

Medizinische Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

**Genetische Grundlagen der verbalen Lernfähigkeit
anhand des Verbalen Lern- und Merkfähigkeitstests
(VLMT)
bei Patienten mit Schizophrenie**

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

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

von
Rosmarie Eva Sophie Wenzel
geboren am 22. Januar 1990 in Leipzig

Betreuer: apl. Prof. Dr. Stefan Watzke
Gutachter: 1. PD Dr. Ina Giegling
2. Prof. Dr. Marco Hessels (Universität Genf, Schweiz)

03. September 2019

17. Juni 2020

Meiner Familie gewidmet

Referat

Zielsetzung: Das verbale Lernen und Gedächtnis ist eine häufig und tiefgreifend beeinträchtigte Leistungsdomäne im Rahmen der Schizophrenie. Betroffene zeigen eingeschränkte Fähigkeiten, neues verbales Material zum späteren Abruf zu encodieren. Die Grundlage dieses Defizits kann u.a. in einer reduzierten Fähigkeit zur Übertragung der Informationen ins sekundäre verbale Gedächtnis (SVG) liegen. Der verbale Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT) ist ein dynamisches Testverfahren und ermöglicht, Ausprägungsgrade des verbalen Lernens im Sinne einer Lernfähigkeitsbeurteilung zu klassifizieren. Während für das sekundäre verbale Gedächtnis Studien zur genetischen Basis vorliegen, ist dies für das Paradigma einer differenzierten Betrachtung des Lernverlaufes mittels dynamischer Testverfahren nicht der Fall. Die vorliegende Arbeit soll zur Klärung der Frage beitragen, ob und inwieweit die Genloci bzw. Genotypen, die im Zusammenhang mit Schizophrenie identifiziert wurden [1], auch zwischen Personen mit unterschiedlichen Lernverläufen in dieser Patientengruppe differenzieren.

Probanden und Methodik: Die Stichprobe umfasste ein Patientenkollektiv von n=362 Teilnehmern. Diese Probanden führten den VLMT durch, anschließend wurden sie gemäß ihrer Leistung in Lernergruppen eingeteilt. Es folgte eine Analyse ihres genetischen Materials. Als phänotypisches Merkmal wurde *verbale Lernfähigkeit* (unbeeinträchtigtes vs. beeinträchtigtes Arbeitsgedächtnis und intakte Lernfähigkeit vs. beeinträchtigtes Arbeitsgedächtnis und beeinträchtigte Lernfähigkeit) operationalisiert. Als genotypische Referenz für die vorliegende kandidatengengbasierte Gruppenvergleichsstudie im Querschnittsdesign dienten 108 Genloci, welche durch die Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium (PGC) als Risikogenvariationen für die Schizophrenie identifiziert wurden.

Wesentliche Ergebnisse: Post-hoc durchgeführte Einzelvergleiche (Bonferroni-Korrektur) zeigten, dass sich die Probanden in der VLMT-Leistung signifikant ($p < 0,001$) in ihren Lernleistungen unterschieden und sich somit auch in der vorliegenden Arbeit in drei bereits postulierte Lernergruppen einteilen ließen. Unter Verwendung logistischer Regressionsmodelle konnten zur genetischen Differenzierbarkeit anschließend genetische Unterschiede zwischen den Gruppen ermittelt werden.

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse der vorliegenden Kandidatengengstudie unterstützen die Annahme einer genetischen Basis für das Paradigma einer differenzierten Betrachtung kognitiver Lernfähigkeit mittels dynamischer Testverfahren.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Theoretischer Hintergrund	2
1.1.1	Überblick über das Krankheitsbild <i>Schizophrenie</i>	2
1.2	Schizophrenie als neurokognitive Störung und defizitäre verbale Lernfähigkeit	9
1.2.1	Lernkonzepte und Lernfähigkeitsstörungen bei Patienten mit Schizophrenie	10
1.3	Das sekundäre verbale Gedächtnis	20
1.3.1	Abgrenzung des sekundären verbalen Gedächtnisses von anderen Gedächtniseinheiten und Messmethoden	20
1.3.2	Defizite des verbalen Lernens- und Gedächtnisses bei Patienten mit Schizophrenie	21
1.3.3	Genetische Überlegungen zum sekundären verbalen Gedächtnis	22
1.3.4	SVG als Endophänotyp	22
1.3.5	Forschungsstand zu Genen bzw. Genloci für SVG	24
1.4	Dynamisches Testen kognitiver Leistung und Lernpotential	26
1.4.1	Einleitung in das Thema Dynamische Testdiagnostik: Vorteile des dynamischen Testens im Vergleich zur Einpunktmessung	26
1.4.2	Grundsätzliche Umsetzung dynamischer Testverfahren	27
1.4.3	Validierung der dynamischen Testdiagnostik	28
1.4.4	Biologische Grundlagen dynamischen Testens	29
2	Zielstellung	31
2.1	Aktueller Wissensstand: Genetische Grundlagen verbaler Lernfähigkeit	31
2.2	Ableitung der Fragestellung	32
3	Material und Methodik	33
3.1	Stichprobenbeschreibung	33
3.1.1	Soziodemographische Daten	33
3.2	Operationalisierung der Fragestellung und Erhebungsinstrumente	34
3.2.1	Operationalisierung der unabhängigen Variablen – Genanalyse, Laborverfahren	34
3.2.2	Operationalisierung der abhängigen Variablen – Die neurokognitive Testung	38
3.3	Studienplan und Durchführung der Untersuchung	39
	Untersuchungsdesign	39
	Rekrutierungsplan und Ablauf der Untersuchung	39
3.4	Hypothesen	40
3.5	Statistische Auswertung	41

4	Ergebnisse.....	42
4.1	Ergebnisse zur Hypothese I H1 – Gruppierung der Untersuchungsteilnehmer.....	42
4.2	Ergebnisse zur Hypothese II H1 – Die 3 Lernergruppen sind voneinander abgrenzbar	44
4.3	Ergebnisse zur Hypothese II H1a – Highscorer unterscheiden sich sowohl von Lernern als auch Nichtlernern.....	45
4.4	Ergebnisse zur Hypothese II H1b – Nichtlerner unterscheiden sich sowohl von Highscorern als auch Lernern.....	46
5	Diskussion.....	47
5.1	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	47
5.2	Methodenkritik.....	47
5.2.1	Untersuchungsdesign: Kandidatengebasierte Assoziationsstudie.....	47
5.2.2	Humangenetische Analysen.....	49
5.2.3	Stichprobe.....	49
5.2.4	Diagnostische Tools und Testverfahren.....	51
5.3	Interpretation der Ergebnisse.....	51
5.3.1	Hypothese I H1: Gruppierung der Untersuchungsteilnehmer.....	52
5.3.2	Hypothese II H1: Die 3 Lernergruppen sind voneinander abgrenzbar.....	52
5.3.3	Hypothese II H1a: Highscorer unterscheiden sich sowohl von Lernern als auch Nichtlernern.....	56
5.3.4	Hypothese II H1b: Nichtlerner unterscheiden sich sowohl von Highscorern als auch Lernern.....	58
5.3.5	Bedeutung der Ergebnisse in Hinblick auf die aktuelle Studienlage.....	59
5.3.6	Ausblick.....	60
6	Zusammenfassung.....	61
7	Literaturverzeichnis.....	62
8	Thesen.....	80
9	Selbstständigkeitserklärung.....	VI
10	Erklärung über frühere Promotionsversuche.....	VII
11	Lebenslauf.....	VIII
12	Danksagung.....	IX

Abkürzungsverzeichnis

In diesem Abkürzungsverzeichnis sind SI-Einheiten und deren Symbole, im Duden zu findende Abkürzungen sowie Bezeichnungen für spezifische Gene nicht aufgelistet.

