Didesoxynukleotidtriphosphaten sichergestellt, dass nur eine Verlängerung um exakt eine Base stattfinden konnte. Diese entspricht der komplementären Base des SNP-Allels und diente der Generierung eines zugehörigen Extensionsproduktes. Die Vorlage, das Vermischen sowie das Abzentrifugieren der Reagenzien erfolgten in einem 15 ml Röhrchen (Sarstedt, Nümbrecht). Der Reaktionscocktail für eine Reaktion bestand aus 0,755  $\mu$ l Reinstwasser, 0,2  $\mu$ l iPLEX *Buffer Plus*, 0,2  $\mu$ l iPLEX *Termination Mix*, 0,804  $\mu$ l Primer Mix sowie 0,041  $\mu$ l iPLEX Enzym, welches nach dem Vermischen der vorherigen Reagenzien und direkt vor dem Gebrauch des Reaktionscocktails hinzugefügt wurde. Es wurden je 2  $\mu$ l des Reaktionscocktails mit Hilfe der Pipettierroboters zu den SNP *Capture* Reaktionsprodukten hinzugegeben. Das Prozedere der Reaktion im *Thermocycler* sah vor, dass nach abzentrifugieren der Platte im 1. Schritt 94 °C für 30 s, im 2. Schritt 94 °C für 5 s, im 3. Schritt 52 °C für 5 s, im 4. Schritt 80 °C für 5 s und im 5. Schritt 72 °C für 180 s eingehalten wurden. Schritt 2 bis 4 wurden in 40 Zyklen hintereinander durchlaufen, wobei je Zyklus Schritt 3 und 4 einer fünfmaligen Wiederholung unterlagen. Eine dauerhafte Lagerung konnte bei 4 °C sichergestellt werden.

Um einer Verfälschung der Messergebnisse durch Ionen vorzubeugen, wurde durch Zugabe von *Clean Resin* (Sequenom, San Diego, Kalifornien, USA) und unter zu Hilfenahme einer *dimple palte* (Sequenom, San Diego, Kalifornien, USA) eine quantitative Entsalzung herbeigeführt. Tabelle 6 gibt eine Übersicht über die verwendeten Materialien.

Tabelle 6 Materialien für die Primerextensionsreaktion

Material	Verwendungszweck	Hersteller
iPLEX <i>Buffer Plus</i>	Multiplex Extend-Reaktion	Sequenom, San Diego, Kalifornien, USA
iPLEX <i>Enzyme</i>	Multiplex Extend-Reaktion	Sequenom, San Diego, Kalifornien, USA
iPLEX <i>Termination Mix</i>	Multiplex Extend-Reaktion	Sequenom, San Diego, Kalifornien, USA
Multimek Pipettierroboter	Zugabe des Extend-Mastermix zum PCR-Produkt	Beckmann, Fullerton, Kalifornien, USA
<i>Purelab Ultra</i>	Reinstwasseranlage	ELGA, Celle
<i>Thermo fast 384-well plate</i>	Multiplex Extend-Reaktion	ABgene, Hamburg

### 3.4.6 Hochdurchsatzgenotypisierung mit MALDI-TOF MS

Zur abschließenden Genotypisierung der SNPs erfolgte eine *Matrix Assisted Laser Desorption/Ionisation* (MALDI) nach Karas und Hillenkamp (Karas und Hillenkamp, 1988) mit anschließender Flugzeitspektrometrie (*Time of Flight*, TOF) und einer Massenspektrometrie (MS).

Durch die *dried droplet* Methode wurden die Analyten auf die für das MALDI-Verfahren nötige Matrix aus 3-Hydroxypicolinsäure überführt, welche sich auf Silizium SpectroCHIPS (Sequenom, San Diego, Kalifornien, USA) mit jeweils 384 Matrixspots befanden. Die genaue Translokation von je 0,5 µl pro Messpunkt wurde durch den MassARRAY POINT Nanodispenser (Sequenom, San Diego, Kalifornien, USA), welcher nach jedem Schritt einer Reinigung der Edelstahlnadel in Ethanol und anschließend mittels Ultraschall unterzogen wurde, durchgeführt. Zur Kalibrierung wurden pro SpectroCHIP ein Dreipunkt Kalibrand (3 Point Calibrand, Sequeunom, San Diego, Kalifornien, USA) auf acht Matrixpunkte aufgebracht. Abschließend erfolgte die Einbringung der Chips mittels SpectroTARGET (Sequenom, San Diego, Kalifornien, USA) in das Massenspektrometer (Autoflex, Bruker Daltonics, Bremen).

Im MALDI-Prozess wurde das Matrix-Analytengemisch durch einen gepulsten Laser über Nanosekunden (Jurinke et al., 2004) im Hochvakuum bestrahlt, was zu einer Desorption und Ionisierung der Analyten führte. Anschließend erfolgte im Massenspektrometer die

Beschleunigung der Ionen im elektromagnetischen Feld sowie nach einer feldfreien Driftstrecke die Detektion auf einem Detektor. Auf Grund der Auftrennung der Ionen im Verhältnis von Masse und Ladung und der zugehörigen Flugzeit konnten für jeden SNP entsprechend seiner Genotypen zwei Detektionspunkte ermittelt werden. Die Ergebnisse konnten durch die Software SpectroAQUIRE (Sequenom, San Diego, Kalifornien, USA) in Echtzeit verfolgt werden. Tabelle 7 gibt eine Übersicht über die verwendeten Materialien.

Tabelle 7 Materialien für die Messung der Extensionsprodukte mit MALDI-TOF MS

<b>Material</b>	<b>Verwendungszweck</b>	<b>Hersteller</b>
Dreipunkt Kalibrant	Kalibrierung der Massenspektren	Sequenom, San Diego, Kalifornien, USA
MassARRAY POINT Nanodispenser	Applikation der Extensionsprodukte auf SpectroCHIPs	Sequenom, San Diego, Kalifornien, USA
Autoflex Massenspektrometer	Massenspektrometrische Analyse	Burker Daltonics, Bremen
SpectroCHIPs	Probenträger mit Matrixdroplets	Sequenom, San Diego, Kalifornien, USA
SpectroAQUIRE	MALDI-Steuerung	Sequenom, San Diego, Kalifornien, USA

### 3.4.7 Qualitätskontrolle

Zur Validierung der Genotypen der einzelnen Polymorphismen wurden mehrere Qualitätskontrollen durchgeführt.

Unter Zuhilfenahme der *Typer Analyzer* Software (Sequenom, San Diego, Kalifornien, USA) fand eine Spektrenanalyse für jeden einzelnen SNP im Rahmen eines Clusterplots statt, wobei es eine klare Trennung der einzelnen Genotypencluster geben musste. Die vorgelegten Blindproben mussten negativ sein und die Kontrollproben mussten identische Werte je 96 well plate aufweisen. Proben mit einer *Plex-Callrate* < 0,80 sowie einer *SNP-Callrate* < 0,90 wurden ausgeschlossen. In jedem Plex wurde eine Referenzprobe des *Centre d'Etude du Polymorphisme Humain* genotypisiert und mit den zu erwartenden Genotypen gemäß des *Internationale HapMap Consortium* (The International HapMap Consortium, 2003) verglichen. Es wurde eine 98,9 % Übereinstimmung gefordert. Das Hardy-Weinberg-Equilibrium wurde für jeden SNP überprüft und SNPs mit einem Hardy-Weinberg-Equilibrium von  $p < 10^5$  verworfen. Geringere signifikante Abweichungen wurden im weiteren Verlauf überprüft.

### 3.5 Statistische Auswertung

Die statistische Analyse der Ergebnisse wurde mit der Software PLINK v 1.07 und R v2.13.0 durchgeführt. Eine Überprüfung der Geschlechterverteilung und der Verteilung der Schulabschlüsse fand mit dem *Fisher's Exact Test* statt. Die Altersverteilung wurde mit Hilfe des *Kruskal-Wallis Rank Sum Test* überprüft. Das Signifikanzniveau für alle Testungen wurde auf  $p < 0,05$  festgelegt. Ein Trend wurde ab  $p < 0,10$  als vorhanden definiert.

Die Auswertung der Assoziation der SNP-Allele zu den Testergebnissen der n-back-Testung fand mittels linearer und logistischer Regression statt. Hierfür wurde ein additives SNP-Modell, welches die Anzahl der Referenzallele kodiert, verwendet. Zur Generierung von normalverteilten Residuen in der linearen Regression wurden einige der Variablen transformiert: 0-back-Testung Kategorie „Reaktionszeit“ =  $1/\sqrt{x}$ , 1-back-Testung Kategorie „korrekte Antworten“ =  $\ln(89-x)$ , 3-back-Testung Kategorie „korrekte Antworten“ =  $\sqrt{x}$ , 3-back-Testung „Reaktionszeit“ =  $\sqrt{x}$ . Die Transformation führte im Fall der Variablen 0-back-Testung Kategorie „Reaktionszeit“ und 1-back-Testung Kategorie „korrekte Antworten“ zu einer Richtungsänderung des Effekts: Niedrigere Reaktionszeit in der 0-back-Testung entsprechen höheren Werten der transformierten Variable und eine höhere Anzahl an korrekten Antworten in der 1-back-Testung entspricht niedrigeren Werten der transformierten Variable. Für die Variable 0-back-Testung Kategorie „korrekte Antworten“ konnte keine geeignete Transformation gefunden werden. Deshalb wurde die Variable binär kodiert (Klasse 1: 0-back-Testung Kategorie „korrekte Antworten“  $\leq 78$ , Klasse 2: 0-back-Testung Kategorie „korrekte Antworten“  $> 78$ ). Ein positiver Regressionskoeffizient entspricht damit einer besseren Leistung in Bezug auf das Referenzallel.

Darüber hinaus wurden als Kovariaten das Alter, das Geschlecht und der Bildungsgrad verwendet. Für die Gesamtstichprobe wurde weiterhin der Krankheitsstatus miteinbezogen.

## 4 Ergebnisse

Im Rahmen der Analyse der dieser Arbeit zugrunde liegenden Daten wurden die Ergebnisse innerhalb des gesamten Studien-, des Patienten- und des Kontrollkollektivs ausgewertet. Es erfolgte eine Separierung je n-back-Load innerhalb dieser Gruppen in den Kategorien „korrekte Antworten“ sowie „Reaktionszeit“.

### 4.1 Endophänotypen-Studie – Tabellarische Übersicht

Es gelang insgesamt 8 der 37 getesteten Polymorphismen in mindestens jeweils einer Testkategorie signifikant mit den Leistungen des Arbeitsgedächtnisses zu assoziieren. Für einen weiteren SNP gelang der Nachweis eines Trends zur Assoziation mit den Leistungen des Arbeitsgedächtnisses. Tabelle 8 fasst diese diskutierten SNPs sowie deren statistischen Werte zusammen.

Tabelle 8 Übersicht über die Ergebnisse der Endophänotypen-Studie

SNP	n-back Kategorie	p <sub>Patienten</sub>	p <sub>Kontrollen</sub>	p <sub>Gesamt</sub>
rs11223651	0-back korrekte Antworten	0,0753*	0,5599	0,0825*
rs11687313	2-back Reaktionszeit	0,0780*	0,2807	0,0496**
rs11717383	1-back Reaktionszeit	0,1101	0,1319	0,0299**
rs2414718	3-back Reaktionszeit	0,0261**	0,2329	0,0186**
rs2514218	3-back korrekte Antworten	0,0832*	0,0584*	0,0098**
	3-back Reaktionszeit	0,0218**	0,4812	0,0420**
rs4298967	0-back korrekte Antworten	0,9344	0,0286**	0,1201
	3-back Reaktionszeit	0,0483**	0,6851	0,1208
rs55661361	1-back korrekte Antworten	0,5055	0,0561*	0,0402**
rs6550435	0-back korrekte Antworten	0,0794*	0,3998	0,0677*
	2-back Reaktionszeit	0,1669	0,1376	0,0399**
rs77149735	0-back Reaktionszeit	0,5115	0,0076**	0,0361**
	3-back Reaktionszeit	0,8172	0,0339**	0,0949*

\* =  $p < 0,10$ , \*\* =  $p < 0,05$

Tabelle 9 gibt die Genotypenverteilung der oben erwähnten SNPs gemäß den einzelnen Testkategorien wieder.

Tabelle 9 Übersicht über die Genotypenverteilung der Ergebnisse der Endophänotypen-Studie

SNP	n-back Kategorie	Allele A1A2	Genotypenverteilung A1A1/A1A2/A2A2		
			Patienten	Kontrollen	Gesamt
rs11223651	0-back korrekte Antworten	C/T'	216/100/16	336/156/28	552/256/44
rs11687313	2-back Reaktionszeit	A'/G	3/78/250	7/97/418	10/175/668
rs11717383	1-back Reaktionszeit	G'/T	69/172/91	114/252/155	183/424/246
rs2414718	3-back Reaktionszeit	A/G'	113/146/50	181/226/98	294/372/148
rs2514218	3-back korrekte Antworten	C/T'	135/155/41	219/231/68	354/386/109
	3-back Reaktionszeit	C/T'	125/144/39	212/224/67	337/368/106

SNP	n-back Kategorie	Allele A1A2	Genotypenverteilung A1A1/A1A2/A2A2		
			Patienten	Kontrollen	Gesamt
rs4298967	0-back korrekte Antworten	A'/G	41/153/136	62/218/243	103/371/379
	3-back Reaktionszeit	A'/G	36/143/127	61/210/237	97/353/364
rs55661361	1-back korrekte Antworten	A'/G	36/147/150	63/243/212	99/390/362
rs6550435	0-back korrekte Antworten	G'/T	52/159/120	81/231/209	133/390/32
	2-back Reaktionszeit	G'/T	52/159/120	81/231/209	133/390/329
rs77149735	0-back Reaktionszeit	A'/G	0/23/308	1/24/496	1/47/804
	3-back Reaktionszeit	A'/G	0/23/284	1/23/482	1/46/766

' = Referenzallel, A1 = Allel 1, A2 = Allel 2

Tabelle 10 fasst die Lokalisation der SNPs sowie deren Bezug zu Genen zusammen.

Tabelle 10 Übersicht über die Lokalisation der SNPs

SNP	Chromosom	Position nach NCBI build 37	Gen
rs11223651	11	133841034	-
rs11687313	2	201146399	-
rs11717383	3	52287468	-
rs2414718	15	61863133	-
rs2514218	11	113392994	DRD2 <sup>3</sup>
rs4298967	12	2408194	CACNA1C <sup>1</sup>
rs55661361	11	124613957	NRGN <sup>1</sup>
rs6550435	3	36864489	TRANK1 <sup>2</sup>
rs77149735	1	243555105	SDCCAG8 <sup>1</sup>

<sup>1</sup> = Lage im Intron, <sup>2</sup> = Lage in 5'-Richtung des Gens, <sup>3</sup> = Lage in 3'-Richtung des Gens, - = Keine Assoziation zu einem Gen

#### 4.1.1 0-back-Testung

Im Rahmen der 0-back-Testung wiesen in der Kategorie „korrekte Antworten“ im gesamten Studienkollektiv Träger des Referenzallels des Polymorphismus rs6550435 ein Trend aufweisendes besseres Ergebnis auf, als die Nichtträger ( $p_{\text{Gesamt}} = 0,0677$ ;  $b_{\text{Gesamt}} = 0,28$ ). Ebenfalls wiesen innerhalb des Patientenkollektivs Träger des Referenzallels desselben Polymorphismus einen Trend zu einem besseren Ergebnis als Nichtträger auf ( $p_{\text{Patienten}} = 0,0794$ ;  $b_{\text{Patienten}} = 0,36$ ).

Darüber hinaus wiesen Träger des Referenzallels des Polymorphismus rs11223651 gegenüber Nichtträgern im gesamten Studienkollektiv einen Trend zu einem besseren Abschneiden in der Kategorie „korrekte Antworten“ auf ( $p_{\text{Gesamt}} = 0,0825$ ;  $b_{\text{Gesamt}} = 0,33$ ). Ebenfalls konnte innerhalb des Patientenkollektivs bei Trägern des Referenzallels ein Trend zu einem besseren Abschneiden gegenüber Nichtträgern gezeigt werden ( $p_{\text{Patienten}} = 0,0753$ ;  $b_{\text{Patienten}} = 0,47$ ).

Es konnte für Träger des Referenzallels des Polymorphismus rs4298967, welcher sich im CACNA1C Gen befindet, ein signifikant besseres Ergebnis innerhalb des Kontrollkollektivs

gegenüber Nichtträgern für die Kategorie „korrekte Antworten“ gezeigt werden ( $p_{\text{Kontrollen}} = 0,0286$ ;  $b_{\text{Kontrollen}} = 0,60$ ).

Es zeigte sich für Träger des Referenzallels des Polymorphismus rs77149735, welcher sich im SDCCAG8 Gen befindet, innerhalb des gesamten Studienkollektivs verglichen mit Nichtträgern ein signifikant schnelleres Testergebnis in der Kategorie „Reaktionszeit“ ( $p_{\text{Gesamt}} = 0,0361$ ;  $b_{\text{Gesamt}} = 0,001$ ). Des Weiteren zeigte sich, dass Träger des Referenzallels innerhalb des Kontrollkollektivs verglichen mit Nichtträgern signifikant schnellere Ergebnisse in derselben Kategorie aufwiesen ( $p_{\text{Kontrollen}} = 0,0076$ ;  $b_{\text{Kontrollen}} = 0,002$ ).

#### **4.1.2 1-back-Testung**

Im Rahmen der 1-back-Testung wiesen Träger des Referenzallels des Polymorphismus rs55661361, welcher sich im NRGN Gen befindet, innerhalb des gesamten Studienkollektivs ein signifikant schlechteres Ergebnis in der Kategorie „korrekte Antworten“ im Vergleich zu Nichtträgern auf ( $p_{\text{Gesamt}} = 0,0402$ ;  $b_{\text{Gesamt}} = 0,06$ ). Ebenfalls zeigte sich innerhalb des Kontrollkollektivs, dass Träger des Referenzallels einen Trend zu einem schlechteren Ergebnis in der Kategorie „korrekte Antworten“ gegenüber Nichtträgern aufwiesen ( $p_{\text{Kontrollen}} = 0,0561$ ;  $b_{\text{Kontrollen}} = 0,07$ ).

Für Träger des Referenzallels des Polymorphismus rs11717383 innerhalb des gesamten Studienkollektivs konnte gegenüber den Nichtträgern in der Kategorie „Reaktionszeit“ eine signifikant langsamere Testleistung nachgewiesen werden ( $p_{\text{Gesamt}} = 0,0299$ ;  $b_{\text{Gesamt}} = 23,47$ ).

#### **4.1.3 2-back-Testung**

Es zeigten sich in der 2-back-Testung in der Kategorie „korrekte Antworten“ keine signifikanten Unterschiede sowie keine Trends zu Unterschieden innerhalb des gesamten Studienkollektivs beziehungsweise innerhalb des Patienten- und Kontrollkollektivs.

Für Träger des Referenzallels des Polymorphismus rs6550435, welcher 4 Kilobasenpaare (kb) von dem Gen TRANK1 gelegen ist, zeigte sich innerhalb des gesamten Studienkollektivs gegenüber den Nichtträgern ein signifikant langsameres Testergebnis in der Kategorie „Reaktionszeit“ ( $p_{\text{Gesamt}} = 0,0399$ ;  $b_{\text{Gesamt}} = 21,92$ ).