ACC	Anteriorer cingulärer Cortex
AG	Arbeitsgedächtnis
AL	Arbeitsgedächtnisleistung
AVLT	Auditory Verbal Learning Test
BPD	Probanden mit Bipolarer Störung (engl. <i>Bipolar disorder</i>)
CA	cornu ammonis
cM	Centimorgan
COGS	Consortium on the Genetics of Schizophrenia
CVLT	California Verbal Learning Test
df	Freiheitsgrade (engl. <i>degrees of freedom</i>)
DG	Durchgang
DLPFC	Dorsolateraler präfrontaler Cortex
DSM	Statistical Manual of Mental Disorders (psychiatr. Klassifikationssystem (USA))
DTI	Diffusions-Tensor-Bildgebung (engl. <i>Diffusion Tensor Imaging</i>)
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
FA	Fraktionierte Anisotropie
GWAS	Genomweite Assoziationsstudie
H-MRS	Wasserstoff-Magnetresonanzspektroskopie
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases, 10. Auflage
KZG	Kurzzeitgedächtnis
LD	Linkage Disequilibrium
LOD	logarithm of the odd
LSD	Lysergsäurediethylamid
LZG	Langzeitgedächtnis
MALDI-TOF	Matrix assistierte Laser Desorption-Ionisierung mit der Flugzeitanalyse Massenspektrometrie (Sequenom) (engl. <i>Matrix Assisted Laser Desorption Ionisation-Time of flight mass spectrometry</i>)
MATRICES	Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia
MRT	Magnetresonanztomographie, fMRT: Funktionelle MRT
n	Anzahl der Fälle
NAA	N-Acetyl Aspartat

NCS	gesunde Kontrollprobanden (engl. <i>normal control subjects</i>)
NIMH	The US National Institute of Mental Health
NMDA	<i>N</i> -Methyl-D-Aspartat
OR	Odds Ratio
p	Signifikanzniveau (engl. <i>probability</i>)
PCR	Polymerasekettenreaktion (engl. <i>polymerase chain reaction</i>)
PET	Positronenemissionstomographie
PFC	Präfrontaler Cortex
PGC	Psychiatric Genomics Consortium
PNS	peripheres Nervensystem
QTL	Quantitative Trait Loci
r	Pearsons r - Korrelationskoeffizient
RAVLT	Rey Auditory Verbal Learning Test
rpm	Umdrehungen pro Minute (engl. <i>revolutions per minute</i>)
SAS	Supervisory Attentional System
SCZ	Probanden/Patienten mit Schizophrenie
SD	Standardabweichung (engl. <i>standard deviation</i>)
SKID	Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV
SNP	single nucleotide polymorphism
EF	Exekutivfunktion
SVG	Sekundäres Verbales Gedächtnis
VDM	Verbales Deklaratives Gedächtnis
VEG	Verbales Episodisches Gedächtnis
VLG	Verbales Lernen und Gedächtnis
VLMT	Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest
WCST	Wisconsin Card Sorting Test
WMS-II-LM	Wechsler Memory Scale, Logical Memory Test
ZNS	zentrales Nervensystem
Σ	Summenscore
χ^2	Chi-Quadrat-Teststatistik

Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Tabelle 1: Studienlage zur Genetik des Arbeitsgedächtnis bei Patienten mit Schizophrenie.....	16
Tabelle 2: Studienlage zur Genetik der Exekutivfunktionen bei Patienten mit Schizophrenie ...	18
Tabelle 3: Studienlage zur Genetik der Aufmerksamkeit bei Patienten mit Schizophrenie.....	19
Tabelle 4: Standard-DNA-Verdünnungsreihe	35
Tabelle 5: Reagenzien der Multiplex-PCR.....	36
Tabelle 6: Merkmale der Untersuchungsgruppen (n [%] bzw. M±SD).....	42
Tabelle 7: Ergebnisse zur Hypothese II H1:.....	44
Tabelle 8: Ergebnisse zur Hypothese H1a:	45
Tabelle 9: Ergebnisse zur Hypothese II H1b:.....	46
Abbildung 1 Graphische Darstellung der Lernverläufe der unterschiedlichen Gruppen	43

1 Einleitung

Die Schizophrenie ist eine schwere und facettenreiche Erkrankung, die klinisch mit Wahrnehmungsveränderungen, Affektstörungen und Beeinträchtigungen des Denkens einhergeht. Kognitive Störungen rücken als weiteres Kerndefizit zunehmend ins Zentrum der Forschung, da sie die Alltagsfunktionalität und damit die Lebensqualität der Patienten tiefgreifend einschränken [2], aber bislang unzureichend behandelbar sind [3,123]. Das *verbale Lernen und Gedächtnis* – u.a. auch verbale Lernfähigkeit oder sekundäres verbales Gedächtnis genannt – gehört dabei zu den am stärksten beeinträchtigten und beeinträchtigenden Kognitionen bei den Patienten [2,4-6] und gilt als wichtiger Prädiktor für die Erkrankung bei Hochrisikopersonen [7].

Eine polygene Ätiopathogenese der Schizophrenie gilt heute aufgrund der familiären Häufung und Vielgestaltigkeit der Störung als unumstritten. Auch kognitive Beeinträchtigungen treten – wenn auch in abgeschwächter Form – im familiären Umfeld der Patienten auf [8-10]. Die Stärke der Beeinträchtigungen nimmt dabei mit zunehmender Anzahl erkrankter Familienmitglieder zu [8]. Insbesondere seit dem Aufkommen genomweiter Assoziationsstudien (GWAS) konnten bereits zahlreiche Risikogene identifiziert werden [1]. Zur Genidentifizierung bei polygenen Krankheiten hat sich das *Endophänotypenkonzept* bewährt. Für dieses Konzept werden die verschiedenen Teilaspekte einer Erkrankung isoliert betrachtet und einzeln mittels standardisierter Methoden untersucht [11,12]. Das verbale Lernen und Gedächtnis gilt auf Grundlage zahlreicher Studien als geeigneter Endophänotyp und kann z.B. anhand des *verbalen Lern und Merkfähigkeitstest* (VLMT) gemessen werden [13]. Der VLMT ist ein Wortlistenlerntest und eine Variante des durch Mehrfachtestung charakterisierten *dynamischen Testkonzeptes*. Die Testleistungen werden gemäß diesem Konzept klassifiziert und ermöglichen eine im Vergleich zur Einmaltestung aussagekräftigere Prädiktion rehabilitativen und funktionellen Outcomes der Patienten [2].

Während für verbale Lernfähigkeit an sich bereits Studien zur genetischen Basis vorliegen, ist dies für das Paradigma einer differenzierten Betrachtung kognitiver Lernfähigkeit mittels dynamischer Testverfahren nicht der Fall. Es stellt sich daher die Frage, ob und inwieweit die Genloci bzw. Genotypen, die im Zusammenhang mit Defiziten des SVG bei Schizophrenie identifiziert wurden, gleichsam auch zwischen Personen mit unterschiedlichen Lernverläufen differenzieren.