Träger des Referenzallels des Polymorphismus rs11687313 wiesen gegenüber den Nichtträgern innerhalb des gesamten Studienkollektivs ein signifikant langsameres Testergebnis in der Kategorie „Reaktionszeit“ auf ( $p_{\text{Gesamt}} = 0,049$ ;  $b_{\text{Gesamt}} = 32,79$ ). Innerhalb des Patientenkollektivs, des gleichen Polymorphismus, zeigte sich bei Trägern des

Referenzallels gegenüber Nichtträgern ein Trend zu einem langsameren Testergebnis in derselben Kategorie ( $p_{\text{Patienten}} = 0,0780$ ;  $b_{\text{Patienten}} = 50,21$ ).

#### 4.1.4 3-back-Testung

Innerhalb der 3-back-Testung wiesen Träger des Referenzallels des Polymorphismus rs2514218, welcher 47 Kilobasenpaare vom DRD2 Gen entfernt liegt, bezogen auf das gesamte Studienkollektiv in der Kategorie „korrekte Antworten“ ein signifikant schlechteres Ergebnis im Vergleich zu Nichtträgern auf ( $p_{\text{Gesamt}} = 0,0098$ ;  $b_{\text{Gesamt}} = -0,07$ ). Es konnte darüber hinaus jeweils innerhalb des Patientenkollektivs und des Kontrollkollektivs ein Trend zu einem schlechteren Ergebnis in derselben Kategorie für Träger des Referenzallels gegenüber Nichtträgern nachgewiesen werden ( $p_{\text{Patienten}} = 0,0832$ ;  $b_{\text{Patienten}} = -0,08$ ;  $p_{\text{Kontrollen}} = 0,0584$ ;  $b_{\text{Kontrollen}} = -0,06$ ). Es zeigte sich im Weiteren in der Kategorie „Reaktionszeit“ für Träger des Referenzallels dieses Polymorphismus gegenüber Nichtträgern sowohl innerhalb des gesamten Studienkollektivs, als auch innerhalb des Patientenkollektivs ein signifikant langsames Testergebnis ( $p_{\text{Gesamt}} = 0,0420$ ;  $b_{\text{Gesamt}} = 0,071$ ;  $p_{\text{Patienten}} = 0,0218$ ;  $b_{\text{Patienten}} = 1,41$ ).

Träger des Referenzallels des Polymorphismus rs2414718 zeigten im Vergleich zu Nichtträgern sowohl innerhalb des gesamten Studienkollektivs als auch innerhalb des Patientenkollektivs ein signifikant schnelleres Testergebnis in der Kategorie „Reaktionszeit“ ( $p_{\text{Gesamt}} = 0,0186$ ;  $b_{\text{Gesamt}} = -0,78$ ;  $p_{\text{Patienten}} = 0,0261$ ;  $b_{\text{Patienten}} = -1,32$ ).

Für Träger des Referenzallels des Polymorphismus rs77149735, welcher sich im SDCCAG8 Gen befindet, zeigte sich gegenüber Nichtträgern innerhalb des gesamten Studienkollektivs ein Trend zu einem schnelleren Testergebnis in der Kategorie „Reaktionszeit“ ( $p_{\text{Gesamt}} = 0,0949$ ;  $b_{\text{Gesamt}} = -1,65$ ). Darüber hinaus zeigte sich ein signifikant schnelleres Abschneiden für Träger des Referenzallels gegenüber Nichtträgern innerhalb des Kontrollkollektivs in derselben Kategorie ( $p_{\text{Kontrollen}} = 0,0339$ ;  $b_{\text{Kontrollen}} = -2,70$ ).

Innerhalb des Patientenkollektivs wiesen Träger des Referenzallels des Polymorphismus rs4298967, welcher sich im CACNA1C Gen befindet, gegenüber Nichtträgern ein signifikant langsames Ergebnis in der Kategorie „Reaktionszeit“ auf ( $p_{\text{Patienten}} = 0,0483$ ;  $b_{\text{Patienten}} = 1,23$ ).

## 4.2 Synopse der Ergebnisse

Es gelang insgesamt 8 der 37 getesteten Polymorphismen signifikant mit unterschiedlichen Leistungen im Arbeitsgedächtnis zu assoziieren. Auf Grund der Testergebnisse lassen sich fünf Polymorphismen in der Zusammenschau genauer betrachten.

Der Polymorphismus rs2514218, welcher in der Nähe in 3'-Richtung des Gens DRD2 liegt, wies innerhalb der 3-back-Testung in der Kategorie „korrekte Antworten“ sowohl in dem gesamten Studienkollektiv ein signifikant schlechteres Ergebnis, als auch im Patienten- und Kontrollkollektiv ein Trend zu einem schlechteren Ergebnis für Träger des Referenzallels auf. Des Weiteren zeigte sich ein signifikant langsames Abschneiden der Träger des Referenzallels in der 3-back-Testung in der Kategorie „Reaktionszeit“ im gesamten Studienkollektiv als auch ein signifikant langsames Abschneiden innerhalb des Patientenkollektivs. Abbildung 4 veranschaulicht die Testergebnisse nach statistischer Transformation für die 3-back-Testung in der Kategorie „korrekte Antworten“, Abbildung 5 (Abbildung 5, Seite 35) die innerhalb der Kategorie „Reaktionszeit“.

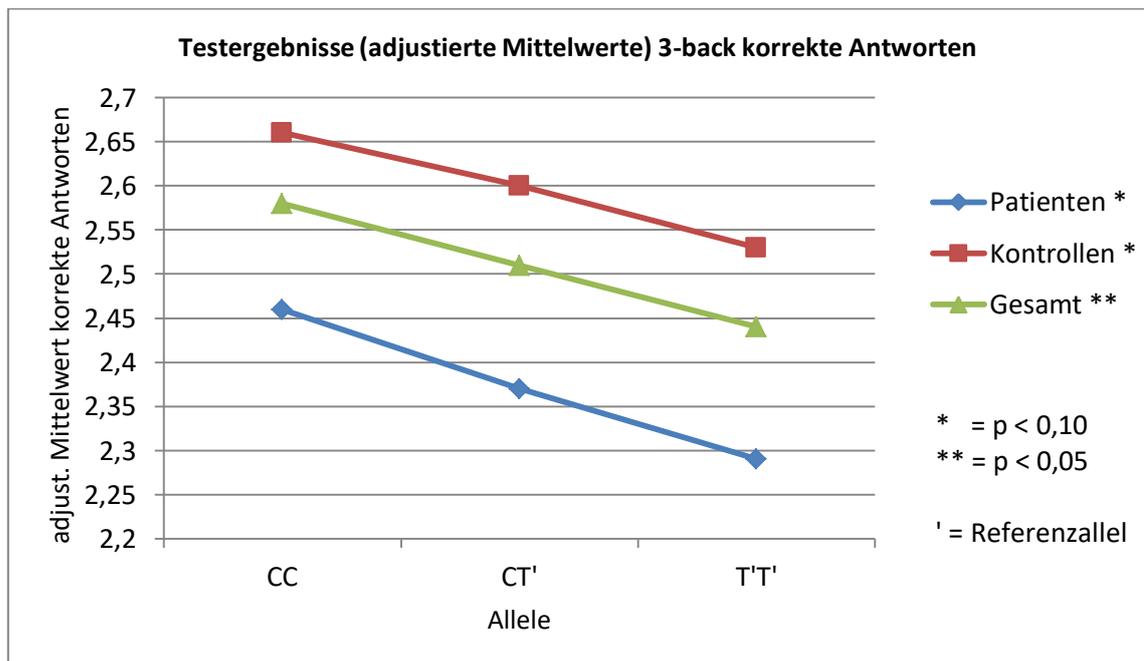


Abbildung 4 Testergebnisse (adjustierte Mittelwerte) für die 3-back-Testung in der Kategorie „korrekte Antworten“ für den SNP rs2514218

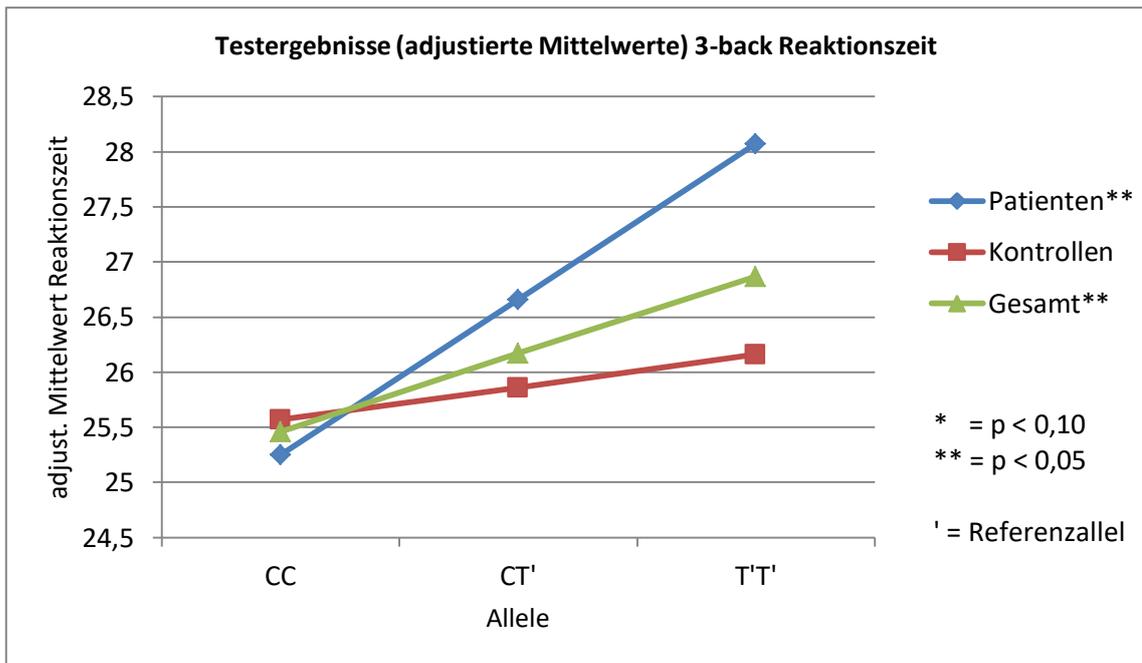


Abbildung 5 Testergebnisse (adjustierte Mittelwerte) für die 3-back-Testung in der Kategorie „Reaktionszeit“ für den SNP rs2514218

⇒ Somit lässt sich zusammenfassen, dass Träger des Referenzallels dieses SNPs in der 3-back-Testung weniger korrekte Antworten bei einer darüber hinaus verlängerten Reaktionszeit aufwiesen.

Für den Polymorphismus rs77149735, welcher sich im SDCCAG8 Gen befindet, zeigten sich für Träger des Referenzallels signifikant schnellere Testergebnisse in der 0-back-Testung innerhalb der Kategorie „Reaktionszeit“ in Bezug auf das gesamte Studienkollektiv, als auch für das Kontrollkollektiv. Darüber hinaus konnte ein Trend in der 3-back-Testung zu einem schnelleren Ergebnis ebenfalls in der Kategorie „Reaktionszeit“ in Bezug auf das gesamte Studienkollektiv, sowie ein signifikant schnelleres Testergebnis in der gleichen Kategorie im Kontrollkollektiv nachgewiesen werden. Abbildung 6 (Abbildung 6, Seite 36) veranschaulicht die Testergebnisse nach statistischer Transformation für die 0-back-Testung in der Kategorie „Reaktionszeit“, Abbildung 7 (Abbildung 7, Seite 36) die in der 3-back-Testung innerhalb der Kategorie „Reaktionszeit“.

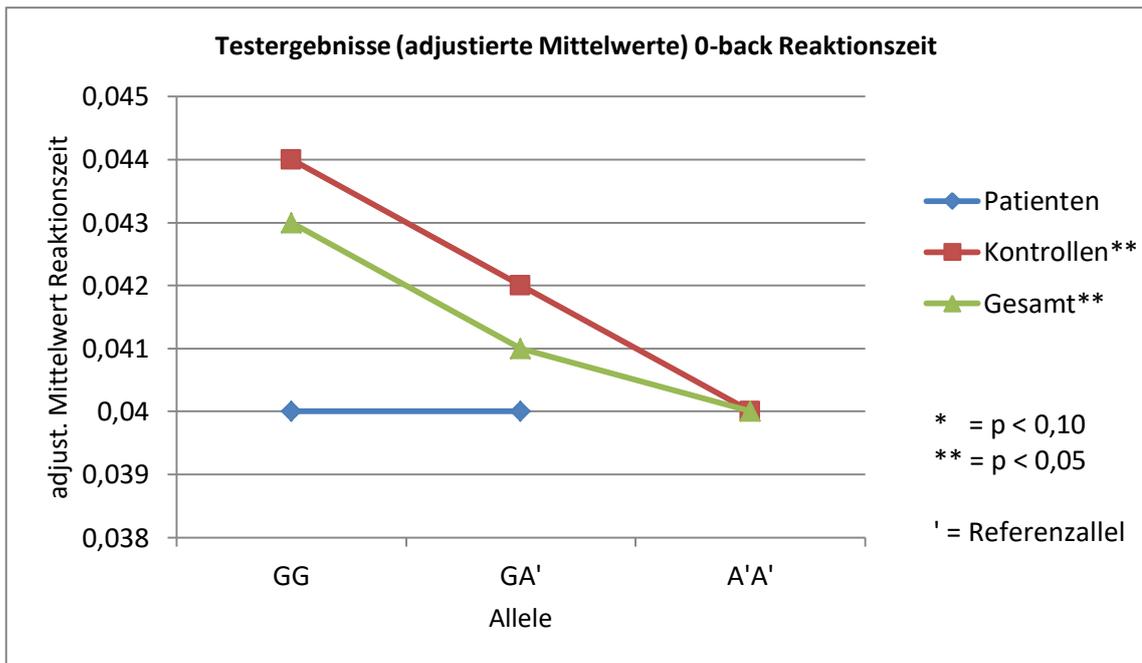


Abbildung 6 Testergebnisse (adjustierte Mittelwerte) für die 0-back-Testung in der Kategorie „Reaktionszeit“ für den SNP rs77149735. Im Patientenkollektiv fand sich kein homozygoter Träger des Referenzallels

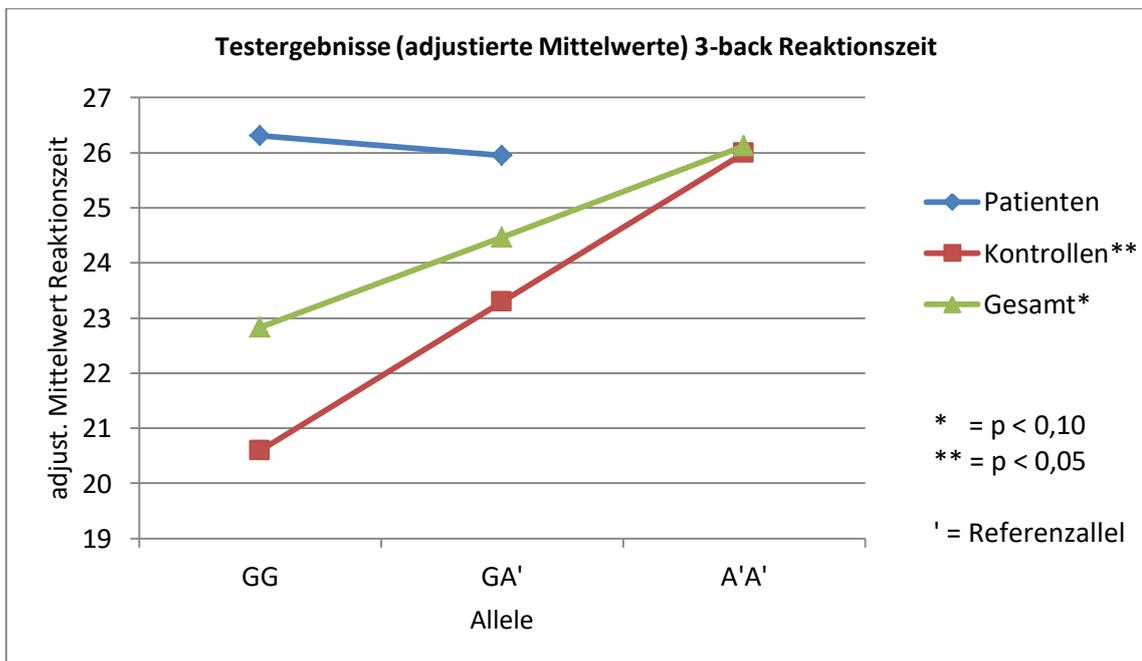


Abbildung 7 Testergebnisse (adjustierte Mittelwerte) für die 3-back-Testung in der Kategorie „Reaktionszeit“ für den SNP rs77149735. Im Patientenkollektiv fand sich kein homozygoter Träger des Referenzallels.

⇒ Somit lässt sich festhalten, dass Träger des Referenzallels sowohl zu Beginn als auch mit steigendem n-back-Load schnellere Reaktionszeiten bei durchschnittlichen korrekten Antworten aufweisen. Dies ist insbesondere im Kontrollkollektiv ausgeprägt.

Es fand sich innerhalb des Patientenkollektivs kein homozygoter Träger des Referenzallels.

Träger des Referenzallels des Polymorphismus rs55661361, welcher im NRGN Gen gelegen ist, zeigten ein signifikant schlechteres Testergebnis im Rahmen der 1-back-Testung in der Kategorie „korrekte Antworten“ im gesamten Studienkollektiv. Des Weiteren war ein Trend zu einem schlechteren Testergebnis innerhalb des Kontrollkollektivs in derselben Testung und Kategorie festzustellen.

⇒ Somit lässt sich zusammenfassen, dass Referenzallelträger in der 1-back-Testung vermindert korrekte Antworten aufwiesen, bei weder verlangsamter noch schnellerer Reaktionszeit.

Es konnte für Träger des Referenzallels des Polymorphismus rs6550435, welcher 4 Kilobasenpaare in 5'-Richtung von dem Gen TRANK1 entfernt liegt, in der 2-back-Testung in der Kategorie „Reaktionszeit“ ein signifikant langsames Ergebnis im gesamten Studienkollektiv nachgewiesen werden, als auch in der 0-back-Testung in der Kategorie „korrekte Antworten“ ein Trend zu einem besseren Ergebnis im gesamten Studienkollektiv und innerhalb des Patientenkollektivs. Abbildung 8 (Abbildung 8, Seite 38) veranschaulicht die Testergebnisse nach statistischer Transformation und gibt nach binärer Kodierung für die 0-back-Testung in der Kategorie „korrekte Antworten“ die Wahrscheinlichkeit der Klasse 2 anzugehören wieder, Abbildung 9 (Abbildung 9, Seite 38) veranschaulicht die Testergebnisse innerhalb der Kategorie „Reaktionszeit“.

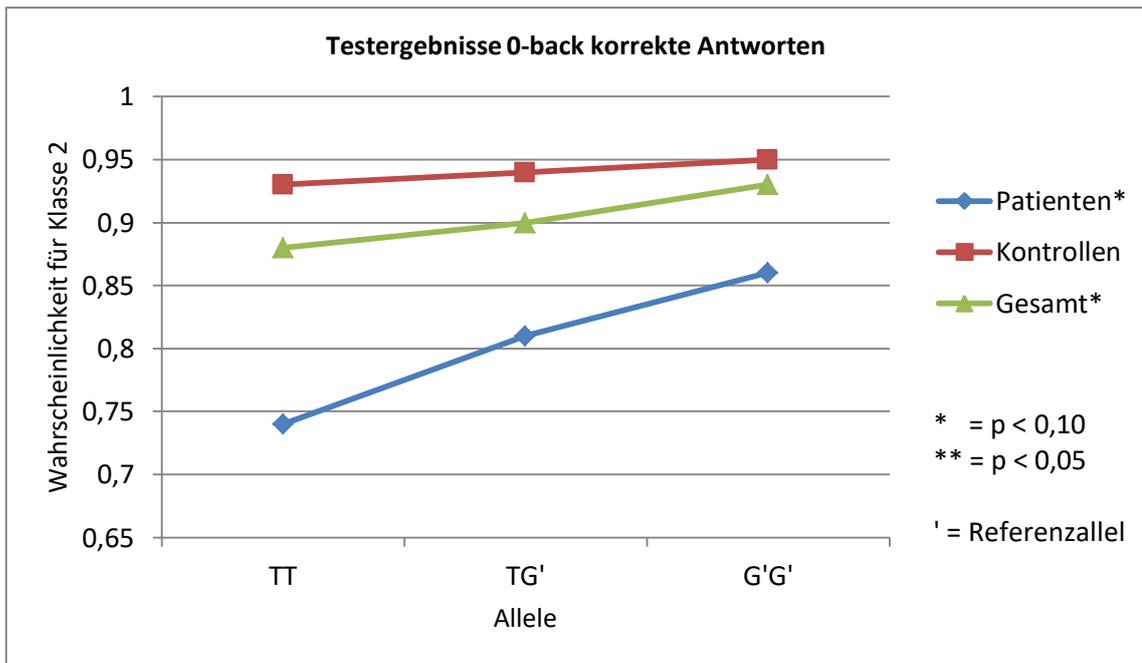


Abbildung 8 Testergebnisse in der 0-back-Testung in der Kategorie „korrekte Antworten“ für den SNP rs6550435

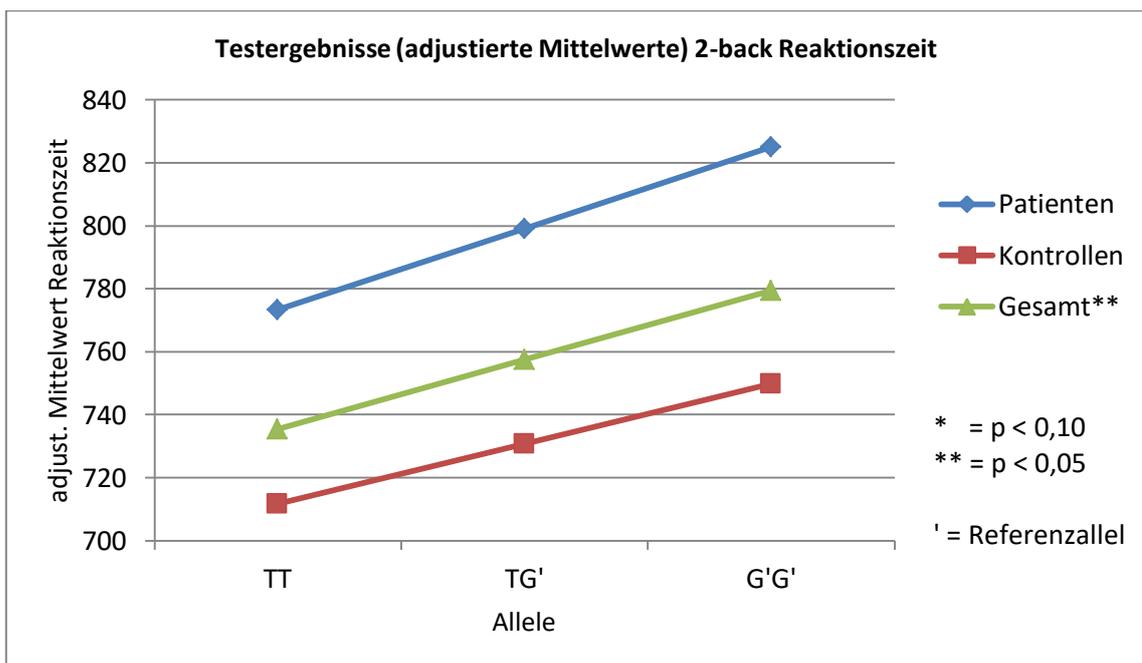


Abbildung 9 Testergebnisse (adjustierte Mittelwerte) in der 2-back Testung in der Kategorie „Reaktionszeit“ für den SNP rs6550435

⇒ Somit lässt sich festhalten, dass Träger des Referenzallels zu Beginn der Testung bei durchschnittlicher Reaktionszeit vermehrt korrekte Antworten erreichen konnten, jedoch bei fortschreitender Testdauer im Rahmen der 2-back-Testung bei beibehaltenden durchschnittlichen korrekten Antworten, längere Reaktionszeiten benötigen.

Für Träger des Referenzallels des Polymorphismus rs4298967, welcher sich im CACNA1C Gen befindet, zeigte sich ein signifikant besseres Testergebnis in der 0-back-Testung innerhalb der Kategorie „korrekte Antworten“ in Bezug auf das Kontrollkollektiv. Darüber hinaus zeigte sich ein signifikant langsames Ergebnis in der Kategorie „Reaktionszeit“ in der 3-back-Testung in Bezug auf das Patientenkollektiv.

⇒ Somit lässt sich festhalten, dass Träger des Referenzallels innerhalb der Kontrollen zu Beginn der Testung vermehrt korrekte Antworten erreichen konnten. Bei jedoch fortschreitender Testdauer und steigendem n-back-Load im Rahmen der 3-back-Testung zeigten sich bei beibehaltenden durchschnittlichen korrekten Antworten, längere Reaktionszeiten innerhalb des Patientenkollektivs.

Tabelle 11 fasst die signifikanten und einen Trend aufweisenden Polymorphismen und die Auswirkungen des Referenzallels auf die Testergebnisse im n-back-Test zusammen.

Tabelle 11 Zusammenfassung der Auswirkung der Referenzallele auf Leistungen im n-back-Test

SNP	n-back Kategorie	$b_{\text{Patienten}}$ (Auswirkung)	$b_{\text{Kontrollen}}$ (Auswirkung)	$b_{\text{Gesamt}}$ (Auswirkung)
rs11223651	0-back korrekte Antworten	0,3329* (+)	0,1631 (+)	2,0365* (+)
rs11687313	2-back Reaktionszeit	50,2098* (-)	22,1499 (-)	32,7943** (-)
rs11717383	1-back Reaktionszeit	29,1624 (-)	20,0962 (-)	23,4678** (-)
rs2414718	3-back Reaktionszeit	-1,3161** (+)	-0,4728 (+)	-0,7768** (+)
rs2514218	3-back korrekte Antworten	-0,0806* (-)	-0,0649* (-)	-0,0714** (-)
	3-back Reaktionszeit	1,4100** (-)	0,2945 (-)	0,7058** (-)
rs4298967	0-back korrekte Antworten	0,0168 (+)	0,5956** (+)	0,2474 (+)
	3-back Reaktionszeit	1,2274** (-)	0,1710 (-)	0,5426 (-)
rs55661361	1-back korrekte Antworten	0,0317 (-)	0,0734* (-)	0,0614** (-)
rs6550435	0-back korrekte Antworten	0,3622* (+)	0,1984 (+)	0,2821* (+)
	2-back Reaktionszeit	25,8350 (-)	19,0982 (-)	21,9160 ** (-)
rs77149735	0-back Reaktionszeit	0,0007 (+)	0,0020** (+)	0,0013** (+)
	3-back Reaktionszeit	-0,3660 (+)	-2,6959** (+)	-1,6458* (+)

\* =  $p < 0,10$ , \*\* =  $p < 0,05$ , (+) = bessere/schnellere Leistung, (-) = schlechtere/langsamere Leistung

## **5 Diskussion**

Die Schizophrenie stellt eine genetisch komplexe Erkrankung mit einer multifaktoriellen Ätiopathogenese und einem großen Symptomspektrum dar (Quednow et al., 2014). Diese Studie fasst ein phänotypisch heterogenes Patientenkollektiv zusammen. Auf Grund der Heterogenität der Erkrankung ist eine Zuordnung eines einzelnen Genotyps zu einem komplexen Phänotyp sehr schwierig.

### **5.1 Interpretation der Endophänotypen-Studie**

Die Beeinträchtigung des Arbeitsgedächtnisses und die damit assoziierte präfrontale Dysfunktion stellt sich als einer der am aussichtsreichsten Endophänotypen für die Assoziation zur Schizophrenie dar (Gur et al., 2007; Quidé et al., 2013). Multiple Studien konnten schlechtere Arbeitsgedächtnisleistungen bei schizophrenen Patienten nachweisen (Lee und Park, 2005; Raine, 2006; Koychev et al., 2010). Nicht zuletzt wegen der krankheitsunabhängigen Persistenz (Albus et al., 2002; Krabbendam et al., 2005; Glahn et al., 2007) und den replizierten genetischen Assoziationen (Egan et al., 2001; Goldberg et al., 2003; Glahn et al., 2007) stellen sich die Arbeitsgedächtnisleistungen als einer der zentralen Endophänotypen der Schizophrenie dar.

Der vorliegenden Arbeit liegt eine Assoziationsstudie zu Grunde. Dies bietet die Möglichkeit der Identifikation von krankheitsassoziierten Genomabschnitten, welche nur eine minimale Auswirkung auf die Erkrankung haben, durch den Nachweis von Krankheitsassoziation mit Single Nukleotid Polymorphismen (Maier et al., 1999; Owen, 2000). Assoziationsstudien stellen im Rahmen der Überprüfung der Zusammenhänge von Polymorphismen und Kandidatengenen eine sehr sensitive Methodik dar. Jedoch zeigen sie gegenüber Kopplungsstudien eine vermehrte Anzahl an falsch-positiven Ergebnissen (Arolt et al., 2006). Zwar ermöglichen Assoziationsstudien Genvarianten mit nur geringem Einfluss auf die Schizophrenie zu identifizieren, bedingen jedoch oftmals auf Grund heterogener Stichproben inkonsistente Studienergebnisse (Tandon et al., 2008). Somit ergibt sich die Notwendigkeit der Replikation der einzelnen Studienergebnisse zur Ergebnisvalidierung.

#### **5.1.1 Diskussion der Methodik**

Der n-back-Test stellt einen gut charakterisierten neurokognitiven Test zur Überprüfung der Arbeitsgedächtnisleistungen dar (Shepherd et al., 2015). Es gelang Goldberg und Kollegen im Jahre 2003 schlechtere Testergebnisse in beiden n-back-Testkategorien („korrekte Antworten“ und „Reaktionszeit“) für schizophrene Patienten gegenüber gesunden Kontrollen

nachzuweisen (Goldberg et al., 2003), während Callicot und Kollegen im gleichen Jahr in einer ähnlichen Studie keine signifikanten Unterschiede aufzeigen konnten (Callicott et al., 2003). Bove konnte 2008 die Befunde von Goldberg replizieren und zeigte für Patienten in der 2-back-Testung ein schlechteres Abschneiden gegenüber gesunden Kontrollen, während die Testergebnisse in der 1-back-Testung unauffällig blieben (Bove, 2008). Hiermit gelang es darüber hinaus die Hypothese, dass die Arbeitsgedächtnisleistungen von schizophrenen Patienten vor allem bei höheren kognitiven Aufgaben vermindert sind, zu untermauern (Conklin et al., 2005; Bove, 2008). Ebenfalls beschrieben Ruitenbeek und Mehta verlängerte Reaktionszeiten und weniger korrekte Antworten bei steigendem n-back-Load (van Ruitenbeek und Mehta, 2013). Des Weiteren konnte Koychev und Kollegen im Jahre 2012 zeigen, dass Testungen, die wie der n-back-Test nur eine kurze Stimulus Darbietung beinhalten, besser die Leistungsunterschiede im Arbeitsgedächtnis von schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollen gegenüber anderen Testverfahren abbilden können (Koychev et al., 2012).

Demgegenüber zeigten Miller und Kollegen, dass es nur eine eingeschränkte Korrelation zwischen den Ergebnissen im n-back-Test sowohl in der Kategorie „korrekte Antworten“ als auch „Reaktionszeit“ verglichen mit anderen neurokognitiven Testverfahren gibt. Sie wiesen somit auf eine eventuell eingeschränkte Validität des n-back-Testes und dessen Ergebnisse hin (Miller et al., 2009). Dies wird darüber hinaus von mehreren vergleichenden Studien zwischen den Ergebnissen des n-back-Testes und anderen Arbeitsgedächtnistests untermauert (Roberts und Gibson, 2002; Oberauer, 2005; Kane et al., 2007). Als ursächlich hierfür lässt sich diskutieren, dass der n-back-Test womöglich abweichende Unterkategorien des Arbeitsgedächtnisses verglichen mit anderen neurokognitiven Tests abbildet. Jedoch gelingt es mittels des n-back-Testes, insbesondere in wissenschaftlichen Untersuchungen, valide interindividuelle Unterschiede insbesondere bei höheren n-back-Loads nachzuweisen (Jaeggi et al., 2010).

### **5.1.2 Diskussion der Studienstichprobe**

Auf Grund der erheblich differenten Allelausprägungen an polymorphen Loci bei Menschen unterschiedlicher Ethnizität, wie es zwei zu Beginn des 21. Jahrhunderts durchgeführte Studien zeigten (Ohtsuki et al., 2001; Williams et al., 2002), ist im Rahmen molekulargenetischer Studien auf eine möglichst homogene Ethnizität der Studienteilnehmer zu achten. Um eine Aussage über auch kleine Effekte der Polymorphismen zuverlässig treffen zu können und um darüber hinaus die statistische Aussagekraft valide zu halten, muss eine möglichst große Studienstichprobe vorliegen (Colhoun et al., 2003). Zur Eliminierung etwaiger Störgrößen sollte

eine Korrektur nach Alter, Geschlecht und Bildung, insbesondere unter Beachtung der Auswirkung dieser Variablen auf die Arbeitsgedächtnisleistungen erfolgen. Explizit bei einem Durchschnittsalter des Kontrollkollektivs unterhalb des Erstmanifestationsalters der Schizophrenie ist hierauf acht zu geben, um etwaige spätere Manifestationen bei bis dato gesunden Kontrollen zu berücksichtigen (Häfner und an-der-Heiden, 1999). Die Patienten wiesen ein durchschnittliches Alter von 38,37 Jahren und die Kontrollen von 50,69 Jahren auf. Somit lagen beide Kollektive über dem Prädilektionsalter, welches zur Reduktion des Risikos von falsch-negativen Ergebnissen bei den Kontrollen führte. Jedoch blieb das Risiko der Spätmanifestation bestehen. Im Rahmen jeglicher wissenschaftlicher Studien stellen die Gütekriterien Objektivität, Reliabilität und Validität einen Eckfeiler der Studienqualität dar. Durch das Diagnosesystem DSM-IV bestand die Möglichkeit eine hohe Objektivität sowie Reliabilität im Rahmen der Diagnosestellung zu gewährleisten. Jedoch unterliegt die Diagnose Schizophrenie zu einem gewissen Grad der subjektiven Einschätzung des Diagnostikers. Durch Verwendung des SKIDs sowie durch Einbezug von Arztbriefen wurde versucht ein möglichst hohes Maß an Objektivität zu gewährleisten. Darüber hinaus wurde durch die PANSS versucht die Diagnosestellung der Schizophrenie weiter zu objektivieren. Dennoch dürfen die Unschärfen bei der Beurteilung einzelner Kriterien innerhalb des SKIDs sowie der PANSS durch den jeweiligen Untersucher sowie der subjektive Charakter der Arztbriefe nicht außer Acht gelassen werden.

### **5.1.3 Diskussion der Ergebnisse**

In der dieser Arbeit zu Grunde liegenden n-back-Testung zeigten sich für Träger des Referenzallels des Polymorphismus rs2514218 signifikant schlechtere Leistungen im Arbeitsgedächtnis. Der SNP rs2514218 liegt 47 Kilobasenpaare in 3'-Richtung vom DRD2 Gen entfernt auf Chromosom 11 q22-23 (Voisey et al., 2012), welches für den Dopamin-Rezeptor D2 aus der Dopamin-Subfamilie D2 kodiert. Diese G-Protein-gekoppelten Rezeptoren, welche in den Isoformen D2-Long postsynaptisch und D2-Kurz hauptsächlich präsynaptisch existieren (Usiello et al., 2000), stellen die Schlüsselemente des dopaminergen Systems dar, dessen Dysregulation als einer der Pathomechanismen der Schizophrenie angenommen wird (Murray et al., 2008; Liu et al., 2014; Davis et al., 2014). DRD2 findet sich neben seiner Expression im limbischen System, wo es stark den dopaminergen Signalweg beeinflusst (Liu et al., 2014), insbesondere im präfrontalen Cortex und dem Striatum (Di Giorgio et al., 2014). Initial konnten multiple Studien die Suszeptibilität des DRD2 Gens für die Schizophrenie nachweisen (Cho et al., 2012; Liu et al., 2013; Ripke et al., 2014). So zeigten Liu und Kollegen in einer Meta-Analyse aus dem Jahre 2014 eine Assoziation des Polymorphismus C957T mit dem Erkrankungsrisiko

für Schizophrenie auf (Liu et al., 2014). Dies reiht sich in die positive Assoziation der Polymorphismen rs1799732 (141C Ins/Del) und rs1801028 (Ser311Cys), welche bereits früher mit Schizophrenie assoziiert wurden ein (Glatt und Jonsson, 2006; Lafuente et al., 2008; Yao et al., 2015). Im Jahre 2003 konnte gezeigt werden, dass Polymorphismen innerhalb des Gens die Rezeptorsynthese signifikant beeinträchtigen (Duan et al., 2003). Die D2-Rezeptoren stellen das primäre und effektivste Ziel der pharmakologischen antipsychotischen Therapie dar (Lafuente et al., 2008; Moriguchi et al., 2013). Es konnte durch Zahari und Kollegen gezeigt werden, dass schizophrene Patienten mit der Allel-Variante Cys311 stärkere Schizophrenie assoziierte Symptome gegenüber Nichtträgern aufwiesen (Zahari et al., 2011). Darüber hinaus konnten bei gesunden Kontrollen epigenetische Variationen im Rahmen einer vermehrten DNA-Methylierung des DRD2 Gens im Vergleich zu monozygoten Zwillingen von an Schizophrenie erkrankten Patienten nachgewiesen werden (Naqvi et al., 2018). Somit zeigt die Literaturrecherche eine starke und konsistente Assoziation des DRD2 Gens zur Schizophrenie, nicht zuletzt basierend auf den Ergebnissen von Ripke und Kollegen (Ripke et al., 2014). Im Jahre 2012 gelang Tritsch und Sabatini der Nachweis, dass Dopamin die Signalübertragung in präfrontalen Neuronen während Arbeitsgedächtnisleistungen moduliert (Tritsch und Sabatini, 2012). Der im Intron 6 gelegene Polymorphismus rs1076560 konnte durch Zhang und Kollegen mit der Beeinflussung des striato-thalamo-präfrontalen Signalwegs während Arbeitsgedächtnisleistungen nicht nur bei schizophrenen Patienten sondern auch gesunden Kontrollen assoziiert werden (Zhang et al., 2007; Bertolino et al., 2009). Bertolino und Kollegen konnten darüber hinaus eine verminderte striatale D2-Signalübertragung und eine erhöhte präfrontale Aktivität während des 2-back-Testes nachweisen (Bertolino et al., 2010). Giorgio und Kollegen konnten in einer Studie aus dem Jahre 2014 zeigen, dass der DRD2 Gen Polymorphismus rs1076560 in Verbindung mit einem weiteren, den Acetylcholin-Signalweg beeinflussenden Polymorphismus, ebenfalls mit dem n-back-Test assoziiert ist (Di Giorgio et al., 2014). Dies reiht sich in die Ergebnisse von Markett und Kollegen aus dem Jahre 2010 ein, welche ähnliche Resultate für die DRD2 Gen Polymorphismen rs1800497, rs6277 und rs2283265 aufzeigen konnten (Markett et al., 2010). Dem gegenüber stellte sich der Polymorphismus rs2514218 in der hier vorliegenden Testung im 3-back-Test mit einer negativen Beeinflussung der Testergebnisse dar. Das signifikant langsamere Abschneiden der Referenzallelträger in der Kategorie „Reaktionszeit“ traf sowohl auf das gesamte Studienkollektiv als auch auf die Patienten zu. Es konnten hingegen keine negativen Abweichungen in den Testergebnissen innerhalb der Kontrollen gefunden werden. Auch konnte für Träger des Referenzallels eine signifikant verminderte Anzahl an korrekten Antworten im gesamten Studienkollektiv sowie ein Trend zu verminderten korrekten