Die vorliegende Arbeit soll zur Klärung dieser Fragestellung beitragen. Mit dem Wissen um eine genetische Prädisposition für verschiedene Ausprägungen verbaler Lernfähigkeit könnte der zugrunde liegende Pathomechanismus besser nachvollzogen werden, um bestenfalls zu neuen Ansatzpunkten für Therapien zu gelangen.

1.1 Theoretischer Hintergrund

1.1.1 Überblick über das Krankheitsbild *Schizophrenie*

1.1.1.1 *Symptome*

Der Begriff der Schizophrenie stammt aus dem Griechischen und setzt sich zusammen aus den Wörtern $\sigma\chi\acute{\iota}\zeta\epsilon\upsilon\nu$ *s'chizein* („abspalten“) und $\phi\rho\eta\nu$ *phrēn* („Seele“ oder „Gemüt“) [14] und bezeichnet eine endogene, meist chronifizierte Psychose, die von Person zu Person sehr unterschiedlich verläuft. Grundlegend wechseln sich akute Schübe mit produktiv-psychotischem Erleben und Wahnvorstellungen mit von Negativsymptomen dominierten interepisodischen Intervallen ab. Schizophrenie mit all ihren Symptomen beeinträchtigt den Erkrankten in Bereichen der Wahrnehmung und Empfindung, des Denkens, der Emotionen, des Affektes sowie des Ich-Erlebens [15]. Kognitive Defizite und damit einhergehende Lerndefizite spielen dabei eine entscheidende Rolle für die Alltagstauglichkeit [16,17].

Probleme in Schule, Arbeit, Partnerschaft und unabhängiger Lebensführung werden nicht nur im Rahmen der Erkrankung erfahren, sondern oft bereits vor ihrem eigentlichen Beginn [18]. Schätzungsweise 70-85 % der Betroffenen sind von Arbeitslosigkeit betroffen, wobei die wenigen berufstätigen Patienten häufig in Teilzeit oder auf dem zweiten Arbeitsmarkt tätig sind [19]. Viele haben Probleme bei der Bewältigung der Elternrolle [20] und auch bei der Aufrechterhaltung einer Partnerschaft [21]. Darüber hinaus ist die Schizophrenie mit einem hohen Maß an Vorurteilen, Ängsten und Stigmatisierung verbunden, was zu sozialer Isolation und Diskriminierung führen kann [22]. Laut WHO zählt die Schizophrenie zu den am stärksten beeinträchtigenden Erkrankungen weltweit. Auch aus ökonomischer Sicht sind die Kosten für das Gesundheits- und Sozialsystem aufgrund der hohen Hospitalisierungs- und Arbeitslosigkeitsrate enorm [23].

Auf den Konzepten von Andreasen und Olsen [24] beruht die verbreitete Einteilung der Krankheitsphänomene in Positiv- und Negativsymptome. Positivsymptome treten *zusätzlich* zu den von gesunden Menschen erlebten psychischen Funktionen auf, Negativsymptome beschreiben ein *Nichtvorhandensein* psychischer Funktionen. Typischerweise sind Phasen akuter Schübe geprägt von Positivsymptomen wie Wahnvorstellungen (in ca. 79 % der Fälle, z.B. Verfolgungs- oder Beziehungswahn), verzerrten Sinneswahrnehmungen (ca. 50 % der Fälle, z.B. Halluzinationen, Zönästhesien) oder Ich-Störungen (Gedankeneingebungen, Depersonalisierung, Derealisierung usw.) [25]. Zwischen akuten Krankheitsschüben fallen Negativsymptome besonders auf, nicht zuletzt dadurch begründet, dass Positivsymptome abflauen und in den Hintergrund treten. Andreasen fasste die Negativsymptome anhand der „sechs A“ zusammen: Alogie, Affektverflachung, Apathie, Anhedonie, Aufmerksamkeitsstörungen und Asozialität [26]. Erkrankte leiden in interepisodischen Intervallen häufig an depressiven Symptomen wie Antriebslosigkeit, schneller Erschöpfung und Lustlosigkeit. Sie ziehen sich eher zurück, zudem können sie sich gereizt, misstrauisch oder ängstlich verhalten [25].

In Form des dritten Symptomclusters rücken, insbesondere seit Ende des 20. Jahrhunderts, zunehmend die kognitiven Einschränkungen in den Vordergrund der Schizophrenieforschung. Sie stellen einen zentralen Symptomkomplex dar, der z.B. Aufmerksamkeit, Gedächtnis und Exekutivfunktionen umfasst. Insbesondere das verbale Gedächtnis und damit verbunden das verbale Lernen sind bei Betroffenen beeinträchtigt. Zudem sind kognitive Defizite offenbar besser als Positiv- und Negativsymptome geeignet, die Alltagsfunktionalität und damit einhergehend die Lebensqualität des Patienten vorherzusagen. Es zeigte sich zudem, dass das Funktionsniveau bestimmter Lebensbereiche (sog. *funktionelles Outcome*) durch kognitives Training verbessert werden kann [27]. Dies betrifft Rehabilitationserfolg, Beschäftigungsrate, das Sozialverhalten und andere, für den Lebensalltag der Patienten wichtige Fähigkeiten. Die Kombination verschiedener kognitiver Defizite kann schätzungsweise 20–60 % der Varianz des funktionellen Outcomes erklären, weshalb sie mittlerweile zu den Kerndefiziten der Schizophrenie zählen [2,4-6,28-30].

1.1.1.2 Epidemiologisches: Prävalenz und Inzidenz, Mortalität, Verlauf

Laut einer Metaanalyse von McGrath et al. aus dem Jahr 2008 lag die durchschnittliche jährliche mediane Inzidenzrate bei 15,2 auf 100.000 Personen. In Deutschland sind es mit etwa 19 Neuerkrankungen auf 100.000 Einwohner ca. 15.000 Menschen im Jahr, die die Diagnose Schizophrenie erhalten [31]. Die Prävalenz in Deutschland wird mit 0,5–1 % angegeben, was insgesamt 400.000 bis 800.000 Erkrankte in Deutschland ausmacht [25].

Nach heutigem Erkenntnisstand ist die Schizophrenie eine bei beiden Geschlechtern mit nahezu gleicher Prävalenz auftretende Erkrankung [31]. Es wird von einem mit 1,07 Jahren früheren Erkrankungsbeginn bei Männern berichtet [32]. Darüber hinaus scheinen Frauen laut aktueller Studienlage eine bessere Prognose im Hinblick auf die Erkrankung zu haben: U.a. Größerer Therapieerfolg, besseres soziales Funktionsniveau, bessere Remissions- und geringere Rückfallraten [33]. Zudem werden – kontrovers diskutiert – geringere kognitive Dysfunktionen für Frauen angenommen, weshalb ein Einfluss von Sexualhormonen möglich erscheint. Randomisiert kontrollierte Studien zu östrogenbasierten Behandlungen konnten Tendenzen zu verbesserter kognitiver Leistung berichten [34,35,267].

Die meisten Patienten erkranken im frühen Erwachsenenalter. In den überwiegenden Fällen beginnt die Erkrankung einige Monate bis Jahre im Voraus mit unspezifischen Prodromalerscheinungen wie Negativsymptomen, Depression, Angst, kognitiven Einbrüchen und sozialem Rückzug [36,37]. Die Schizophrenie ist bei vielen Patienten geprägt von einem lebenslangen Wiederkehren von akuten psychotischen Schüben, unterbrochen von interepisodischen Intervallen [38]. All das trägt zu einer hohen Suizid- und Suizidversuchsrate bei: Etwa 20–40 % intendieren einen und etwa 5 % aller Erkrankten versterben an einem Suizid (vgl. mit 1,2 % in der Allgemeinbevölkerung) [39,40].

1.1.1.3 Krankheitsentstehung und Risikofaktoren

Die Ursachen der Schizophrenie sind bislang größtenteils ungeklärt [1,41]. Eine multifaktorielle Ätiopathogenese wird angenommen, mit einem komplexen Zusammenspiel aus genetisch-biologischen, psychologischen und soziokulturellen Faktoren, die eine Integration der Bemühungen verschiedener Forschungsgebiete erfordert [42]. Im Zentrum der Erklärungsversuche steht das *Vulnerabilitäts-Stress-Modell* von Zubin und Spring [43]. Prädispositionierende, individuell unterschiedliche biologische und psychosoziale Faktoren werden vererbt (Vulnerabilität) und führen dann in subjektiv kritischen Lebenssituationen (Stress) zum Ausbruch.

Der genetische Anteil der Pathogenese scheint im Vergleich zu anderen psychischen Erkrankungen besonders groß zu sein. Die Schizophrenie weist eine Vererbbarkeit von etwa 80 % auf [44]. Bei eineiigen Zwillingen mit einem Betroffenen liegt das Erkrankungsrisiko für den diskordanten Zwilling bereits bei 50–60 %. Das sporadische Erkranken von Personen außerhalb von Schizophreniefamilien sowie das Vorliegen einer nicht hundertprozentigen Konkordanz bei eineiigen Zwillingen weist jedoch darauf hin, dass noch andere neben den genetischen Ursachen vorliegen müssen. Es werden verschiedene Risikofaktoren diskutiert, wobei eine gegenseitige Beeinflussung von Genen und Umwelt wahrscheinlich ist und auch epigenetische Wirkmechanismen eine Rolle zu spielen scheinen [45]. Im Folgenden sollen einige Risikofaktoren genannt werden: Infektionen während der Schwangerschaft [46], Geburtskomplikationen wie niedriges Geburtsgewicht oder Sauerstoffmangel [47], früher Drogenkonsum, insbesondere Cannabis [48], Migration [49] und Urbanität [50]. Inwieweit diese Faktoren Einfluss auf die hirnstrukturelle Entwicklung nehmen ist nicht abschließend geklärt.

1.1.1.4 Biologische Grundlagen der Schizophrenie

Neuroanatomische Korrelate der Schizophrenie

In einer Metaanalyse durch Wright und Kollegen von 58 Studien zeigte sich insbesondere eine Asymmetrie und Vergrößerung der lateralen Ventrikel und des dritten Ventrikels, was möglicherweise Ausdruck von reduziertem kortikalem bzw. subkortikalem Gewebe ist [51]. Ferner konnten in dieser und weiteren Metaanalysen Minderungen des Volumens im Frontallappen, medialen Temporallappen, (linken) Hippocampus, Amygdala, Parahippocampus, Insula und Thalamus erfasst und auf Reduktion grauer Substanz zurückgeführt werden [52,53]. Viele dieser Ergebnisse sind bereits vor Ausbruch der Erkrankung zu sehen [54] und treten in abgeschwächter Weise auch bei Verwandten auf. Dies spricht für genetische Ursachen [55,56], wobei auch Umweltfaktoren – diskutiert werden hier z.B. Geburtskomplikationen wie Hypoxie – in multifaktorieller Weise für diese Auffälligkeiten verantwortlich sein sollen [47]. Neben morphologischen Auffälligkeiten des für die Neurophysiologie zentralen präfrontalen Cortex (PFC) [57] konnte auch eine geringere Durchblutungsrate beobachtet werden. Derartige Durchblutungsminderungen sind Ausdruck der *Hypofrontalität* im Sinne der gleichnamigen Hypothese Andreasens [58].

Ob diese anatomischen Besonderheiten im Erkrankungsverlauf im Sinne eines degenerativen Prozesses auftreten oder ob es sich um eine Entwicklungsstörung des Nervensystems handelt, ist nicht abschließend geklärt. Neuere Studien weisen jedoch darauf hin, dass genetische Besonderheiten der Schizophrenie eher die These einer neuronalen Entwicklungsstörung [59,60] unterstützen. Beispielhaft sei das bei Schizophrenie systematisch veränderte Gen TCF4 genannt, das in die Entwicklung des Nervensystems involviert zu sein scheint [61-63].

Wie weiter oben angeklungen ist, konnten bereits signifikante Korrelationen zwischen morphologischen Auffälligkeiten und kognitiven Defiziten gezeigt werden (siehe Unterkapitel 1.2), die Datenlage ist jedoch noch spärlich [64]. Volumetrischen Studien folgten funktionelle Verfahren z.B. mit Hilfe von fMRT, anhand derer etwa verbale Gedächtnisdefizite mit Volumenminderungen im Hippocampus assoziiert werden konnten [65,336]. Auch die Durchblutungsminderung im PFC wurde in Studien mit Leistungsdefiziten in neuropsychologischen Tests assoziiert [57,66].

Pathophysiologische Korrelate der Schizophrenie

Aufgrund von Medikamentenwirkungen konnten Rückschlüsse auf geschädigte Neurotransmittersysteme, v.a. Dopamin, Glutamat und Serotonin, gezogen werden. Vermutet wird ein Zusammenspiel dieser Neurotransmittersysteme [67]. Für die vorliegende Thematik erwähnenswert ist der Einfluss, den die genannten Neurotransmitter auf die Kognition zu haben scheinen [68,69].

Dopaminhypothese: Im Gehirn kommen Dopaminrezeptoren mit unterschiedlichen Rezeptorsubtypen (v.a. D₁ und D₂) z.B. im Striatum und PFC vor. Aufgrund der Beobachtung, dass D₂-antagonistische, typische Neuroleptika Halluzinationen abschwächen, nahm man bereits in den 1960er Jahren eine Überaktivität dopaminerger Hirnareale für Positivsymptome an [70]. Amphetamine, deren Wirkung auf einem dopaminfreisetzenden Mechanismus beruht, können bei Gesunden Positivsymptome auslösen. Bei an Schizophrenie Erkrankten reichen niedrigere Dosen an Amphetaminen aus, um derartige Symptome zu induzieren, was für eine Vulnerabilität für eine stärkere Dopaminanflutung im synaptischen Spalt spricht [71]. Die Schizophrenie-Genforschung konnte bereits Genloci ausmachen, die mit dysfunktionalen striatalen Dopaminrezeptoren in Zusammenhang gebracht wurden, z.B. der SNP rs2514218 auf dem DRD2-Gen [1,72]. Eine neuere Theorie geht davon aus, dass eine Koexistenz einer Überfunktion an D₂ - und eine Unterfunktion an D₁-Rezeptoren die Entstehung von Positiv- und Negativsymptomen sowie kognitiven Defiziten erklärt [68,69].