Antworten für Patienten und Kontrollen ermittelt werden. Dies bettet sich in die verlängerte Reaktionszeit der Referenzallelträger ein. Bemerkenswert ist, dass im Rahmen der Ergebnisse von Ripke und Kollegen ein selteneres Auftreten des Referenzallels bei schizophrenen Patienten registriert werden konnte (Ripke et al., 2014). Dies lässt weitere neurokognitive Testungen in Zukunft notwendig werden. Jedoch zeigt sich der Polymorphismus rs2514218, welcher in starken Linkage Disequilibrium (LD) zu mehreren SNPs im Intron-Bereich des DRD2 Gen steht, ebenfalls in die für dieses Gen nachgewiesene Beeinflussung des Arbeitsgedächtnisses involviert. Eine epigenetische Dimension der Involvierung dieses Polymorphismus könnte eine mögliche Erklärung für die Beeinflussung dieses Rezeptorgens sein, welche die striato-thalamo-präfrontale Signalübertragung modifiziert (Zhang et al., 2007; Bertolino et al., 2009). Somit könnte dieser SNP ein weiterer wichtiger Baustein in der Erklärung dieses komplexen Systems in der Pathophysiologie der verminderten Arbeitsgedächtnisleistungen sowie der Schizophrenie und deren etwaige gemeinsame genetische Basis sein. Dies unterstützen die Resultate von Blasi und Kollegen aus dem Jahre 2015, welche sowohl eine Modulation der physiologischen präfrontalen Effizienz während der Arbeitsgedächtnisleistungen als auch eine Modulation des Ansprechens auf eine antipsychotische pharmakologische Therapie bei DRD2-Varianten-Trägern nachweisen konnten (Blasi et al., 2015).

Es konnte für Träger des Referenzallels des Polymorphismus rs6550435, welcher in 5'-Richtung in 4 Kilobasenpaaren Entfernung zum TRANK1 Gen liegt, ein Trend zu vermehrten korrekten Antworten in der 0-back-Testung innerhalb des gesamten Studienkollektivs und dem Patientenkollektiv, sowie eine signifikant langsamere Reaktionszeit im gesamten Studienkollektiv in der 2-back-Testung nachgewiesen werden. Im Rahmen der Literaturrecherche zeigten sich keine wissenschaftlichen Artikel, die sich mit Arbeitsgedächtnisleistungen als Endophänotyp der Schizophrenie mit diesem Polymorphismus und diesem Gen auseinandersetzten. Des Weiteren zeigte sich auch keine wissenschaftliche Arbeit zum allgemeineren Thema Kognition, welche in Verbindung mit diesem Polymorphismus und diesem Gen stand. Im Jahre 1998 konnte das TRANK1 Gen als Gehirn spezifisches Antigen nachgewiesen werden (Moore et al., 1998). Darüber hinaus gelang im Jahre 2013 von Chen und Kollegen im Rahmen einer GWAS und von Mühleisen und Kollegen im Jahre 2014 in einer weiteren GWAS die Assoziation dieses Gens zur Bipolaren Störung (Chen et al., 2013; Mühleisen et al., 2014). Die Ergebnisse der Endophänotypen-Studie zeigen eine protektive Wirkung des Polymorphismus in Bezug auf die 0-back-Testung in der Kategorie „korrekte Antworten“. Dies lässt sich als erhöhte Aufmerksamkeit werten, da die 0-back-Testung eine Aufmerksamkeitsüberprüfung darstellt. Im weiteren Verlauf lässt sich die

langsamere Reaktionszeit in der 2-back-Testung bei normgerechten korrekten Antworten als eine Einschränkung der Referenzallelträger werten. Hier scheinen die Referenzallelträger eine verlängerte Verarbeitungszeit zu benötigen, schaffen jedoch dadurch im Gegensatz zu Trägern des Polymorphismus rs2514218, ein normgerechtes Abschneiden in der Kategorie „korrekte Antworten“. Bemerkenswert ist ebenfalls, dass in der 3-back-Testung keine Unterschiede zwischen Trägern und nicht Trägern festzustellen waren. Im Rahmen der Ergebnisse von Ripke und Kollegen zeigte sich ein selteneres Vorkommen des Referenzallels bei schizophrenen Patienten (Ripke et al., 2014). In der Zusammenschau kann somit eine protektive Wirkung bei initial verbesserten Testergebnissen und im weiteren normgerechten korrekten Antworten unter verlangsamter Reaktionszeit sowie einem selteneren Vorkommen des Referenzallels bei schizophrenen Patienten diskutiert werden.

Es konnte für Träger des Referenzallels des Polymorphismus rs77149735, welcher im SDCCAG8 Gen liegt, signifikant schnellere Ergebnisse in der Kategorie „Reaktionszeit“ in der 0-back und 3-back-Testung in dem Kontrollkollektiv sowie im gesamten Studienkollektiv in der 0-back-Testung nachgewiesen werden. Darüber hinaus zeigte sich ein Trend zu einem schnelleren Ergebnis in der Kategorie „Reaktionszeit“ in der 3-back-Testung im gesamten Studienkollektiv. Das SDCCAG8 Gen wurde im Jahre 2013 von Hamshere und Kollegen zum ersten Mal im Rahmen einer GWAS mit Schizophrenie assoziiert (Hamshere et al., 2013). Im Vorfeld war das Gen im Rahmen der Gruppe der Nephronophthisis und des Bardet-Biedl-Syndroms (Otto et al., 2010; Billingsley et al., 2011) in den Fokus medizinischer Forschungen gerückt. SDCCAG8 ist als Zentrosom-assoziiertes Protein in den Ablauf der Interphase und Mitose involviert (Insolera et al., 2014). Ebenfalls gelang es Insolera und Kollegen 2014 nachzuweisen, dass das SDCCAG8 Gen im Wesentlichen an der kortikalen Entwicklung und der radialen neuronalen Migration beteiligt ist (Insolera et al., 2014). Im Rahmen der Literaturrecherche zeigten sich keine Vorstudien zum Zusammenhang zwischen dem SDCCAG8 Gen oder dem SNP rs77149735 und den Leistungen im Arbeitsgedächtnis. Es gelang in der Endophänotypen-Studie signifikant schnellere Ergebnisse innerhalb des Kontrollkollektivs und des gesamten Studienkollektivs für Referenzallelträger nachzuweisen. Ebenfalls zeigten die Ergebnisse von Ripke und Kollegen ein häufigeres Auftreten des Referenzallels bei schizophrenen Patienten (Ripke et al., 2014). Somit lässt sich unter Zusammenschau der Ergebnisse zeigen, dass ein häufigeres Vorkommen des Referenzallels bei Patienten keine Auswirkung auf die Leistungen im Arbeitsgedächtnis hat. Des Weiteren zeigt sich jedoch eine Verbesserung der Leistungen insbesondere innerhalb des Kontrollkollektiv für Träger des Referenzallels. Auf Grund der noch nicht abschließend geklärten Bedeutung und Pathomechanismen des SDCCAG8 Gens in Bezug auf kortikale und

neuronale Entwicklungen sowie den Einfluss auf die Schizophrenie sollten diesbezüglich weitere Studien angestrebt werden.

Es zeigte sich für Träger des Referenzallels des Polymorphismus rs55661361 im Rahmen der hier vorliegenden Endophänotypen-Studie signifikant verminderte „korrekte Antworten“ in der 1-back-Testung innerhalb des gesamten Studienkollektivs als auch ein Trend zu verminderten korrekten Antworten innerhalb des Kontrollkollektivs. Ripke und Kollegen wiesen in ihrer Arbeit ein vermindertes Auftreten des Referenzallels des signifikant assoziierten Polymorphismus bei schizophrenen Patienten nach (Ripke et al., 2014). Der SNP rs55661361 liegt im NRGN Gen und steht somit in Verbindung mit der Glutamat-Hypothese. Glutamat Konzentrationen und glutamaterge Signalübertragungen im Gehirn stellen einen zentralen Pathogenitätsfaktor dar und sind daher Therapieziel von Neuroleptika im Rahmen der medikamentösen Therapie der Schizophrenie (Tamminga, 2006; Harrison et al., 2008). Es konnten 2003 Varianten im glutamatergen System mit Schizophrenie assoziiert werden und es gelang darüber hinaus im gleichen Zuge die Assoziation zu kognitiven Leistungsminderungen (Fujii et al., 2003; Egan et al., 2004; Bishop et al., 2005). Das vom NRGN Gen kodierte Protein Neurogranin stellt ein spezifisches neuronales postsynaptisches Calmodulin bindendes Substrat der Proteinkinase C dar (Ran et al., 2003) und kann durch einen Glutamat vermittelten Calciumeinstrom oxidiert werden (Li et al., 1999) und die Signaltransduktion modifizieren, welches schlussendlich eine Schlüsselrolle in der Neuroplastizität im Rahmen von Lern- und Gedächtnisprozessen zur Konsequenz hat (Pak et al., 2000; Huang et al., 2004). Neurogranin ließ sich im cerebralen Cortex, der Amygdala und dem Hippocampus sowie darüber hinaus im Striatum nachweisen (Represa et al., 1990). Es zeigte sich in post mortem Gehirnen von an Schizophrenie erkrankten Patienten ein verminderter Nachweis von NRGN im präfrontalen Cortex (Broadbelt et al., 2006). Als eine der ersten mit Schizophrenie assoziierten Region, im Rahmen von GWAS (Stefansson et al., 2009), unterlag das NRGN Gen multiplen Untersuchungen. So konnte jedoch weder von Li und Kollegen noch von Shen und Kollegen eine Assoziation von mit dem NRGN Gen assoziierten SNPs zur Schizophrenie in einem Han-Chinesischen Kollektiv nachgewiesen werden (Li et al., 2010; Shen et al., 2012). Auch zeigten Bergen und Kollegen in einem schwedischen Studienkollektiv keine Assoziation des NRGN Gens (Bergen et al., 2012). Dem entgegen zeigten Ruano und Kollegen im Jahre 2008 eine Assoziation des Gens zur Schizophrenie in einer portugiesischen männlichen Subpopulation ihres Studienkollektivs (Ruano et al., 2008), sowie auch Ohi und Kollegen im Jahre 2012 eine Assoziation nachweisen konnten (Ohi et al., 2012). Dies konnte durch die GWAS im Jahre 2014 von Ripke und Kollegen komplementiert werden (Ripke et al., 2014). Die Beobachtung, dass

das NRG1 Gen die synaptische Anordnung beeinflussen kann, legt nahe, dass jegliche Mutation innerhalb dieses Gens die Möglichkeit der Interferenz mit wichtigen neuronalen Funktionen besitzt (Pak et al., 2000; Huang et al., 2004). Somit sollte trotz der unterschiedlichen Studienlage im Rahmen der Literaturrecherche und dem in dieser Arbeit selteneren Auftreten des Referenzallels bei Patienten, was auf eine etwaige protektive Wirkung des Polymorphismus schließen lassen könnte, dieses Gen, nicht zu Letzt auf Grund seiner Interaktionen im Rahmen der Glutamat abhängigen Signalübertragung, als Suszeptibilitätsgen für die Schizophrenie gelten. Darüber hinaus wurde das NRG1 Gen mit der durch Leistungen des Arbeitsgedächtnis induzierten neuralen Aktivität in gesunden Kontrollen assoziiert (Rose et al., 2012; Krug et al., 2013). Es zeigten sich in post mortem Gehirnen von schizophrenen Patienten verminderte immunhistochemische Signale in mit dem Arbeitsgedächtnis assoziierten Arealen, des dorsolateralen präfrontalen Cortex (Broadbelt et al., 2006). Dysfunktionen in diesem Gehirnareal während der Durchführung von Aufgaben des Arbeitsgedächtnisses ist ein gut bekannter Phänotyp der Schizophrenie (Hall und Smoller, 2010). Walton und Kollegen konnten in einer Studie von 2013 vermehrte neuronale Aktivitäten während Arbeitsgedächtnistestungen im linken dorsolateralen präfrontalen Cortex bei Trägern des Polymorphismus rs12541 nachweisen (Walton et al., 2013). Walton und Kollegen zeigten, dass das NRG1 Gen eventuell Signalwege modifiziert, die Einflüsse auf Areale haben, welche in die Arbeitsgedächtnisleistungen involviert sind (Walton et al., 2013). Sie diskutieren, dass indirekt über NMDA-Rezeptor vermittelte Signalwege Einfluss auf das Arbeitsgedächtnis entstehen kann (Lisman et al., 1998; Wang, 1999). Die Literatur wies bis dato keinen Artikel zum Einfluss des Polymorphismus rs55661361 des NRG1 Gens auf Testresultate des n-back-Testes auf. Die Ergebnisse der hier vorliegenden n-back-Testung stellen sich innerhalb des gesamten Studienkollektivs für Träger des Referenzallels des Polymorphismus rs55661361 mit signifikant verminderten korrekten Antworten in der 1-back-Testung bei normgerechter Reaktionszeit dar. Gleichzeitig ließ sich innerhalb des Kontrollkollektiv ein Trend zu verminderten korrekten Antworten in der 1-back-Testung registrieren. Diesem Befund entgegen zeigten Krug und Kollegen im Jahre 2013 im Rahmen einer magnetresonanztomographisch gestützten neurokognitiven Untersuchung vermehrt bessere Antworten bei T-Allel-Trägern des im NRG1 Gen gelegenen SNPs rs12807809 (Krug et al., 2013). Auf Grund der Tatsache, dass es zu verminderten korrekten Antworten bei Trägern des Referenzallels innerhalb des gesamten Studienkollektivs und einem Trend zu verminderten korrekten Antworten innerhalb der Kontrollen sowie jedoch zu einem seltenerem Auftreten des Referenzallels des SNPs bei schizophrenen Patienten kommt, lässt sich eine eindeutige Zuordnung des Referenzallels des SNPs rs55661361 nicht postulieren. Im Rahmen der

Literaturrecherche zeigte sich eine Unschärfe der aktuellen Wissenslage über die genetische Rolle des NRG1 Gens im Rahmen des Einflusses auf das Arbeitsgedächtnis. Im Wesentlichen beruhen die Annahmen der Auswirkung des Gens auf post mortem Beobachtungen von verminderten Volumina in mit dem Arbeitsgedächtnis assoziierten Arealen. Sowie Aktivitätsuntersuchungen dieser Areale während der Durchführung von Arbeitsgedächtnisleistungen.

Es gelang für Träger des Referenzallels des Polymorphismus rs4298967 im Rahmen der hier vorliegenden Endophänotypen-Studie signifikant schlechtere Ergebnisse in der Kategorie „Reaktionszeit“ in der 3-back-Testung innerhalb des Patientenkollektivs sowie signifikant bessere Ergebnisse in der Kategorie „korrekte Antworten“ innerhalb des Kontrollkollektivs nachzuweisen. Der Polymorphismus rs4298967 liegt im CACNA1C Gen, das für eine  $\alpha$ -1 Untereinheit eines spannungsabhängigen Calcium-Kanals V1.2 kodiert, welcher durch eine vorübergehende Erhöhung der Membranpermeabilität für Calcium-Ionen und somit einer einhergehenden Zellmembrandepolarisation eine wesentliche Rolle in der neuronalen Plastizität, der dendritischen Entwicklung, der Gentranskription sowie in Gedächtnis und Lernprozessen spielt (Woodside et al., 2004; Moosmang, 2005; White et al., 2008; Shibasaki et al., 2010). Dedic und Kollegen wiesen nach, dass insbesondere eine Expression in glutamatergen Neuronen im präfrontalen Cortex, der Amygdala sowie dem Hippocampus zu registrieren ist. Im Weiteren konnten sie an Knock-out Mäusen korrelierende Hinweise auf ein gesteigertes Risiko psychopathologische Erkrankungen zu entwickeln nachweisen (Dedic et al., 2017). Fatima und Kollegen konnten im Jahre 2017 eine signifikante Assoziation des SNPs rs4765905, welcher im CACNA1C Gen liegt, mit Schizophrenie in einem pakistanischen Studienkollektiv nachweisen (Fatima et al., 2017). Dies reiht sich ein in die Befunde von Ripke und Kollegen aus dem Jahre 2011 sowie bezüglich des SNPs rs4298967 aus dem Jahre 2014 (Ripke et al., 2011; Ripke et al., 2014). Darüber hinaus gelang der Nachweis der Assoziation des SNPs rs1006737, welcher im CACNA1C Gen liegt mit Schizophrenie (Ripke et al., 2011; Hamshere et al., 2013). Alle 3 SNPs liegen in einem Linkage Disequilibrium zueinander. Im Jahre 2011 gelang es Zhang und Kollegen den SNP rs1006737 signifikant mit schlechteren Ergebnissen in der 1-back-Testung bei schizophrenen Patienten sowie bei gesunden Kontrollen zu assoziieren (Zhang et al., 2011). Dies sich angliedernd konnte Cosgrove und Kollegen im Jahre 2017 ebenfalls eine Assoziation zu schlechteren Arbeitsgedächtnisleistungen in Bezug auf den ebenfalls im CACNA1C Gen gelegenen SNP rs2007044 nachweisen. Darüber hinaus gelang es ihnen eine verminderte funktionelle Verbindung zwischen dem dorsolateralen präfrontalen Cortex und dem rechten oberen occipitalen Gyrus im Rahmen einer

magnetresonanztomographisch gestützten Arbeitsgedächtnisleistungsuntersuchung für den gleichen SNP nachzuweisen (Cosgrove et al., 2017). Kobayashi und Kollegen wiesen 2007 darauf hin, dass unter Umständen in Bezug auf den spannungsabhängigen Calciumkanal V1.2 Teildefekte der Untereinheit zu pathologisch relevanten Funktionsdefiziten führen könnten und so die Beeinflussung des gesamten Endproduktes durch defekte in Untereinheiten verursacht werden könnten (Kobayashi et al., 2007). Im Rahmen dieser Arbeit gelang ebenfalls und sich der Vorbefunde angliedernd der Nachweis von signifikant schlechteren Ergebnissen in der 3-back-Testung in der Kategorie „Reaktionszeit“ innerhalb des Patientenkollektivs. Somit erscheint der SNP rs4298967 welcher im starken Linkage Disequilibrium mit dem SNP rs1006737 und im CACNA1C Gen liegt, als vielversprechendes Ziel für weitere Untersuchungen bezüglich der Beeinflussung von Arbeitsgedächtnisleistungen und der Pathogenese der Schizophrenie unter Betrachtung des spannungsabhängigen Calciumkanals und dessen Einfluss auf die neuronale Plastizität, Gedächtnis- und Lernprozesse. Im Rahmen der Ergebnisse von Ripke und Kollegen aus dem Jahre 2014 zeigte sich ein häufigeres Auftreten des Referenzallels bei schizophrenen Patienten (Ripke et al., 2014). Somit lässt sich das Referenzallel in der Zusammenschau als Risikoallel bezüglich der Schizophrenie und verminderten Leistungen im Arbeitsgedächtnis postulieren. Dem entgegen zeigt sich im Kontrollkollektiv in der 0-back-Testung eine erhöhte Rate an korrekten Antworten. Dies differente Ergebnis innerhalb der unterschiedlichen Kollektive macht weitere Arbeitsgedächtnistestungen mit größeren neurokognitiven Testbatterien notwendig.