Glutamathypothese: Die Glutamathypothese wurde aufgrund der Tatsache aufgestellt, dass eine Psychose durch ein Unterangebot an Glutamat bzw. durch Antagonisten an glutamatergen NMDA-Rezeptoren ausgelöst werden kann [73]. Unterstützt wird diese Hypothese durch die Assoziation von Schizophrenie bzw. von kognitiven Defiziten mit verschiedenen Genen, die mit dem Glutamatsystem zusammenhängen, z.B. GRM3 oder DAOA [74-77]. Weiterhin soll Gluta-

mat an grundlegenden neuronalen Funktionen und ZNS-Prozessen beteiligt sein, inklusive „Lernen, Gedächtnis und synaptischer Plastizität“ [76, S. 915]. Die Studienlage suggeriert zudem, dass dopaminerges und glutamaterges Transmittersystem eng miteinander gekoppelt sind [69].

Serotoninhypothese: Medikamente mit Serotonin-antagonistischer Wirkung hemmen Positivsymptome, wohingegen Serotonin-agonistische Drogen wie LSD eine Psychose auslösen können [78]. In Postmortemstudien an Schizophrenen konnte darüber hinaus ein abnormes Vorkommen von Serotoninrezeptoren gezeigt werden [79]. Bezüglich kognitiver Defizite ist erwähnenswert, dass einige Studien davon berichten, dass Medikamente wie Clozapin, die ihre antagonistische Wirkung an serotonin-assoziierten 5-HT-Rezeptoren entfalten, einen positiven Effekt auf kognitive Defizite (z.B. das deklarative Gedächtnis) haben [80].

1.1.1.5 Genetische Grundlagen der Schizophrenie

Die Symptome der Schizophrenie und somit auch kognitive Defizite scheinen stark genetisch bedingt zu sein, wie Familien-, Adoptions- und Zwillingsstudien nahelegen [44,72,81-84]. Das Erkrankungsrisiko nimmt mit steigendem Verwandtschaftsgrad zu: In der Allgemeinbevölkerung liegt es bei ca. 1 %, bei Verwandten zweiten Grades bei 3-5 %, bei Geschwistern bei 9-12 % und bei Kindern zweier schizophrener Eltern sowie bei monozygoten Zwillingen liegt es bei 33-65 % [44,85,86]. Monozygote Zwillinge mit einer genetisch (quasi) identischen Ausstattung erkranken aber nicht immer gleichermaßen, was einen zusätzlichen Einfluss von Umgebungsfaktoren vermuten lässt [44,45]. Die Heritabilität der Erkrankung wird in zahlreichen Studien jedoch auf etwa 80 % geschätzt [44,86].

Die Schizophrenie ist eine variantenreiche Erkrankung mit verschiedenartigsten Symptomen und Ausprägungsgraden. Zudem häufen sich in „Schizophrenie-Familien“ auch Störungen wie bipolare Störungen, Depression, schizotypische Persönlichkeitsstörungen oder schizoaffektive Störungen [87-89]. Diese Gegebenheiten suggerieren, dass es sich wahrscheinlich um eine genetisch komplexe, d.h. polygene Erkrankung handelt, deren einzelne Risikogene jeweils nur geringfügig zur Erkrankung beitragen und deren Aufsummierung erst einen Ausbruch bewirkt [90,91]. Ein komplexes Zusammenspiel einer überwiegend genetischen Grundlage und einer multifaktoriellen Umwelteinwirkung als Auslösemoment scheint das Ätiologiekonzept am besten zu formulieren [1,42,45].

Technische Meilensteine der Molekulargenetik unterstützen die mühsame Suche nach Schizophrenie-Risikogenen und es konnte bereits eine beachtliche Menge an Suszeptibilitätsgenen beschrieben werden (Siehe S. 8) [92]. Viele dieser DNA-Sequenzen sind für die Entwicklung neuronaler Strukturen bedeutsam und können bei einer Veränderung in der genetischen Struktur zu funktionalen Abweichungen führen. Aufgrund der zentralen Bedeutung für die vorliegende Arbeit werden im Folgenden die wichtigsten Begriffe molekulargenetischer Untersuchungsmethoden skizziert.

Molekulargenetische Untersuchungsmethoden

SNPs: Zum Auffinden potentiell relevanter Genloci dienen sogenannte Genmarker. Dies sind Variationen einer DNA-Sequenz, bei denen man die genaue Lage auf dem Gen kennt. Eine große Rolle spielen Einzelnukleotid-Polymorphismen (*single nucleotide polymorphisms*, kurz: SNPs). Es handelt sich hierbei um einen spezifischen Genort, auf dem sich die verschiedenen Allele in einem einzigen Basenpaar unterscheiden. Sie sind vererbare genetische Varianten mit geringer Mutationsrate, die vermutlich für mehr als 90 % aller Variationen der menschlichen DNA verantwortlich sind. SNPs liegen häufiger auf nicht-codierenden als codierenden Abschnitten eines Gens. Ist letzteres der Fall, führt dies zu einer Änderung der Aminosäuresequenz und damit z.B. zu einer Änderung der Funktion oder Menge des hergestellten Proteins. Man geht davon aus, dass SNPs sowohl auf codierenden als auch auf nicht-codierenden Abschnitten über teilweise unbekannte Mechanismen Einfluss auf die transkriptionelle Aktivität oder auf das Spleißing der prä-mRNA haben [92-94]. SNPs eignen sich aufgrund ihrer niedrigen Mutationsrate besonders für Genanalysen. Besonders GWAS von SNPs haben eine Reihe von Risikogenloci bzw. -allelen aufgedeckt, wie beispielsweise durch das PGC [1]. Jedes einzelne Allel für sich zeigte zwar keinen großen Effekt auf das Schizophrenie-Risiko ($OR < 1,2$), aufsummiert waren sie jedoch für ein Drittel bis sogar zur Hälfte der genetischen Variabilität der Erkrankung verantwortlich [95,96]. Um eine variantenreiche und komplexe Erkrankung wie die Schizophrenie erklären zu können, sind vermutlich viele Risiko-SNPs beteiligt, schätzungsweise bis zu 8.300 [95].

Kopplungsstudien: Es werden Familien untersucht, in denen eine Erkrankung mehrfach auftritt (sog. Multiplex-Familien). Analysiert wird, inwieweit die Erkrankung (Phänotyp) gemeinsam mit bestimmten Markern – z.B. SNPs – auftritt. Ein überdurchschnittlich häufig gemeinsames Auftreten von Marker und Phänotyp deutet auf die Relevanz einer bestimmten Genregion für die Erkrankung hin [25,88,92,94]. Die gefundenen Kandidatengenregionen sind leider oft so groß (bis 30cM), dass sehr viele mögliche Kandidatengene darin lokalisiert sein können und somit für eine ausreichende Teststärke viele, häufig betroffene Familien gefunden werden müssen [92,97].