## **5.2 Synopse der Diskussion**

Im Rahmen dieser Arbeit zeigten sich für Träger des Referenzallels des SNPs rs2514218 schlechtere Leistungen in der neurokognitiven Testung und somit ein mögliches Risikoprofil des Referenzallels für den Endophänotypen Arbeitsgedächtnisleistungen. Entgegengesetzt wiesen Ripke und Kollegen eine protektive Wirkung des Referenzallels für schizophrene Patienten auf.

Für Träger des Referenzallels des SNPs rs55661361 ließen sich schlechtere Leistungen in der neurokognitiven Testung nachweisen und somit ein Risikoprofil des Referenzallels für den Endophänotypen Arbeitsgedächtnisleistungen. Entgegengesetzt wiesen Ripke und Kollegen eine protektive Wirkung des Referenzallels für schizophrene Patienten auf.

Es zeigten sich für Träger des Referenzallels des SNPs rs77149735 bessere Leistungen in der neurokognitiven Testung und somit eine mögliche protektive Wirkung des Referenzallels für

den Endophänotypen Arbeitsgedächtnisleistungen. Entgegengesetzt wiesen Ripke und Kollegen ein Risikoprofil des Referenzallels für schizophrene Patienten auf.

Für Träger des Referenzallels des SNPs rs6550435 zeigte sich ein indifferentes Bild im Rahmen der neurokognitiven Testung in Bezug auf die Wirkung des Referenzallels auf den Endophänotypen Arbeitsgedächtnisleistungen. Ripke und Kollegen zeigten eine protektive Wirkung des Referenzallels für schizophrene Patienten.

Im Rahmen dieser Arbeit konnte für Referenzallelträger des SNPs rs4298967 in der neurokognitiven Testung ein indifferentes Bild in Bezug auf die Wirkung des Referenzallels auf den Endophänotypen Arbeitsgedächtnisleistungen nachgewiesen werden. Ripke und Kollegen zeigten ein Risikoprofil des Referenzallels für schizophrene Patienten auf.

### **5.3 Ausblick**

Die Schizophrenie stellt eine Erkrankung mit multifaktorieller Genese dar. Im Jahre 2014 konnten Ripke und Kollegen 128 SNPs in 108 unabhängigen Gen-Loci mit der Schizophrenie assoziieren (Ripke et al., 2014). Die Ergebnisse der Forschung aus letzter Zeit lassen vermuten, dass es multiple Polymorphismen und multiple Gene gibt, die jeweils mit einem nur sehr geringen Anteil zur Ätiopathogenese der Schizophrenie beitragen. Des Weiteren weisen die multiplen Gene unterschiedlichste Proteinprodukte auf und sind in sehr differenten Zellfunktionen und Signalkaskaden involviert. Um eine kausale Beziehung zwischen SNP und Krankheitsphänotyp herstellen zu können, werden weitere Studien mit möglichst großen Studienstichproben sowie homogener Zusammensetzung der Studienteilnehmer benötigt.

Die Assoziation einzelner Endophänotypen wie den Arbeitsgedächtnisleistungen, als krankheitsspezifische Marker für die Schizophrenie, stellt eine vielversprechende Möglichkeit dar, um die komplexe Krankheitsphänotypie der Schizophrenie vereinfacht zu erfassen. Defizite in diesen Bereichen sind gleichzeitig Prädiktoren für das klinische Outcome (Green et al., 2000; Hofer et al., 2005; Milev et al., 2005) sowie das Ansprechen der Patienten auf Therapien (Burton, 2005).

Es gelang im Rahmen dieser Arbeit eine Assoziation des Polymorphismus rs2514218, welcher in der Nähe des DRD2 Gens liegt, mit signifikant schlechteren Ergebnissen in den Arbeitsgedächtnisleistungen nachzuweisen. Dies reiht sich in bereits vorbeschriebene Ergebnisse mehrerer Studien zum DRD2 Gen ein (Zhang et al., 2007; Bertolino et al., 2009; Markett et al., 2010; Blasi et al., 2015). Es zeigte sich in der Zusammenschau mit den Ergebnissen von Ripke und Kollegen aus dem Jahre 2014 keine eindeutige Assoziation mit der

gleichen Aussagerichtung des Referenzallels (Ripke et al., 2014). Um das Arbeitsgedächtnis als sicheren Endophänotypen weiter zu validieren und ihn der Diagnostik zugänglich zu machen werden weitere Studien benötigt. Insbesondere stellt die Forschung zur Klärung der kausalen Zusammenhänge einzelner SNPs und den Leistungen im Arbeitsgedächtnis eine Aufgabe für die Zukunft dar.

Darüber hinaus zeigte sich im Rahmen der vorliegenden Arbeit eine signifikante Assoziation des Polymorphismus rs77149735, welcher im SDCCAG8 Gen liegt, zu besseren Arbeitsgedächtnisleistungen in der 3-back-Testung. Im Rahmen der Literaturrecherche zeigten sich keine vorbeschriebenen wissenschaftlichen Arbeiten, welche sich mit der Assoziation des SDCCAG8 Gens und Arbeitsgedächtnisleistungen auseinandergesetzt haben. In den Ergebnissen der Arbeit von Ripke und Kollegen konnte ein häufigeres Vorkommen des Referenzallels bei schizophrenen Patienten nachgewiesen werden (Ripke et al., 2014). Die erste Assoziation des SDCCAG8 Gens mit der Schizophrenie erfolgte 2013 von Hamshere und Kollegen im Rahmen einer GWAS (Hamshere et al., 2013). Insbesondere auf Grund seiner Involvierung in die kortikale und neuronale Entwicklung (Insolera et al., 2014) sind dringend weitere Studien zum Einfluss des SNPs und des SDCCAG8 Gens auf den Endophänotypen Arbeitsgedächtnisleistungen sowie die Schizophrenie notwendig.

Es gelang des Weiteren im Rahmen dieser Arbeit eine signifikante Assoziation des Polymorphismus rs55661361, welcher sich im NRG1 Gen befindet, zu schlechteren Arbeitsgedächtnisleistungen in der 1-back-Testung nachzuweisen. Während vorherige Studien bereits Assoziationen dieses Gens zur Schizophrenie nachweisen konnten (Ruano et al., 2008; Stefansson et al., 2009; Ohi et al., 2012; Ripke et al., 2014), bestehen noch keine kausalen Erklärungsansätze zum Zusammenhang dieses Gens zu den Arbeitsgedächtnisleistungen. Ripke und Kollegen wiesen ein selteneres Auftreten des Referenzallels bei schizophrenen Patienten nach (Ripke et al., 2014). Somit stellt dieses Gen und der hier nachgewiesene Polymorphismus ein vielversprechendes Ziel für weitere Studien zur Untersuchung der Zusammenhänge der Schizophrenie und der Arbeitsgedächtnisleistungen als krankheitsspezifischer Endophänotyp dar. Dies dient der Möglichkeit der kausalen Erklärung der Entstehung der Krankheitsphänotypen. Unter der bestätigten Annahme, dass Endophänotypen bereits vor der Krankheitsmanifestation nachweisbar sind (Erlenmeyer-Kimling et al., 2000), bietet es darüber hinaus die Möglichkeit Endophänotypentestungen als etwaige zukünftige klinische Diagnoseinstrumente zugänglich zu machen.

## 6 Zusammenfassung

Neuste GWAS konnten für die Schizophrenie insgesamt 128 SNPs in 108 unabhängigen Loci mit der Schizophrenie assoziieren (Ripke et al., 2014), wobei jedoch die kausale Pathogenese vom Genotyp bis hin zum Phänotyp bislang noch ungeklärt bleibt. Eine der wesentlichen pathognomonischen neurokognitiven Merkmale, mit robuster Korrelation zur Schizophrenie, stellen Defizite in den Arbeitsgedächtnisleistungen dar (Mahurin et al., 1998; Silver und Feldman, 2005; Green, 2006).

Im Rahmen dieser Arbeit wurden 37 Polymorphismen basierend auf den temporären Ergebnissen der GWAS von Ripke und Kollegen (Ripke et al., 2014) in einer Endophänotypen-Studie an 334 Patienten und 524 Kontrollen auf eine Assoziation zu Leistungen im Arbeitsgedächtnis untersucht.

Es gelang insgesamt 8 der 37 getesteten Polymorphismen in mindestens jeweils einer Testkategorie signifikant mit den Leistungen des Arbeitsgedächtnisses zu assoziieren. Im Rahmen der 3-back-Testung gelang es zum ersten Mal, den Polymorphismus rs2514218 (3'-Richtung des DRD2 Gens) in beiden Testkategorien mit signifikant schlechteren und langsameren Arbeitsgedächtnisleistungen zu assoziieren. Gestützt wird dies durch die Literaturlage und weiteren in Bezug zu dem DRD2 Gen stehenden SNPs (Zhang et al., 2007; Tritsch und Sabatini, 2012; Blasi et al., 2015).

Des Weiteren gelang zum ersten Mal eine Assoziation des Polymorphismus rs77149735 (innerhalb des SDCCAG8 Gens) mit signifikant schnelleren Arbeitsgedächtnisleistungen in der 0-back und 3-back-Testung. Dieses erst kürzlich mit Schizophrenie assoziierte und noch nicht auf Assoziationen zu dem Endophänotyp Arbeitsgedächtnisleistung untersuchte Gen bietet insbesondere auf Grund seiner Involvierung in neuronale und kortikale Entwicklungsprozesse ein interessantes Loci für weitere zukünftige Forschungen (Hamshere et al., 2013; Insolera et al., 2014).

Zur weiteren Klärung der Einflüsse von genetischen Alterationen auf diese Gene und die Zusammenhänge zu kognitiven Leistungen sowie zur weiteren Erforschung der genetischen Ätiologie der Schizophrenie und der Assoziation zwischen Genotyp und Endophänotyp werden weitere Studien erforderlich sein.

## 7 Literaturverzeichnis

**Agerbo E, Sullivan PF, Vilhjálmsón BJ, Pedersen CB, Mors O, Børghlum AD, Hougaard DM, Hollegaard MV, Meier S, Mattheisen M, Ripke S, Wray NR, Mortensen PB (2015)** Polygenic Risk Score, Parental Socioeconomic Status, Family History of Psychiatric Disorders, and the Risk for Schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 72 7:635.

**Albus M, Hubmann W, Scherer J, Dreikorn B, Hecht S, Sobizack N, Mohr F (2002)** A prospective 2-year follow-up study of neurocognitive functioning in patients with first-episode schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 252 6:262–267.

**Ando J, Ono Y, Wright M (2001)** Genetic structure of spatial and verbal working memory. *Behav Genet.* 31 6:615–624.

**Arolt V, Ohrmann P, Rothermundt M: Schizophrenie und verwandte Störungen — Neurobiologie.** In: Förstl H, Hautzinger M und Roth G (Hrsg.): *Neurobiologie psychischer Störungen.* Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg, 2006, S. 345–386.

**Baddeley AD (2000)** The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends Cogn Sci* 4 11:417–423.

**Baddeley AD (2001)** Is working memory still working? *Am Psychol* 56 11:851–864.

**Baddeley AD (2003)** Working memory: looking back and looking forward. *Nat Rev Neurosci* 4 10:829–839.

**Barch DM, Carter CS, Braver TS, Sabb FW, MacDonald A, Noll DC, Cohen JD (2001)** Selective Deficits in Prefrontal Cortex Function in Medication-Naive Patients With Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 58 3:280.

**Baudier J, Deloulme JC, van Dorsselaer A, Black D, Matthes HW (1991)** Purification and characterization of a brain-specific protein kinase C substrate, neurogranin (p17). Identification of a consensus amino acid sequence between neurogranin and neuromodulin (GAP43) that corresponds to the protein kinase C phosphorylation site and the calmodulin-binding domain. *J Biol Chem* 266 1:229–237.

**Bergen SE, O'Dushlaine CT, Ripke S, Lee PH, Ruderfer DM, Akterin S, Moran JL, Chambert KD, Handsaker RE, Backlund L, Ösby U, McCarroll S, Landen M, Scolnick EM, Magnusson PKE, Lichtenstein P, Hultman CM, Purcell SM, Sklar P, Sullivan PF (2012)** Genome-wide association study in a Swedish population yields support for greater CNV and MHC involvement in schizophrenia compared with bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 17 9:880–886.

**Bertolino A, Fazio L, Caforio G, Blasi G, Rampino A, Romano R, Di Giorgio A, Taurisano P, Papp A, Pinsonneault J, Wang D, Nardini M, Popolizio T, Sadee W (2009)** Functional variants of the

dopamine receptor D2 gene modulate prefronto-striatal phenotypes in schizophrenia. *Brain* 132 2:417–425.

**Bertolino A**, Taurisano P, Pisciotta NM, Blasi G, Fazio L, Romano R, Gelao B, Lo Bianco L, Lozupone M, Di Giorgio A, Caforio G, Sambataro F, Niccoli-Asabella A, Papp A, Ursini G, Sinibaldi L, Popolizio T, Sadee W, Rubini G (2010) Genetically determined measures of striatal D2 signaling predict prefrontal activity during working memory performance. *PloS one* 5 2:e9348.

**Bilder RM**, Goldman RS, Robinson D, Reiter G, Bell L, Bates JA, Pappadopulos E, Willson DF, Alvir JM, Woerner MG, Geisler S, Kane JM, Lieberman JA (2000) Neuropsychology of first-episode schizophrenia: initial characterization and clinical correlates. *Am J Psychiatry* 157 4:549–559.

**Billingsley G**, Vincent A, Deveault C, Héon E (2011) Mutational Analysis of SDCCAG8 in Bardet-Biedl Syndrome Patients with Renal Involvement and Absent Polydactyly. *Ophthalmic Genetics* 33 3:150–154.

**Bishop JR**, Ellingrod VL, Moline J, Miller D (2005) Association between the polymorphic GRM3 gene and negative symptom improvement during olanzapine treatment. *Schizophr Res* 77 2-3:253–260.

**Bishop JR**, Miller DD, Ellingrod VL, Holman T (2011) Association between type-three metabotropic glutamate receptor gene (GRM3) variants and symptom presentation in treatment refractory schizophrenia. *Hum Psychopharmacol* 26 1:28–34.

**Blasi G**, Selvaggi P, Fazio L, Antonucci LA, Taurisano P, Masellis R, Romano R, Mancini M, Zhang F, Caforio G, Popolizio T, Apud J, Weinberger DR, Bertolino A (2015) Variation in Dopamine D2 and Serotonin 5-HT2A Receptor Genes is Associated with Working Memory Processing and Response to Treatment with Antipsychotics. *Neuropsychopharmacology* 40 7:1600–1608.

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

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

**Bove EA** (2008) Cognitive performance and basic symptoms in first-degree relatives of schizophrenic patients. *Compr Psychiatry* 49 4:321–329.

**Braff DL**, Freedman R, Schork NJ, Gottesman II (2007) Deconstructing schizophrenia: an overview of the use of endophenotypes in order to understand a complex disorder. *Schizophr Bull* 33 1:21–32.

- Braver** TS, Cohen JD, Nystrom LE, Jonides J, Smith EE, Noll DC (1997) A parametric study of prefrontal cortex involvement in human working memory. *Neuroimage* 5 1:49–62.
- Broadbelt** K, Ramprasad A, Jones LB (2006) Evidence of altered neurogranin immunoreactivity in areas 9 and 32 of schizophrenic prefrontal cortex. *Schizophr Res* 87 1-3:6–14.
- Burton** SC (2005) Strategies for improving adherence to second-generation antipsychotics in patients with schizophrenia by increasing ease of use. *J Psychiatr Pract* 11 6:369–378.
- Byrne** M, Agerbo E, Bennedsen B, Eaton WW, Mortensen PB (2007) Obstetric conditions and risk of first admission with schizophrenia: a Danish national register based study. *Schizophr Res* 97 1-3:51–59.
- Callicott** JH, Bertolino A, Mattay VS, Langheim FJP, Duyn J, Coppola R, Goldberg TE, Weinberger DR (2000) Physiological Dysfunction of the Dorsolateral Prefrontal Cortex in Schizophrenia Revisited. *Cereb. Cortex* 10 11:1078–1092.
- Callicott** JH, Egan MF, Mattay VS, Bertolino A, Bone AD, Verchinski B, Weinberger DR (2003) Abnormal fMRI response of the dorsolateral prefrontal cortex in cognitively intact siblings of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 160 4:709–719.
- Callicott** JH, Mattay VS, Bertolino A, Finn K, Coppola R, Frank JA, Goldberg TE, Weinberger DR (1999) Physiological characteristics of capacity constraints in working memory as revealed by functional MRI. *Cereb Cortex* 9 1:20–26.
- Cardno** AG, Gottesman II (2000) Twin studies of schizophrenia: from bow-and-arrow concordances to star wars Mx and functional genomics. *Am J Med Genet* 97 1:12–17.
- Cardno** AG, Marshall EJ, Coid B, Macdonald AM, Ribchester TR, Davies NJ, Venturi P, Jones LA, Lewis SW, Sham PC, Gottesman II, Farmer AE, McGuffin P, Reveley AM, Murray RM (1999) Heritability estimates for psychotic disorders: the Maudsley twin psychosis series. *Arch Gen Psychiatry* 56 2:162–168.
- Cardon** LR, Palmer LJ (2003) Population stratification and spurious allelic association. *Lancet* 361 9357:598–604.
- Carter** C, Robertson L, Nordahl T, Chaderjian M, Kraft L, O'Shara-Celaya L (1996) Spatial working memory deficits and their relationship to negative symptoms in unmedicated schizophrenia patients. *Biol. Psychiatry* 40 9:930–932.
- Carter** CS, Perlstein W, Ganguli R, Brar J, Mintun M, Cohen JD (1998) Functional hypofrontality and working memory dysfunction in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 155 9:1285–1287.

**Chen** DT, Jiang X, Akula N, Shugart YY, Wendland JR, Steele CJM, Kassem L, Park J, Chatterjee N, Jamain S, Cheng A, Leboyer M, Muglia P, Schulze TG, Cichon S, Nöthen MM, Rietschel M, McMahon FJ, Farmer A, McGuffin P, Craig I, Lewis C, Hosang G, Cohen-Woods S, Vincent JB, Kennedy JL, Strauss J (2013) Genome-wide association study meta-analysis of European and Asian-ancestry samples identifies three novel loci associated with bipolar disorder. *Mol. Psychiatry* 18 2:195–205.

**Cheniaux** E, Landeira-Fernandez J, Versiani M (2009) The diagnoses of schizophrenia, schizoaffective disorder, bipolar disorder and unipolar depression: interrater reliability and congruence between DSM-IV and ICD-10. *Psychopathology* 42 5:293–298.

**Cho** AR, Lee SM, Kang WS, Kim SK, Chung J (2012) Assessment between Dopamine Receptor D2 (DRD2) Polymorphisms and Schizophrenia in Korean Population. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 10 2:88–93.

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

**Collins** PY, Patel V, Joestl SS, March D, Insel TR, Daar AS, Anderson W, Dhansay MA, Phillips A, Shurin S, Walport M, Ewart W, Savill J, Bordin IA, Costello EJ, Durkin M, Fairburn C, Glass RI, Hall W, Huang Y, Hyman SE, Jamison K, Kaaya S, Kapur S, Kleinman A, Ogunniyi A, Otero-Ojeda A, Poo M, Ravindranath V, Sahakian BJ, Saxena S, Singer PA, Stein DJ (2011) Grand challenges in global mental health. *Nature* 475 7354:27–30.

**Comer** RJ: *Klinische Psychologie*. 2. dt. Aufl. (Spektrum Lehrbuch). Spektrum, Akad. Verl. Heidelberg, 2001.

**Conklin** HM, Curtis CE, Calkins ME, Iacono WG (2005) Working memory functioning in schizophrenia patients and their first-degree relatives: cognitive functioning shedding light on etiology. *Neuropsychologia* 43 6:930–942.

**Cosgrove** D, Mothersill O, Kendall K, Konte B, Harold D, Giegling I, Hartmann A, Richards A, Mantripragada K, Owen MJ, O'Donovan MC, Gill M, Rujescu D, Walters J, Corvin A, Morris DW, Donohoe G (2017) Cognitive Characterization of Schizophrenia Risk Variants Involved in Synaptic Transmission: Evidence of CACNA1C's Role in Working Memory. *Neuropsychopharmacology* 42 13:2612–2622.

**Crow** TJ (2007) How and why genetic linkage has not solved the problem of psychosis: review and hypothesis. *Am J Psychiatry* 164 1:13–21.

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

**Davis J, Moylan S, Harvey BH, Maes M, Berk M (2014)** Neuroprogression in schizophrenia: Pathways underpinning clinical staging and therapeutic corollaries. *Aust N Z J Psychiatry* 48 6:512–529.

**Dedic N, Pöhlmann ML, Richter JS, Mehta D, Czamara D, Metzger MW, Dine J, Bedenk BT, Hartmann J, Wagner KV, Jurik A, Almlı LM, Lori A, Moosmang S, Hofmann F, Wotjak CT, Rammes G, Eder M, Chen A, Ressler KJ, Wurst W, Schmidt MV, Binder EB, Deussing JM (2017)** Cross-disorder risk gene CACNA1C differentially modulates susceptibility to psychiatric disorders during development and adulthood. *Mol Psychiatry* 15:1.

**D'Esposito M, Postle B:** The organization of working memory function in The organization of working memory function in lateral prefrontal cortex: evidence from event-related functional MRI. In: Stuss D und Knight R (Hrsg.): *Principles of Frontal Lobe Function*. Oxford University Press, New York, 2002, S. 167–187.

**D'Esposito M, Postle BR (2015)** The Cognitive Neuroscience of Working Memory. *Annu. Rev. Psychol.* 66 1:115–142.

**Di Giorgio A, Smith RM, Fazio L, D'Ambrosio E, Gelao B, Tomasicchio A, Selvaggi P, Taurisano P, Quarto T, Masellis R, Rampino A, Caforio G, Popolizio T, Blasi G, Sadee W, Bertolino A (2014)** DRD2/CHRNA5 interaction on prefrontal biology and physiology during working memory. *PLoS one* 9 5:e95997.

**Dilling H, Freyberger HJ:** Taschenführer zur ICD-10-Klassifikation psychischer Störungen. Mit Glossar und diagnostischen Kriterien ICD-10, DCR-10 und Referenztabellen ICD-10 v.s. DSM-IV-TR. 5., überarb. Aufl. unter Berücksichtigung der German Modification (GM) der ICD-10. Huber, Bern, 2010.

**Du Bois T, Huang X (2007)** Early brain development disruption from NMDA receptor hypofunction: relevance to schizophrenia. *Brain Res Rev* 53 2:260–270.

**Duan J, Wainwright MS, Comeron JM, Saitou N, Sanders AR, Gelernter J, Gejman PV (2003)** Synonymous mutations in the human dopamine receptor D2 (DRD2) affect mRNA stability and synthesis of the receptor. *Hum Mol Genet* 12 3:205–216.

**Earls HA, Curran T, Mittal V (2016)** A Meta-analytic Review of Auditory Event-Related Potential Components as Endophenotypes for Schizophrenia: Perspectives From First-Degree Relatives. *Schizophr Bull*:sbw047.

**Ebert D, Loew T:** *Psychiatrie systematisch*. 8. Aufl. (Klinische Lehrbuchreihe). Uni-Med-Verlag, Bremen, 2011.

**Egan MF, Goldberg TE, Kolachana BS, Callicott JH, Mazzanti CM, Straub RE, Goldman D, Weinberger DR (2001)** Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98 12:6917–6922.

**Egan MF, Straub RE, Goldberg TE, Yakub I, Callicott JH, Hariri AR, Mattay VS, Bertolino A, Hyde TM, Shannon-Weickert C, Akil M, Crook J, Vakkalanka RK, Balkissoon R, Gibbs RA, Kleinman JE, Weinberger DR (2004)** Variation in GRM3 affects cognition, prefrontal glutamate, and risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101 34:12604–12609.

**Erlenmeyer-Kimling L, Rock D, Roberts SA, Janal M, Kestenbaum C, Cornblatt B, Adamo UH, Gottesman II (2000)** Attention, memory, and motor skills as childhood predictors of schizophrenia-related psychoses: the New York High-Risk Project. *Am J Psychiatry* 157 9:1416–1422.

**Farooq S, Large M, Niessen O, Waheed W (2009)** The relationship between the duration of untreated psychosis and outcome in low-and-middle income countries: a systematic review and meta analysis. *Schizophr Res* 109 1-3:15–23.

**Fatima A, Farooq M, Abdullah U, Tariq M, Mustafa T, Iqbal M, Tommerup N, Mahmood Baig S (2017)** Genome-Wide Supported Risk Variants in MIR137, CACNA1C, CSMD1, DRD2, and GRM3 Contribute to Schizophrenia Susceptibility in Pakistani Population. *Psychiatry Investig* 14 5:687.

**Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975)** "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 12 3:189–198.

**Fujii Y, Shibata H, Kikuta R, Makino C, Tani A, Hirata N, Shibata A, Ninomiya H, Tashiro N, Fukumaki Y (2003)** Positive associations of polymorphisms in the metabotropic glutamate receptor type 3 gene (GRM3) with schizophrenia. *Psychiatr Genet* 13 2:71–76.

**Genetics Home Reference (06.02.2018)** Help Me Understand Genetics Genomic Research. Online verfügbar unter <https://ghr.nlm.nih.gov/>, zuletzt geprüft am 06.02.2018.

**Glahn DC, Almasy L, Blangero J, Burk GM, Estrada J, Peralta JM, Meyenberg N, Castro MP, Barrett J, Nicolini H, Raventos H, Escamilla MA (2007)** Adjudicating neurocognitive endophenotypes for schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 144B 2:242–249.

**Glantz LA, Gilmore JH, Lieberman JA, Jarskog LF (2006)** Apoptotic mechanisms and the synaptic pathology of schizophrenia. *Schizophr Res* 81 1:47–63.

**Glatt SJ, Jonsson EG (2006)** The Cys allele of the DRD2 Ser311Cys polymorphism has a dominant effect on risk for schizophrenia: evidence from fixed- and random-effects meta-analyses. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 141B 2:149–154.

**Goldberg** TE, Egan MF, Gscheidle T, Coppola R, Weickert T, Kolachana BS, Goldman D, Weinberger DR (2003) Executive subprocesses in working memory: relationship to catechol-O-methyltransferase Val158Met genotype and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 60 9:889–896.

**Gottesman** II, Gould TD (2003) The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry* 160 4:636–645.

**Gragnoli** C, Reeves GM, Reazer J, Postolache TT (2016) Dopamine–prolactin pathway potentially contributes to the schizophrenia and type 2 diabetes comorbidity. *Transl Psychiatry* 6 4:e785.

**Green** MF (2006) Cognitive impairment and functional outcome in schizophrenia and bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 67 Suppl 9:3-8; discussion 36-42.

**Green** MF, Kern RS, Braff DL, Mintz J (2000) Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the "right stuff"? *Schizophr Bull* 26 1:119–136.

**Guillin** O, Abi-Dargham A, Laruelle M: Neurobiology of Dopamine in Schizophrenia. In: *International Review of Neurobiology : Integrating the Neurobiology of Schizophrenia, Volume 78*. Academic Press, 2007, S. 1–39. Online verfügbar unter <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0074774206780011>, zuletzt geprüft am 15.02.2018.

**Gur** RE, Calkins ME, Gur RC, Horan WP, Nuechterlein KH, Seidman LJ, Stone WS (2007) The Consortium on the Genetics of Schizophrenia: neurocognitive endophenotypes. *Schizophr Bull* 33 1:49–68.

**Häfner** H, an-der-Heiden W (1999) The course of schizophrenia in the light of modern follow-up studies: the ABC and WHO studies. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 249 Suppl 4:14–26.

**Hall** M, Smoller JW (2010) A new role for endophenotypes in the GWAS era: functional characterization of risk variants. *Harv Rev Psychiatry* 18 1:67–74.

**Hamshere** ML, Walters JTR, Smith R, Richards AL, Green E, Grozeva D, Jones I, Forty L, Jones L, Gordon-Smith K, Riley B, O'Neill FA, O'Neill T, Kendler KS, Sklar P, Purcell S, Kranz J, Morris D, Gill M, Holmans P, Craddock N, Corvin A, Owen MJ, O'Donovan MC (2013) Genome-wide significant associations in schizophrenia to ITIH3/4, CACNA1C and SDCCAG8, and extensive replication of associations reported by the Schizophrenia PGC. *Mol. Psychiatry* 18 6:708–712.

**Harrison** G, Hopper K, Craig T, Laska E, Siegel C, Wanderling J, Dube KC, Ganey K, Giel R, an der Heiden W, Holmberg SK, Janca A, Lee PW, Leon CA, Malhotra S, Marsella AJ, Nakane Y, Sartorius N, Shen Y, Skoda C, Thara R, Tsirkin SJ, Varma VK, Walsh D, Wiersma D (2001) Recovery from psychotic illness: a 15- and 25-year international follow-up study. *Br J Psychiatry* 178:506–517.

- Harrison** PJ, Lyon L, Sartorius LJ, Burnet PWJ, Lane TA (2008) The group II metabotropic glutamate receptor 3 (mGluR3, mGlu3, GRM3): expression, function and involvement in schizophrenia. *J. Psychopharmacol. (Oxford)* 22 3:308–322.
- Hautzinger** M, Thies E: *Klinische Psychologie: Psychische Störungen kompakt. Mit Online-Materialien ; Workbook.* 1. Aufl. Beltz. Weinheim, 2009.
- Heaton** RK, Gladsjo JA, Palmer BW, Kuck J, Marcotte TD, Jeste DV (2001) Stability and Course of Neuropsychological Deficits in Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 58 1:24.
- Heydebrand** G (2006) Cognitive deficits in the families of patients with schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry* 19 3:277–281.
- Hofer** A, Baumgartner S, Bodner T, Edlinger M, Hummer M, Kemmler G, Rettenbacher MA, Fleischhacker WW (2005) Patient outcomes in schizophrenia II: the impact of cognition. *Eur Psychiatry* 20 5-6:395–402.
- Hoff** AL, Svetina C, Shields G, Stewart J, Delisi LE (2005) Ten year longitudinal study of neuropsychological functioning subsequent to a first episode of schizophrenia. *Schizophr Res* 78 1:27–34.
- Hor** K, Taylor M (2010) Suicide and schizophrenia: a systematic review of rates and risk factors. *J. Psychopharmacol. (Oxford)* 24 4 Suppl:81–90.
- Huang** K, Huang FL, Jager T, Li J, Reymann KG, Balschun D (2004) Neurogranin/RC3 enhances long-term potentiation and learning by promoting calcium-mediated signaling. *J Neurosci* 24 47:10660–10669.
- Huber** G: *Psychiatrie. Lehrbuch für Studium und Weiterbildung ; mit 44 Tabellen.* 7., vollst. überarb. und aktualisierte Aufl. Schattauer. Stuttgart, 2005.
- Insolera** R, Shao W, Airik R, Hildebrandt F, Shi S (2014) SDCCAG8 Regulates Pericentriolar Material Recruitment and Neuronal Migration in the Developing Cortex. *Neuron* 83 4:805–822.
- Jablensky** A (2006) Subtyping schizophrenia: implications for genetic research. *Mol Psychiatry* 11 9:815–836.
- Jacobi** W, Winkler H (1927) Encephalographische Studien an chronisch Schizophrenen. *Archiv f. Psychiatrie* 81 1:299–332.
- Jaeggi** SM, Buschkuhl M, Perrig WJ, Meier B (2010) The concurrent validity of the N -back task as a working memory measure. *Memory* 18 4:394–412.

- Jurinke C, Oeth P, van den Boom D (2004)** MALDI-TOF mass spectrometry: a versatile tool for high-performance DNA analysis. *Mol Biotechnol* 26 2:147–164.
- Kallman FJ (1946)** The genetic theory of schizophrenia; an analysis of 691 schizophrenic twin index families. *Am J Psychiatry* 103 3:309–322.
- Kane MJ, Conway ARA, Miura TK, Colflesh GJH (2007)** Working memory, attention control, and the n-back task: A question of construct validity. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition* 33 3:615–622.
- Karas M, Hillenkamp F (1988)** Laser desorption ionization of proteins with molecular masses exceeding 10,000 daltons. *Anal Chem* 60 20:2299–2301.
- Kauppi K, Westlye LT, Tesli M, Bettella F, Brandt CL, Mattingsdal M, Ueland T, Espeseth T, Agartz I, Melle I, Djurovic S, Andreassen OA (2015)** Polygenic Risk for Schizophrenia Associated With Working Memory-related Prefrontal Brain Activation in Patients With Schizophrenia and Healthy Controls. *Schizophrenia bulletin* 41 3:736–743.
- Kay SR, Fiszbein A, Opler LA (1987)** The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia. *Schizophr Bull* 13 2:261–276.
- Kendler KS, Gardner CO (1997)** The risk for psychiatric disorders in relatives of schizophrenic and control probands: a comparison of three independent studies. *Psychol Med* 27 2:411–419.
- Kendler KS, Gruenberg AM, Kinney DK (1994)** Independent diagnoses of adoptees and relatives as defined by DSM-III in the provincial and national samples of the Danish Adoption Study of Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 51 6:456–468.
- Keshavan MS, Tandon R, Boutros NN, Nasrallah HA (2008)** Schizophrenia, “just the facts”: What we know in 2008: Part 3: Neurobiology. *Schizophr. Res.* 106 2–3:89–107.
- Kety SS, Wender PH, Jacobsen B, Ingraham LJ, Jansson L, Faber B, Kinney DK (1994)** Mental illness in the biological and adoptive relatives of schizophrenic adoptees. Replication of the Copenhagen Study in the rest of Denmark. *Arch Gen Psychiatry* 51 6:442–455.
- Kirchner W (1958)** Age differences in short-term retention of rapidly changing information. *J Exp Psychol* 55 4:352–358.
- Kobayashi T, Yamada Y, Fukao M, Tsutsuura M, Tohse N (2007)** Regulation of Cav1.2 current: interaction with intracellular molecules. *J Pharmacol Sci* 103 4:347–353.
- Koike S, Takizawa R, Nishimura Y, Kinou M, Kawasaki S, Kasai K (2013)** Reduced but broader prefrontal activity in patients with schizophrenia during n-back working memory tasks: A multi-channel near-infrared spectroscopy study. *Journal of Psychiatric Research* 47 9:1240–1246.

**Konradi C, Heckers S (2003)** Molecular aspects of glutamate dysregulation: implications for schizophrenia and its treatment. *Pharmacol Ther* 97 2:153–179.

**Koychev I, El-Deredy W, Haenschel C, Deakin JFW (2010)** Visual information processing deficits as biomarkers of vulnerability to schizophrenia: an event-related potential study in schizotypy. *Neuropsychologia* 48 7:2205–2214.

**Koychev I, McMullen K, Lees J, Dadhiwala R, Grayson L, Perry C, Schmechtig A, Walters J, Craig KJ, Dawson GR, Dourish CT, Ettinger U, Wilkinson L, Williams S, Deakin JFW, Barkus E (2012)** A validation of cognitive biomarkers for the early identification of cognitive enhancing agents in schizotypy: a three-center double-blind placebo-controlled study. *Eur Neuropsychopharmacol* 22 7:469–481.

**Krabbendam L, Arts B, van Os J, Aleman A (2005)** Cognitive functioning in patients with schizophrenia and bipolar disorder: a quantitative review. *Schizophr Res* 80 2-3:137–149.

**Kraepelin E:** *Psychiatrie : ein Lehrbuch für Studi[e]rende und Aerzte*. Fünfte, vollständig umgearbeitete Auflage. Verlag von Johann Ambrosius Barth. Leipzig, 1896.

**Krieger S, Lis S, Janik H, Cetin T, Gallhofer B, Meyer-Lindenberg A (2005)** Executive function and cognitive subprocesses in first-episode, drug-naive schizophrenia: an analysis of N-back performance. *Am J Psychiatry* 162 6:1206–1208.