Assoziationsstudien: Die durch Kopplungsstudien eingegrenzten Genregionen können komplementär mittels Assoziationsstudien weiter auf z.B. SNPs untersucht werden. Hierfür werden zwei Gruppen im Sinne eines Fall-Kontroll-Designs gegenübergestellt [94]. Die aufwändige Suche nach Multiplex-Familien entfällt und es können größere Stichproben (höhere Teststärke!) untersucht werden. Es muss jedoch ein bestimmtes Kandidatengen nominiert werden, z.B. auf Grundlage einer bekannten Hypothese. Tritt die betrachtete Genvariation bei den Erkrankten häufiger oder seltener als bei den Kontrollen auf, wird angenommen, dass sie mit der Krankheit *assoziiert* ist [98-100].

Genomweite Assoziationsstudien (GWAS): Mithilfe der GWAS sollen genetische Variationen identifiziert und mit bestimmten Phänotypen in Zusammenhang gebracht („assoziiert“) werden. Als Marker werden SNPs verwendet, von denen mittels Chip-Technologie mehrere Millionen

gleichzeitig untersucht werden können [94]. So können große Mengen an Risiko-Loci identifiziert werden, ohne dass Hypothesen zu bestimmten Genen benötigt werden [1,88,101]. Um die Fallzahlen der Studien weiter zu erhöhen, wurden weltweit Konsortien gegründet, die mehrere Patienten- und Kontrollpersonenkollektive zusammenfügen, wie beispielsweise die *Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium* (PGC). Im Jahr 2014 veröffentlichte das PGC die bis dato größte publizierte GWAS mit 36.989 Patienten und 113.075 Kontrollen, aus der die Identifizierung von 108 mit Schizophrenie assoziierten Genloci mit etwa 350 überwiegend im Gehirn exprimierten Genen hervorging. Unter den 108 Genloci befanden sich auch 83 bislang unbekannte Assoziationen [1]. Diese Studie stellte die Grundlage für vorliegende Arbeit dar.

Suszeptibilitätsgene

Die individuelle Krankheitsanfälligkeit („Suszeptibilität“) auf genetischer Ebene entsteht aus der Interaktion von Suszeptibilitätsallelen und protektiven Allelen, die jeweils auf vielen verschiedenen Genen zu finden sind [98,102]. Es konnten bereits vielversprechende Kandidatengene aufgedeckt werden. Diese scheinen bei den Erkrankten verändert zu sein und machen sie anfälliger für eine Psychose (daher „Suszeptibilitätsgene“). So wurden anhand der vorgestellten Methoden unter vielen anderen die dopaminassoziierten Gene DRD2 [103] und COMT [104], die glutamatasoziierten Gene NRG1 [105,106], DTNBP1 [98] und DAOA [77] identifiziert. Darüber hinaus sind auch andere Gene bekannt, z.B. das in neuronales Wachstum involvierte DISC1 [107] oder erbB-4 [106]. Bei Stefánsson und Kollegen [61] zeigten sich signifikante Assoziationen mit NRG1 und TCF4, die in neuronaler Entwicklung, Gedächtnis und Kognition eine Rolle zu spielen scheinen. In der oben erwähnten PGC-Analyse konnten zudem bekannte Gene wie u.a. DRD2, GRM3, GRIN2A, SRR, GRIA1, CACNA1C, usw. erneut genomweite Signifikanz erreichen. Die Ergebnisse bekräftigen bereits bestehende Krankheitshypothesen und enthüllten aussichtsreiche, bislang unbekannte Kandidatengene [1]. Weiterführende Studien müssen klären, inwieweit diese Gene mit krankheitsassoziierten Defiziten wie z.B. kognitiven Defiziten in Zusammenhang stehen.

Das Endophänotypenkonzept

Eine Schwierigkeit in der Aufdeckung von Suszeptibilitätsgenen besteht darin, dass der sehr variantenreichen Schizophrenie vermutlich mehrere Gendefekte von interpersonell unterschiedlichem Ausmaß zugrunde liegen. Eine Suchstrategie für potentielle Risikogene ist das Endophänotypenkonzept, mit dessen Hilfe man die Erkrankung versucht zu „dekonstruieren“: Um Gen- bzw. Genlocus-Hypothesen aufzustellen, bedient man sich einzelner Aspekte der Erkrankung, wie z.B. Daueraufmerksamkeit, und fokussiert nicht auf die „komplette“ Erkrankung [11,12]. Diese Aspekte werden als Endophänotypen bezeichnet. Sie werden von „unmittelbaren Geneffekten direkter beeinflusst“ und sind „vermutlich einer weniger komplexen genetischen Determination“ [108, S. 207]) unterlegen als der komplexe Krankheitsphänotyp, was die Identifizierung ihrer zugrun-

deliegenden Gene vereinfachen sollte [9,109,110]. Gottesman und Gould [11] stellten fünf Kriterien auf, die eine Eigenschaft bzw. eine Fähigkeit erfüllen muss, damit sie als Endophänotyp gelten kann:

1. Der Endophänotyp wird mit der Erkrankung assoziiert (Spezifität)
2. Der Endophänotyp muss vererbbar sein (Heritabilität)
3. Der Endophänotyp ist unabhängig von der Krankheitsaktivität (Stabilität)
4. In Familien wird der Endophänotyp mit der Krankheit zusammen vererbt (Kosegregation)
5. Der Endophänotyp wird bei nicht-erkrankten Familienmitgliedern in stärkerem Ausmaß vorgefunden als in der Normalbevölkerung (Sensitivität).

Dank des *Consortium on the Genetics of Schizophrenia (COGS)* konnte auf Grundlage großer Stichproben eine Reihe von u.a. neurokognitiven Endophänotypen identifiziert werden, von denen 12 grundlegend in die Neurokognitionsforschung eingegangen sind. Einer davon ist das verbale Lernen und Gedächtnis (VLG, Näheres im Kapitel 1.3), das im Zentrum der vorliegenden Arbeit steht [12,106,109,111-113].

1.2 Schizophrenie als neurokognitive Störung und defizitäre verbale Lernfähigkeit

»... *schizophrenia can legitimately be viewed, in essence, as a disorder of neurocognition* «
Green und Nuechterlein, 1999 [114, S. 309]

Bereits Bleuler und Kraepelin beschrieben kognitive Defizite bei ihren Patienten [14,115]. Neurokognitive Defizite stellen eine weitaus größere Einschränkung für die Alltagstauglichkeit als Positivsymptome dar und sind für 20-60 % der Varianz des schlechten funktionellen Outcomes verantwortlich. Sie bestehen als drittes Symptomcluster neben Positiv- und Negativsymptomen und sind maßgeblich dafür verantwortlich, dass Schizophreniepatienten nach Abklingen akuter Krankheitssymptome der berufliche und soziale Wiedereinstieg selten gelingt [2,16,17,116-118]. Durch die NIMH-MATRICES-Initiative konnten mittels metaanalytischer Verfahren folgende kognitive Dysfunktionen aufgedeckt werden: Verarbeitungsgeschwindigkeit, Aufmerksamkeitsleistung (AL), verbales und nonverbales Arbeitsgedächtnis (AG), verbales Lernen und Gedächtnis (VLG), visuelles Lernen und Gedächtnis sowie logisches Denken und Problemlösen (Exekutivfunktion, EF) [119,120]. Zwischen 61-78 % der Betroffenen leiden an diesen überdauernden, von der Krankheitsaktivität eher unabhängigen Dysfunktionen und erreichen in neuropsychologischen Tests zwischen 1 SD und 2,5 SD schlechtere Resultate als Kontrollprobanden [4,118,121-123].