**Kristian Hill S, Buchholz A, Amsbaugh H, Reilly JL, Rubin LH, Gold JM, Keefe RS, Pearlson GD, Keshavan MS, Tamminga CA, Sweeney JA (2015)** Working memory impairment in probands with schizoaffective disorder and first degree relatives of schizophrenia probands extend beyond deficits predicted by generalized neuropsychological impairment. *Schizophrenia Research* 166 1-3:310–315.

**Krug A, Krach S, Jansen A, Nieratschker V, Witt SH, Shah NJ, Nöthen MM, Rietschel M, Kircher T (2013)** The effect of neurogranin on neural correlates of episodic memory encoding and retrieval. *Schizophr Bull* 39 1:141–150.

**Krystal JH, Karper LP, Seibyl JP, Freeman GK, Delaney R, Bremner JD, Heninger GR, Bowers MB, Jr., Charney DS (1994)** Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans. Psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. *Arch Gen Psychiatry* 51 3:199–214.

**Lafuente A, Bernardo M, Mas S, Crescenti A, Aparici M, Gassó P, Goti J, Sanchez V, Catalan R, Carne X (2008)** -141C Ins/Del polymorphism of the dopamine D2 receptor gene is associated with schizophrenia in a Spanish population. *Psychiatr. Genet.* 18 3:122–127.

- Lawrie SM, Abukmeil SS (1998)** Brain abnormality in schizophrenia. A systematic and quantitative review of volumetric magnetic resonance imaging studies. *Br J Psychiatry* 172:110–120.
- Lee J, Park S (2005)** Working memory impairments in schizophrenia: a meta-analysis. *J Abnorm Psychol* 114 4:599–611.
- Leucht S, Fritze J, lanczik MH, Vauth R, Olbrich HM:** Schizophrenie und andere psychotische Störungen. In: Berger M (Hg.): *Psychische Erkrankungen. Klinik und Therapie*. 3., vollst. neu bearb. und erw. Aufl. mit Online-Zugang. Urban & Fischer; Elsevier, Munich, Jena, 2008, S. 411–490.
- Lewis CM, Levinson DF, Wise LH, Delisi LE, Straub RE, Hovatta I, Williams NM, Schwab SG, Pulver AE, Faraone SV, Brzustowicz LM, Kaufmann CA, Garver DL, Gurling HMD, Lindholm E, Coon H, Moises HW, Byerley W, Shaw SH, Mesen A, Sherrington R, O'Neill FA, Walsh D, Kendler KS, Ekelund J, Paunio T, Lonqvist J, Peltonen L, O'Donovan MC, Owen MJ, Wildenauer DB, Maier W, Nestadt G, Blouin J, Antonarakis SE, Mowry BJ, Silverman JM, Crowe RR, Cloninger CR, Tsuang MT, Malaspina D, Harkavy-Friedman JM, Svrakic DM, Bassett AS, Holcomb J, Kalsi G, McQuillin A, Brynjolfson J, Sigmundsson T, Petursson H, Jazin E, Zoega T, Helgason T (2003)** Genome scan meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder, part II: Schizophrenia. *Am J Hum Genet* 73 1:34–48.
- Lewis MS (1989)** Age Incidence and Schizophrenia: Part I. The Season of Birth Controversy. *Schizophr Bull* 15 1:59–73.
- Li J, Pak JH, Huang FL, Huang KP (1999)** N-methyl-D-aspartate induces neurogranin/RC3 oxidation in rat brain slices. *J Biol Chem* 274 3:1294–1300.
- Li T, Li Z, Chen P, Zhao Q, Wang T, Huang K, Li J, Li Y, Liu J, Zeng Z, Feng G, He L, Shi Y (2010)** Common variants in major histocompatibility complex region and TCF4 gene are significantly associated with schizophrenia in Han Chinese. *Biol. Psychiatry* 68 7:671–673.
- Lichtenstein P, Yip BH, Björk C, Pawitan Y, Cannon TD, Sullivan PF, Hultman CM (2009)** Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study. *Lancet* 373 9659:234–239.
- Lisman JE, Fellous JM, Wang XJ (1998)** A role for NMDA-receptor channels in working memory. *Nat Neurosci* 1 4:273–275.
- Liu L, Fan D, Ding N, Hu Y, Cai G, Wang L, Xin L, Xia Q, Li X, Xu S, Xu J, Yang X, Zou Y, Pan F (2014)** The relationship between DRD2 gene polymorphisms (C957T and C939T) and schizophrenia: a meta-analysis. *Neurosci. Lett.* 583:43–48.

- Liu L, Yuan G, Cheng Z, Zhang G, Liu X, Zhang H (2013)** Identification of the mRNA expression status of the dopamine D2 receptor and dopamine transporter in peripheral blood lymphocytes of schizophrenia patients. *PloS one* 8 9:e75259.
- MacDonald AW, Schulz SC (2009)** What we know: findings that every theory of schizophrenia should explain. *Schizophr Bull* 35 3:493–508.
- Mahurin RK, Velligan DI, Miller AL (1998)** Executive-frontal lobe cognitive dysfunction in schizophrenia: a symptom subtype analysis. *Psychiatry Res* 79 2:139–149.
- Maier W, Lichtermann D, Rietschel M, Held T, Falkai P, Wagner M, Schwab S (1999)** Genetics of schizophrenic disorders. New concepts and findings. *Nervenarzt* 70 11:955–969.
- Manoach DS (2003)** Prefrontal cortex dysfunction during working memory performance in schizophrenia: reconciling discrepant findings. *Schizophr Res* 60 2-3:285–298.
- Markett SA, Montag C, Reuter M (2010)** The association between dopamine DRD2 polymorphisms and working memory capacity is modulated by a functional polymorphism on the nicotinic receptor gene CHRNA4. *J Cogn Neurosci* 22 9:1944–1954.
- Markov V, Krug A, Krach S, Jansen A, Eggermann T, Zerres K, Stöcker T, Shah NJ, Nöthen MM, Treutlein J, Rietschel M, Kircher T (2009)** Impact of schizophrenia-risk gene dysbindin 1 on brain activation in bilateral middle frontal gyrus during a working memory task in healthy individuals. *Hum. Brain Mapp.* 95:266–275.
- Marneros A, Deister A, Rohde A (1991)** Affective, schizoaffective and schizophrenic psychoses. A comparative long-term study. *Monogr Gesamtgeb Psychiatr Psychiatry Ser* 65:1–454.
- Maurer K, Häfner H:** Epidemiologie positiver und negativer Symptome in der Schizophrenie. In: Häfner H (Hg.): *Was ist Schizophrenie?* Fischer, Stuttgart, 1995, S. 77–105.
- McCleery A, Ventura J, Kern R, Subotnik K, Gretchen-Doorly D, Green M, Helleman G, Nuechterlein K (2014)** Cognitive functioning in first-episode schizophrenia: MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB) Profile of Impairment. *Schizophrenia Research* 157 1-3:33–39.
- McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J (2008)** Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiologic reviews* 30:67–76.
- Meyer U, Yee BK, Feldon J (2007)** The neurodevelopmental impact of prenatal infections at different times of pregnancy: the earlier the worse? *Neuroscientist* 13 3:241–256.

**Milev P, Ho B, Arndt S, Andreasen NC (2005)** Predictive values of neurocognition and negative symptoms on functional outcome in schizophrenia: a longitudinal first-episode study with 7-year follow-up. *Am J Psychiatry* 162 3:495–506.

**Miller G (1956)** The magical number seven plus or minus two: some limits on our capacity for processing information. *Psychol Rev* 63 2:81–97.

**Miller K, Price C, Okun M, Montijo H, Bowers D (2009)** Is the N-Back Task a Valid Neuropsychological Measure for Assessing Working Memory? *Archives of Clinical Neuropsychology* 24 7:711–717.

**Möller H:** Schizophrenie. In: Möller H, Laux G, Deister A und Schulte-Körne G (Hrsg.): *Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie*. 5., vollst. überarb. und erw. Aufl. Thieme, Stuttgart, 2013, S. 154–181.

**Moore PM, Vo T, Carlock LR (1998)** Identification and cloning of a brain autoantigen in neuro-behavioral SLE. *J Neuroimmunol* 82 2:116–125.

**Moore TH, Zammit S, Lingford-Hughes A, Barnes TRE, Jones PB, Burke M, Lewis G (2007)** Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet* 370 9584:319–328.

**Moosmang S (2005)** Role of Hippocampal Cav1.2 Ca<sup>2+</sup> Channels in NMDA Receptor-Independent Synaptic Plasticity and Spatial Memory. *Journal of Neuroscience* 25 43:9883–9892.

**Moriguchi S, Bies RR, Remington G, Suzuki T, Mamo DC, Watanabe K, Mimura M, Pollock BG, Uchida H (2013)** Estimated dopamine D<sub>2</sub> receptor occupancy and remission in schizophrenia: analysis of the CATIE data. *J Clin Psychopharmacol* 33 5:682–685.

**Mühleisen TW, Leber M, Schulze TG, Strohmaier J, Degenhardt F, Treutlein J, Mattheisen M, Forstner AJ, Schumacher J, Breuer R, Meier S, Herms S, Hoffmann P, Lacour A, Witt SH, Reif A, Müller-Myhsok B, Lucae S, Maier W, Schwarz M, Vedder H, Kammerer-Ciernioch J, Pfennig A, Bauer M, Hautzinger M, Moebus S, Priebe L, Czerski PM, Hauser J, Lissowska J, Szeszenia-Dabrowska N, Brennan P, McKay JD, Wright A, Mitchell PB, Fullerton JM, Schofield PR, Montgomery GW, Medland SE, Gordon SD, Martin NG, Krasnow V, Chuchalin A, Babadjanova G, Pantelejeva G, Abramova LI, Tiganov AS, Polonikov A, Khusnutdinova E, Alda M, Grof P, Rouleau GA, Turecki G, Laprise C, Rivas F, Mayoral F, Kogevinas M, Grigoriou-Serbanescu M, Propping P, Becker T, Rietschel M, Nöthen MM, Cichon S (2014)** Genome-wide association study reveals two new risk loci for bipolar disorder. *Nat Commun* 5:3339.

**Murray RM, Lappin J, Di Forti M (2008)** Schizophrenia: from developmental deviance to dopamine dysregulation. *Eur Neuropsychopharmacol* 18 Suppl 3:S129-34.

**Naqvi HA, Huma S, Waseem H, Zaidi KA, Abidi SH (2018)** Association between a single nucleotide polymorphism in neuregulin-1 and schizophrenia in Pakistani patients. *JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association* 68 5:747–752.

**Ng M, Levinson DF, Faraone SV, Suarez BK, DeLisi LE, Arinami T, Riley B, Paunio T, Pulver AE, Irmansyah I, Holmans PA, Escamilla M, Wildenauer DB, Williams NM, Laurent C, Mowry BJ, Brzustowicz LM, Maziade M, Sklar P, Garver DL, Abecasis GR, Lerer B, Fallin MD, Gurling HMD, Gejman PV, Lindholm E, Moises HW, Byerley W, Wijsman EM, Forabosco P, Tsuang MT, Hwu H, Okazaki Y, Kendler KS, Wormley B, Fanous A, Walsh D, O'Neill FA, Peltonen L, Nestadt G, Lasseter VK, Liang KY, Papadimitriou GM, Dikeos DG, Schwab SG, Owen MJ, O'Donovan MC, Norton N, Hare E, Raventos H, Nicolini H, Albus M, Maier W, Nimgaonkar VL, Terenius L, Mallet J, Jay M, Godard S, Nertney D, Alexander M, Crowe RR, Silverman JM, Bassett AS, Roy M, Mérette C, Pato CN, Pato MT, Roos JL, Kohn Y, Amann-Zalcenstein D, Kalsi G, McQuillin A, Curtis D, Brynjolfson J, Sigmundsson T, Petursson H, Sanders AR, Duan J, Jazin E, Myles-Worsley M, Karayiorgou M, Lewis CM (2009)** Meta-analysis of 32 genome-wide linkage studies of schizophrenia. *Mol. Psychiatry* 14 8:774–785.

**Nuechterlein KH, Dawson ME (1984)** A heuristic vulnerability/stress model of schizophrenic episodes. *Schizophrenia bulletin* 10 2:300–312.

**Oberauer K (2005)** Binding and Inhibition in Working Memory: Individual and Age Differences in Short-Term Recognition. *Journal of Experimental Psychology: General* 134 3:368–387.

**O'Donovan MC, Craddock N, Norton N, Williams H, Peirce T, Moskva V, Nikolov I, Hamshere M, Carroll L, Georgieva L, Dwyer S, Holmans P, Marchini JL, Spencer CCA, Howie B, Leung H, Hartmann AM, Möller H, Morris DW, Shi Y, Feng G, Hoffmann P, Propping P, Vasilescu C, Maier W, Rietschel M, Zammit S, Schumacher J, Quinn EM, Schulze TG, Williams NM, Giegling I, Iwata N, Ikeda M, Darvasi A, Shifman S, He L, Duan J, Sanders AR, Levinson DF, Gejman PV, Cichon S, Nöthen MM, Gill M, Corvin A, Rujescu D, Kirov G, Owen MJ, Buccola NG, Mowry BJ, Freedman R, Amin F, Black DW, Silverman JM, Byerley WF, Cloninger CR (2008)** Identification of loci associated with schizophrenia by genome-wide association and follow-up. *Nat. Genet.* 40 9:1053–1055.

**Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Umeda-Yano S, Okada T, Kamino K, Morihara T, Iwase M, Kazui H, Numata S, Ikeda M, Ohnuma T, Iwata N, Ueno S, Ozaki N, Ohmori T, Arai H, Takeda M (2012)** Functional genetic variation at the NRG1 gene and schizophrenia: evidence from a gene-based case-control study and gene expression analysis. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 159B 4:405–413.

**Ohtsuki T, Sakurai K, Dou H, Toru M, Yamakawa-Kobayashi K, Arinami T (2001)** Mutation analysis of the NMDAR2B (GRIN2B) gene in schizophrenia. *Mol Psychiatry* 6 2:211–216.

**O'Leary** DS, Flaum M, Kesler ML, Flashman LA, Arndt S, Andreasen NC (2000) Cognitive correlates of the negative, disorganized, and psychotic symptom dimensions of schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 12 1:4–15.

**Otto** EA, Hurd TW, Airik R, Chaki M, Zhou W, Stoetzel C, Patil SB, Levy S, Ghosh AK, Murga-Zamalloa CA, van Reeuwijk J, Letteboer SJF, Sang L, Giles RH, Liu Q, Coene KLM, Estrada-Cuzcano A, Collin RWJ, McLaughlin HM, Held S, Kasanuki JM, Ramaswami G, Conte J, Lopez I, Washburn J, MacDonald J, Hu J, Yamashita Y, Maher ER, Guay-Woodford LM, Neumann HPH, Obermüller N, Koenekoop RK, Bergmann C, Bei X, Lewis RA, Katsanis N, Lopes V, Williams DS, Lyons RH, Dang CV, Brito DA, Dias MB, Zhang X, Cavalcoli JD, Nürnberg G, Nürnberg P, Pierce EA, Jackson PK, Antignac C, Saunier S, Roepman R, Dollfus H, Khanna H, Hildebrandt F (2010) Candidate exome capture identifies mutation of SDCCAG8 as the cause of a retinal-renal ciliopathy. *Nat Genet* 42 10:840–850.

**Owen** MJ (2000) Molecular genetic studies of schizophrenia. *Brain Res Brain Res Rev* 31 2-3:179–186.

**Owen** MJ, Sawa A, Mortensen PB (2016) Schizophrenia. *The Lancet* 388 10039:86–97.

**Owen** MJ, Williams HJ, O'Donovan MC (2009) Schizophrenia genetics: advancing on two fronts. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 19 3:266–270.

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

**Pak** JH, Huang FL, Li J, Balschun D, Reymann KG, Chiang C, Westphal H, Huang KP (2000) Involvement of neurogranin in the modulation of calcium/calmodulin-dependent protein kinase II, synaptic plasticity, and spatial learning: a study with knockout mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97 21:11232–11237.

**Penner** JD, Brown AS (2007) Prenatal infectious and nutritional factors and risk of adult schizophrenia. *Expert Rev Neurother* 7 7:797–805.

**Perlstein** WM, Carter CS, Noll DC, Cohen JD (2001) Relation of prefrontal cortex dysfunction to working memory and symptoms in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 158 7:1105–1113.

**Perlstein** WM, Dixit NK, Carter CS, Noll DC, Cohen JD (2003) Prefrontal cortex dysfunction mediates deficits in working memory and prepotent responding in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 53 1:25–38.

**Pirnia** T, Woods RP, Hamilton LS, Lyden H, Joshi SH, Asarnow RF, Nuechterlein KH, Narr KL (2015) Hippocampal dysfunction during declarative memory encoding in schizophrenia and effects of genetic liability. *Schizophrenia Research* 161 2-3:357–366.

**Psychiatric Genomics Consortium** Online verfügbar unter <http://www.med.unc.edu/pgc/files/resultfiles/scz2.snp.results.txt.gz%20%20>, zuletzt geprüft am 22.10.2015.

**Qiagen** (2005) Handbuch für QIAamp® DNA Mini Kits und QIAamp DNA Blood Mini Kits. Hilden.

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

**Quidé** Y, Morris RW, Shepherd AM, Rowland JE, Green MJ (2013) Task-related fronto-striatal functional connectivity during working memory performance in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 150 2-3:468–475.

**Raine** A (2006) Schizotypal personality: neurodevelopmental and psychosocial trajectories. *Annu Rev Clin Psychol* 2:291–326.

**Ran** X, Miao H, Sheu F, Yang D (2003) Structural and dynamic characterization of a neuron-specific protein kinase C substrate, neurogranin. *Biochemistry* 42 17:5143–5150.

**Represa** A, Deloulme JC, Sensenbrenner M, Ben-Ari Y, Baudier J (1990) Neurogranin: immunocytochemical localization of a brain-specific protein kinase C substrate. *J Neurosci* 10 12:3782–3792.