Gesichert ist, dass die *originären* kognitiven Defizite nicht durch Positivsymptome hervorgerufen werden [124] und auch keine Nebenwirkung etwaiger Medikamente sind, da z.B. auch nicht-

medizierte Patienten und nicht-schizophrene Blutsverwandte an ihnen leiden [8,81,125]. Dies erklärt sich vermutlich in der geteilten *genetischen Vorbelastung*, also in der Menge an Risikogenen, die sich mit zunehmender Anzahl phänotypisch erkrankter Verwandten vermehrt bei psychopathologisch auffälligen, aber auch bei scheinbar gesunden Mitgliedern der Familie anhäuft [8].

Kognitive Defizite sind über den Krankheitsverlauf stabil und häufig schon vor Ausbruch der Erkrankung messbar, was sie zu einem bedeutsamen Prädiktor macht [7]. Dennoch erfahren nicht alle Patienten kognitive Defizite und auch vorhandene Einschränkungen präsentieren sich unterschiedlich. Um die individuellen Besonderheiten zu untersuchen, haben sich zahlreiche Forschungsarbeiten mit dem Konzept des *dynamischen Testens* auseinandergesetzt (siehe Unterkapitel 1.4) [2,118].

Kognitive Defizite sind – ähnlich wie Negativsymptome und im Gegensatz zu Positivsymptomen – bislang unzureichend medikamentös therapierbar. Nach wie vor ist umstritten, ob und inwieweit bestimmte atypische Neuroleptika eine Wirkung auf sie haben [118,126]. Neben Medikamenten werden nichtmedikamentöse Therapiemethoden, wie beispielsweise kognitive Trainings eingesetzt [127]. Es zeigt sich jedoch, dass die zur Verfügung stehenden Behandlungsmöglichkeiten bei weitem nicht zufriedenstellend sind [3].

In Endophänotypenstudien wurden in vielen Fällen gut operationalisierbare, kognitive Leistungsmerkmale der Schizophrenie als definierendes Merkmal verwendet. Kognitive Leistungen stehen eng mit hirnmorphologischen und -funktionalen Veränderungen im Rahmen der Erkrankung im Zusammenhang und weisen enge Bezüge zur genetischen Grundlage der Schizophrenie auf [2,16,28]. Unter anderem folgende kognitive Traits wurden vom COGS als potenzielle Endophänotypen befunden: Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis, Verbales deklaratives Gedächtnis [12,113]. Die zahlreichen Facetten des für die vorliegende Arbeit zentralen verbalen Lernens sollen im Folgenden näher beleuchtet werden.

1.2.1 Lernkonzepte und Lernfähigkeitsstörungen bei Patienten mit Schizophrenie

Zentrales Thema der vorliegenden Dissertation ist die verbale Lernfähigkeit. *Lernen* wird definiert als Prozess, der der (wertfreien) Veränderung eines Zustandes dient. Damit ist die Aneignung von Fähigkeiten oder Wissen gemeint, die uns erlaubt, in Situationen adäquat zu reagieren [29,128]. Verbale Lernfähigkeit wiederum ist die Bereitschaft und Fähigkeit, *verbale* Information zu erwerben, zu speichern und wiederzugeben. Das „Gerüst“ verbaler Lernfähigkeit stellen verschiedene kognitive Teilleistungen dar, wie Aufmerksamkeitsprozesse und Vigilanz, sensorische Fähigkeiten, das verbale Arbeitsgedächtnis sowie Exekutivfunktionen. Diese Teilleistungen sind untereinander verbunden, selbst sehr komplex und können auch unabhängig vom verbalen Lernen bei Patienten eingeschränkt sein. Um das Konzept der verbalen Lernfähigkeit in seiner Komplexität zu betrachten, sollen die Teilleistungen im Folgenden vorgestellt werden.

1.2.1.1 Gedächtnisstörungen bei Patienten mit Schizophrenie

Im neuropsychologischen Sinne umfasst das Gedächtnis die Verarbeitung, Speicherung und Wiedergabefähigkeit von aufgenommenen verbalen und non-verbalen Informationen. Gedächtnis und Lernvermögen sind daher eng miteinander verbundene Prozesse. Ermöglicht werden diese Funktionen durch die synaptische Plastizität, also der Fähigkeit von Gehirnzellen, sich abhängig von ihrer Nutzung anzupassen. Übungsvorgänge sind eine Möglichkeit, die synaptische Plastizität anzuregen [129].

Ungeachtet der Vielzahl an existierenden Modellvorstellungen wird das Gedächtnis als Funktionseinheit unterschiedlicher, interagierender Systeme beschrieben. Grundlegend besteht das Gedächtnis aus zwei Dimensionen, die funktionell miteinander gekoppelt sind. Die zeitliche Dimension umfasst das sensorische Gedächtnis (früher Ultrakurzzeitgedächtnis genannt), das Arbeitsgedächtnis (früher Kurzzeitgedächtnis, KZG) und das Langzeitgedächtnis (LZG). Bei Bedarf kann Information aus dem LZG wieder ins KZG zurückgerufen werden. Die inhaltsbezogene Dimension besteht aus explizitem (deklarativem) und implizitem (prozeduralem) Gedächtnis. Explizite Gedächtnisinhalte umfassen Faktenwissen und können verbal wiedergegeben werden, wohingegen implizite Gedächtnisinhalte (z.B. eine automatische Handlungsabfolge wie das Zuknöpfen einer Jacke, Radfahren, Tangotänzen usw.) zunächst nicht verbal wiedergegeben werden können [130,131].

Es können im Rahmen der Erkrankung weitestgehend alle Komponenten des Gedächtnissystems betroffen sein, wobei eine starke Beeinträchtigung der verbalen Gedächtnisdomäne angenommen wird [4,5,119,132]. Je nach betroffenem Gedächtnissystem können sich die Patienten nicht mehr an Ereignisse, Namen oder Aufträge erinnern, neues Wissen wird nicht behalten, sie haben Wortfindungsstörungen oder vergessen die Medikamenteneinnahme. Die Rehabilitationsfähigkeit sowie die (berufliche) Souveränität werden dadurch massiv behindert [4,5]. Gedächtnisdefizite zeigen sich retrospektiv häufig vor Krankheitsausbruch und treten auch bei biologischen Verwandten von Schizophreniepatienten auf [155,194].

Biologie des Gedächtnisses – Präfrontaler Cortex und Hippocampus

Als anatomische Korrelate des Gedächtnisses werden, abhängig von der betrachteten Gedächtnisdomäne, das Striatum, der Thalamus, das Cerebellum und insbesondere der PFC sowie Teile des medialen Temporallappens wie der Hippocampus gesehen [65,192,193,336].

Präfrontaler Cortex (PFC): Er ist Teil des Frontallappens und eng mit darunterliegenden subkortikalen Strukturen des limbischen Systems sowie den Basalganglien verbunden. Er hat eine integrierende, steuernde und kontrollierende Funktion, denn er empfängt sensorische Signale von außen und leitet sie an entsprechende Hirnmodule weiter, wo sie verarbeitet und gegebenenfalls gespeichert werden. Dort werden Informationen im Kontext äußerer Umweltfaktoren bewertet

und angepasst. So entstehen umweltbezogene Handlungspläne, emotionale Bewertung und Entscheidungsfähigkeit. Der PFC wird deshalb auch als „zentrales Hirnforum“ bzw. *Supervisory Attentional System* (SAS) bezeichnet [133,134]. Der PFC ist phylogenetisch jung und hat eine Kontrollfunktion über die phylogenetisch älteren Anteile des Gehirns. So lässt sich erklären, dass hohe kognitive Fähigkeiten wie die Bearbeitung sensorischer Information eher im Frontalhirn ablaufen, die „bloße Speicherung von Gedächtnisinhalten“ aber an phylogenetisch ältere Gehirnregionen weitergeleitet wird [135, S.56].