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

**Ripke** S, Neale BM, Corvin A, Walters JTR, Farh K, Holmans PA, Lee P, Bulik-Sullivan B, Collier DA, Huang H, Pers TH, Agartz I, Agerbo E, Albus M, Alexander M, Amin F, Bacanu SA, Begemann M, Belliveau Jr RA, Bene J, Bergen SE, Bevilacqua E, Bigdeli TB, Black DW, Bruggeman R, Buccola NG, Buckner RL, Byerley W, Cahn W, Cai G, Champion D, Cantor RM, Carr VJ, Carrera N, Catts SV, Chambert KD, Chan RCK, Chen RYL, Chen EYH, Cheng W, Cheung EFC, Ann Chong S, Robert Cloninger C, Cohen D, Cohen N, Cormican P, Craddock N, Crowley JJ, Curtis D, Davidson M, Davis KL, Degenhardt F, Del Favero J, Demontis D, Dikeos D, Dinan T, Djurovic S, Donohoe G, Drapeau E, Duan J, Dudbridge F, Durmishi N, Eichhammer P, Eriksson J, Escott-Price V, Essioux L, Fanous AH, Farrell MS, Frank J, Franke L, Freedman R, Freimer NB, Friedl M, Friedman JI, Fromer M, Genovese G, Georgieva L, Giegling I, Giusti-Rodríguez P, Godard S, Goldstein JI, Golimbet V, Gopal S, Gratten J, Haan L de, Hammer C, Hamshere ML, Hansen M, Hansen T, Haroutunian V, Hartmann AM, Henskens FA, Herms S, Hirschhorn JN, Hoffmann P, Hofman A, Hollegaard MV, Hougaard DM, Ikeda M, Joa I, Julià A, Kahn RS, Kalaydjieva L, Karachanak-Yankova S, Karjalainen J, Kavanagh D, Keller MC, Kennedy JL, Khrunin A, Kim Y, Klovins J, Knowles JA, Konte B, Kucinskas V, Ausrele Kucinskiene Z, Kuzelova-Ptackova H, Kähler AK, Laurent C, Lee Chee Keong J, Hong Lee S, Legge SE, Lerer B, Li M, Li T, Liang K, Lieberman J, Limborska S, Loughland CM, Lubinski J, Lönngqvist J, Macek Jr M,

Magnusson PKE, Maher BS, Maier W, Mallet J, Marsal S, Mattheisen M, Mattingsdal M, McCarley RW, McDonald C, McIntosh AM, Meier S, Meijer CJ, Melegh B, Melle I, Mesholam-Gately RI, Metspalu A, Michie PT, Milani L, Milanova V, Mokrab Y, Morris DW, Mors O, Murphy KC, Murray RM, Myin-Germeys I, Müller-Myhsok B, Nelis M, Nenadic I, Nertney DA, Nestadt G, Nicodemus KK, Nikitina-Zake L, Nisenbaum L, Nordin A, O'Callaghan E, O'Dushlaine C, O'Neill FA, Oh S, Olincy A, Olsen L, van Os J, Endophenotypes International Consortium P, Pantelis C, Papadimitriou GN, Papiol S, Parkhomenko E, Pato MT, Paunio T, Pejovic-Milovancevic M, Perkins DO, Pietiläinen O, Pimm J, Pocklington AJ, Powell J, Price A, Pulver AE, Purcell SM, Quedstedt D, Rasmussen HB, Reichenberg A, Reimers MA, Richards AL, Roffman JL, Roussos P, Ruderfer DM, Salomaa V, Sanders AR, Schall U, Schubert CR, Schulze TG, Schwab SG, Scolnick EM, Scott RJ, Seidman LJ, Shi J, Sigurdsson E, Silagadze T, Silverman JM, Sim K, Slominsky P, Smoller JW, So H, Spencer CCA, Stahl EA, Stefansson H, Steinberg S, Stogmann E, Straub RE, Strengman E, Strohmaier J, Scott Stroup T, Subramaniam M, Suvisaari J, Svrakic DM, Szatkiewicz JP, Söderman E, Thirumalai S, Toncheva D, Tosato S, Veijola J, Waddington J, Walsh D, Wang D, Wang Q, Webb BT, Weiser M, Wildenauer DB, Williams NM, Williams S, Witt SH, Wolen AR, Wong EHM, Wormley BK, Simon Xi H, Zai CC, Zheng X, Zimprich F, Wray NR, Stefansson K, Visscher PM, Trust Case-Control Consortium W, Adolfsson R, Andreassen OA, Blackwood D (2014) Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature* 511 7510:421–427.

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

- Ripke S, Sanders A, Kendler KS (2011)** Genome-wide association study identifies five new schizophrenia loci. *Nat. Genet.* 43 10:969–976.
- Roberts R, Gibson E (2002)** Individual differences in sentence memory. *Journal of psycholinguistic research* 31 6:573–598.
- Rose EJ, Morris DW, Fahey C, Robertson IH, Greene C, O'Doherty J, Newell FN, Garavan H, McGrath J, Bokde A, Tropea D, Gill M, Corvin AP, Donohoe G (2012)** The effect of the neurogranin schizophrenia risk variant rs12807809 on brain structure and function. *Twin Res Hum Genet* 15 3:296–303.
- Ross CA, Margolis RL, Reading SAJ, Pletnikov M, Coyle JT (2006)** Neurobiology of Schizophrenia. *Neuron* 52 1:139–153.
- Roth TL, Lubin FD, Sodhi M, Kleinman JE (2009)** Epigenetic mechanisms in schizophrenia. *Biochim. Biophys. Acta* 1790 9:869–877.
- Ruano D, Aulchenko YS, Macedo A, Soares MJ, Valente J, Azevedo MH, Hutz MH, Gama CS, Lobato MI, Belmonte-de-Abreu P, Goodman AB, Pato C, Heutink P, Palha JA (2008)** Association of the gene encoding neurogranin with schizophrenia in males. *J Psychiatr Res* 42 2:125–133.
- Saha S, Chant D, Welham J, McGrath J (2005)** A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS medicine* 2 5:e141.
- Schneider K (1957)** Primary & secondary symptoms in schizophrenia. *Fortschr Neurol Psychiatr* 25 9:487–490.
- Sequenom (2005)** MassARRAY® Assay Design 3.1 Software User's Guide. San Diego.
- Shen Y, Tsai H, Cheng M, Hsu S, Chen S, Chen C (2012)** Genetic and functional analysis of the gene encoding neurogranin in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 137 1-3:7–13.
- Shepherd AM, Matheson SL, Laurens KR, Carr VJ, Green MJ (2012)** Systematic meta-analysis of insula volume in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 72 9:775–784.
- Shepherd AM, Quide Y, Laurens KR, O'Reilly N, Rowland JE, Mitchell PB, Carr VJ, Green MJ (2015)** Shared intermediate phenotypes for schizophrenia and bipolar disorder: neuroanatomical features of subtypes distinguished by executive dysfunction. *J Psychiatry Neurosci* 40 1:58–68.
- Shi J, Gershon ES, Liu C (2008)** Genetic associations with schizophrenia: meta-analyses of 12 candidate genes. *Schizophr Res* 104 1-3:96–107.

- Shibasaki M, Kurokawa K, Ohkuma S (2010)** Upregulation of L-type Ca<sup>v</sup>1 channels in the development of psychological dependence. *Synapse* 64 6:440–444.
- Sideli L, Mule A, La Barbera D, Murray RM (2012)** Do child abuse and maltreatment increase risk of schizophrenia? *Psychiatry Investig* 9 2:87–99.
- Silver H, Feldman P (2005)** Evidence for sustained attention and working memory in schizophrenia sharing a common mechanism. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 17 3:391–398.
- Snitz BE, MacDonald AW, 3rd, Carter CS (2006)** Cognitive deficits in unaffected first-degree relatives of schizophrenia patients: a meta-analytic review of putative endophenotypes. *Schizophr Bull* 32 1:179–194.
- Stefansson H, Ophoff RA, Steinberg S, Andreassen OA, Cichon S, Rujescu D, Werge T, Pietilainen OPH, Mors O, Mortensen PB, Sigurdsson E, Gustafsson O, Nyegaard M, Tuulio-Henriksson A, Ingason A, Hansen T, Suvisaari J, Lonnqvist J, Paunio T, Borglum AD, Hartmann A, Fink-Jensen A, Nordentoft M, Hougaard D, Norgaard-Pedersen B, Bottcher Y, Olesen J, Breuer R, Moller H, Giegling I, Rasmussen HB, Timm S, Mattheisen M, Bitter I, Rethelyi JM, Magnusdottir BB, Sigmundsson T, Olason P, Masson G, Gulcher JR, Haraldsson M, Fossdal R, Thorgeirsson TE, Thorsteinsdottir U, Ruggieri M, Tosato S, Franke B, Strengman E, Kiemenev LA, Melle I, Djurovic S, Abramova L, Kaleda V, Sanjuan J, Frutos R de, Bramon E, Vassos E, Fraser G, Ettinger U, Picchioni M, Walker N, Touloupoulou T, Need AC, Ge D, Yoon JL, Shianna KV, Freimer NB, Cantor RM, Murray R, Kong A, Golimbet V, Carracedo A, Arango C, Costas J, Jonsson EG, Terenius L, Agartz I, Petursson H, Nothen MM, Rietschel M, Matthews PM, Muglia P, Peltonen L, St Clair D, Goldstein DB, Stefansson K, Collier DA (2009)** Common variants conferring risk of schizophrenia. *Nature* 460 7256:744–747.
- Sugranyes G, Kyriakopoulos M, Dima D, O'Muircheartaigh J, Corrigall R, Pendelbury G, Hayes D, Calhoun VD, Frangou S (2012)** Multimodal analyses identify linked functional and white matter abnormalities within the working memory network in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 138 2-3:136–142.
- Sullivan PF, Kendler KS, Neale MC (2003)** Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies. *Arch Gen Psychiatry* 60 12:1187–1192.
- Tamminga CA (2006)** The neurobiology of cognition in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 67 Suppl 9:9-13, 36-42.
- Tan H, Callicott JH, Weinberger DR (2008)** Intermediate phenotypes in schizophrenia genetics redux: is it a no brainer? *Mol Psychiatry* 13 3:233–238.
- Tandon R, Keshavan MS, Nasrallah HA (2008)** Schizophrenia, “Just the Facts” What we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology. *Schizophr. Res.* 102 1–3:1–18.

**Tandon R**, Nasrallah HA, Keshavan MS (2009) Schizophrenia, "just the facts" 4. Clinical features and conceptualization. *Schizophr Res* 110 1-3:1–23.

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

**Torrey EF**, Bowler AE (1990) The seasonality of schizophrenic births: a reply to Marc S. Lewis. *Schizophr Bull* 16 1:1-3, 17-28.

**Tritsch NX**, Sabatini BL (2012) Dopaminergic modulation of synaptic transmission in cortex and striatum. *Neuron* 76 1:33–50.

**Tschöke S**, Uhlmann C, Steinert T (2011) Schizophrenia or trauma-related psychosis? Schneiderian first rank symptoms as a challenge for differential diagnosis. *Neuropsychiatry* 1 4:349–360.

**Tsuang MT**, Stone WS, Faraone SV (2001) Genes, environment and schizophrenia. *Br J Psychiatry Suppl* 40:18–24.

**Usiello A**, Baik JH, Rouge-Pont F, Picetti R, Dierich A, LeMeur M, Piazza PV, Borrelli E (2000) Distinct functions of the two isoforms of dopamine D2 receptors. *Nature* 408 6809:199–203.

**van Os J**, Kapur S (2009) Schizophrenia. *Lancet* 374 9690:635–645.

**van Ruitenbeek P**, Mehta MA (2013) Potential enhancing effects of histamine H<sub>1</sub> agonism/H<sub>3</sub> antagonism on working memory assessed by performance and bold response in healthy volunteers. *Br. J. Pharmacol.* 170 1:144–155.

**Voisey J**, Swagell CD, Hughes IP, Lawford BR, Young RM, Morris CP (2012) A novel DRD2 single-nucleotide polymorphism associated with schizophrenia predicts age of onset: HapMap tag-single-nucleotide polymorphism analysis. *Genet Test Mol Biomarkers* 16 2:77–81.

**Walton E**, Turner J, Gollub RL, Manoach DS, Yendiki A, Ho B, Sponheim SR, Calhoun VD, Ehrlich S (2013) Cumulative genetic risk and prefrontal activity in patients with schizophrenia. *Schizophr Bull* 39 3:703–711.

**Wang XJ** (1999) Synaptic basis of cortical persistent activity: the importance of NMDA receptors to working memory. *J Neurosci* 19 21:9587–9603.

**White JA**, McKinney BC, John MC, Powers PA, Kamp TJ, Murphy GG (2008) Conditional forebrain deletion of the L-type calcium channel CaV1.2 disrupts remote spatial memories in mice. *Learning & Memory* 15 1:1–5.

**Williams** HJ, Owen MJ, O'Donovan MC (2009) New findings from genetic association studies of schizophrenia. *J. Hum. Genet.* 54 1:9–14.

**Williams** NM, Bowen T, Spurlock G, Norton N, Williams HJ, Hoogendoorn B, Owen MJ, O'Donovan MC (2002) Determination of the genomic structure and mutation screening in schizophrenic individuals for five subunits of the N-methyl-D-aspartate glutamate receptor. *Mol Psychiatry* 7 5:508–514.

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

**Woodside** B, Borroni A, Hammonds M, Teyler T (2004) NMDA receptors and voltage-dependent calcium channels mediate different aspects of acquisition and retention of a spatial memory task. *Neurobiology of Learning and Memory* 81 2:105–114.

**Wright** IC, Rabe-Hesketh S, Woodruff PW, David AS, Murray RM, Bullmore ET (2000) Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 157 1:16–25.

**Yao** J, Pan Y, Ding M, Pang H, Wang B (2015) Association between DRD2 (rs1799732 and rs1801028) and ANKK1 (rs1800497) polymorphisms and schizophrenia: a meta-analysis. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 168B 1:1–13.

**Zahari** Z, Teh LK, Ismail R, Razali SM (2011) Influence of DRD2 polymorphisms on the clinical outcomes of patients with schizophrenia. *Psychiatr. Genet.* 21 4:183–189.

**Zai** G, Robbins TW, Sahakian BJ, Kennedy JL (2017) A review of molecular genetic studies of neurocognitive deficits in schizophrenia. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 72:50–67.

**Zhang** Q, Shen Q, Xu Z, Chen M, Cheng L, Zhai J, Gu H, Bao X, Chen X, Wang K, Deng X, Ji F, Liu C, Li J, Dong Q, Chen C (2011) The Effects of CACNA1C Gene Polymorphism on Spatial Working Memory in Both Healthy Controls and Patients with Schizophrenia or Bipolar Disorder. *Neuropsychopharmacology* 37 3:677–684.

**Zhang** Y, Bertolino A, Fazio L, Blasi G, Rampino A, Romano R, Lee MT, Xiao T, Papp A, Wang D, Sadee W (2007) Polymorphisms in human dopamine D2 receptor gene affect gene expression, splicing, and neuronal activity during working memory. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104 51:20552–20557.

**Zobel** A, Maier W (2004) Endophenotype - a new concept for biological characterization of psychiatric disorders. *Nervenarzt* 75 3:205–214.

## 8 Thesen

1. Veränderungen in den Arbeitsgedächtnisleistungen im n-back-Test, welche als Endophänotyp anzusehen sind, lassen sich mit Single Nukleotid Polymorphismen assoziieren.
2. Sowohl für das gesamte Studien-, als auch für das Patienten- und Kontrollkollektiv lassen sich Assoziationen zwischen Single Nukleotid Polymorphismen und unterschiedlichen Arbeitsgedächtnisleistungen im n-back-Test nachweisen.
3. Assoziationen können mit besseren/schnelleren sowie schlechteren/langsameren Testergebnissen nachvollzogen werden.
4. Es lassen sich Überschneidungen der mit Schizophrenie assoziierten Single Nukleotid Polymorphismen und den Assoziationen zu Leistungen im Arbeitsgedächtnis aufzeigen.
5. Durch genetische und epigenetische Einflussnahme der assoziierten Single Nukleotid Polymorphismen könnten neurobiologische Variationen hervorgerufen werden, welche mitverantwortlich für die Ätiopathogenese der Schizophrenie sowie für die unterschiedlichen Arbeitsgedächtnisleistungen sind.
6. Diese genetischen Alterationen könnten sowohl Grundlage für die Schizophrenie als auch für variierende Arbeitsgedächtnisleistungen sein.

## **Selbstständigkeitserklärung**

Ich erkläre an Eides statt, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

---

Ort, Datum

---

Ruven Bickmeier

Doktorand

## **Erklärung über frühere Promotionsversuche**

Ich erkläre, dass ich mich an keiner anderen Hochschule einem Promotionsverfahren unterzogen bzw. eine Promotion begonnen habe. Des Weiteren erkläre ich, die Angaben wahrheitsgemäß gemacht und die wissenschaftliche Arbeit an keiner anderen wissenschaftlichen Einrichtung zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht zu haben.

---

Ort, Datum

---

Ruven Bickmeier

Doktorand

# Curriculum vitae

## Persönliche Daten

<b>NAME</b>	Ruven Bickmeier
<b>ADRESSE</b>	Auf dem Draun 21, 48149 Münster
<b>GEBURTSDATUM &amp; GEBURTSORT</b>	14.01.1990 in Hamm
<b>TELEFON</b>	0160/96826230
<b>E-MAIL</b>	bickmeier@web.de

## Schulbildung

<b>ZEITRAUM</b>	1996-2009
<b>GRUNDSCHULE</b>	Kardinal-von-Galen Grundschule Drensteinfurt
<b>GYMNASIUM</b>	Privat Bischöfliches Kardinal-von-Galen Gymnasium Münster
<b>ABSCHLUSS</b>	Allgemeine Hochschulreife

## Akademische Ausbildung

<b>ZEITRAUM</b>	10/2010-11/2016
<b>STUDIENFACH</b>	Humanmedizin
<b>HOCHSCHULE</b>	Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
<b>1. STAATSEXAMEN</b>	09/2012
<b>2. STAATSEXAMEN</b>	10/2015
<b>3. STAATSEXAMEN</b>	11/2016
<b>PROMOTION</b>	Universitätsklinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik Halle (Saale)

## Stipendium

<b>ZEITRAUM</b>	01/2011-11/2016
<b>FÖRDERUNGSWERK</b>	Friedrich-Ebert-Stiftung

## Beruflicher Werdegang

<b>ASSISTENZARZT FÜR INNERE MEDIZIN</b>	Herz-Jesu-Krankenhaus Münster-Hiltrup seit 01/2017
---	---

## **Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt in erster Linie den Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern, welche durch ihre bereitwillige und ehrliche Mitarbeit diese Arbeit erst ermöglicht haben.

Bedanken möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. D. Rujescu für die Möglichkeit, an der von ihm geleiteten Universitätsklinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik des Universitätsklinikums Halle (Saale) der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, diese Promotionsarbeit durchführen zu können.

Insbesondere bedanke ich mich herzlichst bei Frau PD Dr. rer. biol. hum. Ina Giegling (Dipl.-Psych.) für die umfassende, geduldige und liebevolle Betreuung während der gesamten Zeit und der engagierten Beantwortung all meiner Fragen.

Frau Dr. Annette Hartmann gilt mein Dank für ihr detailliertes Wissen im molekularbiologischen Bereich und für die Bemühungen im Rahmen der Korrektur dieser Arbeit. Des Weiteren gilt Frau Bettina Konte mein ausdrücklicher Dank für ihr ausführliches statistisches Sachverständnis und für ihre Hilfestellungen während der gesamten Zeit. Für die intensive Betreuung und Unterstützung insbesondere während des praktischen Teils dieser Arbeit sowie für die kompetenten und konstruktiven Ratschläge während der Erstellung der Promotionsarbeit gilt mein Dank Frau Dr. Marion Friedl und Frau Jessica Fehse.

Ebenso möchte ich mich bei allen weiteren Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern sowie bei allen Doktorandinnen und Doktoranden der Universitätsklinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik bedanken, welche für mich stets eine Bereicherung während der gesamten Promotionsarbeit waren.

Zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie für ihre unschätzbar wertvolle Begleitung während der gesamten Promotionsarbeit und ihre fortwährende Unterstützung, auf die ich mich jederzeit uneingeschränkt verlassen konnte, bedanken. Ohne sie wäre die vorliegende Arbeit nicht möglich gewesen.