Der Hippocampus: Dieser liegt im Temporallappen der medialen Wand des Seitenventrikels an. Der Hippocampus bezeichnet eine Formation aus dem zytologisch in vier Schichten (CA1-CA4) bestehenden Ammonshorn, dem durch die hippocampale Fissur davon getrennten Gyrus dentatus sowie dem Subiculum. Unter diesen Strukturen bestehen komplexe neuronale Verbindungen. Im Hippocampus imponieren erregende glutamaterge Zellen. Er ist durch Afferenzen und Efferenzen mit vielen verschiedenen sensorischen Strukturen des Gehirns verbunden und bildet eine Art Schaltstelle für sensorische Informationen. Hervorzuheben ist seine Fähigkeit zur neuronalen Plastizität, die eng mit dem Erwerb neuer Gedächtnisinhalte zusammenhängt. Er ist mitverantwortlich für die Überführung von Informationen aus dem Kurzzeit- in das Langzeitgedächtnis, also für die Gedächtniskonsolidierung. Vermutet wird, dass der Hippocampus Erinnerungen generiert, wohingegen die Großhirnrinde Gedächtnisinhalte speichert. Bei der Schizophrenie konnten bilaterale Volumenminderungen des Hippocampus gezeigt werden [51,136,137]. Hervorzuheben ist hier die Korrelation zwischen vermindertem Hippocampusvolumen und verbalem Lernen, insbesondere bei Patienten mit Schizophrenie, nicht aber bei Gesunden [336]. Veränderungen zeigen sich auch bei nahen Blutsverwandten [55,82]. Ein verkleinerter Hippocampus ist bei Patienten mit Schizophrenie und deren nahen Blutsverwandten ebenso zu finden wie bei Menschen, die unter der Geburt eine Asphyxie erlitten [138].

1.2.1.2 Arbeitsgedächtnisdefizite bei Patienten mit Schizophrenie

Der Begriff *Arbeitsgedächtnis* (AG) wurde lange Zeit synonym zum Kurzzeitgedächtnis (KZG) gebraucht. Im heutigen Verständnis ist es jedoch eher ein Teil davon [2]. Es kann eingehende Information für kurze Zeit speichern, bei Bedarf manipulieren und an andere kognitive Funktionen oder – durch stetiges Auffrischen der Information (Üben) – an das Langzeitgedächtnis (LZG) weiterleiten [130,139-141]. Damit wir zum Beispiel den Anfang eines Satzes nicht vergessen, während er bis zu Ende ausgesprochen wird, hält das AG die sensorischen Informationen so lange bereit, bis wir sie verarbeitet – also entweder uns gemerkt oder in eine Reaktion umgesetzt haben. Es wird angenommen, dass das AG 7 ± 2 Informationseinheiten (sogenannte *chunks*) auf einmal halten kann [142]. Ein funktionierendes AG ist die Grundvoraussetzung für fast alle höheren kognitiven Leistungen [143], insbesondere ein erfolgreiches Lernverhalten.

Das Arbeitsgedächtnismodell von Baddeley und Hitch aus dem Jahr 1974 [144] geht davon aus, dass im AG verschiedene Aufgaben parallel erledigt werden können. Das Modell beinhaltet die

zentrale Exekutive, welche die Verbindungsstelle zur Exekutivfunktion darstellt und die die Steuerung für weitere drei Komponenten übernimmt: Die *phonologische Schleife* für verbale Information, der *visuell-spatiale Notizblock* für visuo-spatiale Information sowie der *episodische Puffer* für multimodale, episodisch präsentierte Information sowie die Verknüpfung von Arbeits- mit Langzeitgedächtnisinformation (z.B. Abgleich phonologischer und lexikalischer Repräsentationen) [139,145]. Die zentrale Exekutive kontrolliert die eingehenden Inputs aus dem sensorischen Gedächtnis und weist sie einem der drei Komponenten zu. Laut Baddeley können daher unterschiedliche Informationstypen (z.B. Rechnen und Wörtermerken) gut gleichzeitig verarbeitet werden, ähnliche Informationen (z.B. zwei Rechenaufgaben) jedoch eher weniger gut. Die zentrale Exekutive sorgt des Weiteren für den Transport von Information ins Langzeitgedächtnis und ist für die Bündelung der Aufmerksamkeit zuständig. Für das Konzept der verbalen Lernfähigkeit ist die phonologische Schleife relevant, da sie für die Verarbeitung und Speicherung verbaler Information verantwortlich ist. Sie besteht aus dem *passiven Speicher*, der kapazitätsbeschränkt ist, verbale Information aus dem sensorischen Gedächtnis wahrnimmt und 1-2 Sekunden aufrechterhält, ehe sie verblasst. Um verbale Information länger als diese Zeit zu halten, ermöglicht der sogenannte *artikulatorische Kontrollprozess* eine Art inneres Sprechen (sog. *subvocal rehearsal*). Auditiv und visuell aufgenommene verbale Information gelangt an unterschiedlicher Stelle in die phonologische Schleife. Auditiv erfasste Information gelangt direkt in den passiven Speicher, wohingegen visuell aufgenommene Information zunächst durch inneres Sprechen verbalisiert werden muss.

Arbeitsgedächtnis und Schizophrenie: Patienten schneiden in AG-Tests meist schlechter ab als Gesunde. Dabei sind alle Domänen des AG betroffen [143]. Viele Autoren bezeichnen Arbeitsgedächtniseinbußen als neurokognitives Kerndefizit [29,146,147], Goldman-Rakic sogar als Ursache der Schizophrenie: Die Prozesse eines defizitären AG könnten nicht mehr angemessen ausgeführt werden, es komme zur Reizüberflutung, wodurch das Verhalten vermehrt durch Umgebungsreize gesteuert werde. Dies führe zu einer vermehrten Ablenkbarkeit, Aufmerksamkeitsstörungen und Fehlinterpretation von Ereignisgründen und damit zu Wahn, Halluzination und Denkstörungen [140].

Biologie und Genetik des Arbeitsgedächtnisses: Jacobsen nahm bereits 1936 an, dass der präfrontale Cortex das zentrale biologische Korrelat des Kurzzeitgedächtnisses sei [148]. Dies kann seit den 1970er Jahren pharmakologisch, elektrophysiologisch, neuropsychologisch und neurobildgebend untermauert werden. Zu den am häufigsten replizierten Befunden bei Patienten gehören eine abnorme neuronale Aktivität und Zellstruktur im PFC, speziell im dorsolateralen und ventrolateralen sowie im parietalen Cortex [140,149-151]. Auch bei Hochrisiko-Jugendlichen und nicht-erkrankten Verwandten konnten in dieser Region neuronale Abweichungen beobachtet werden. So konnten beispielsweise bei Hochrisiko-Jugendlichen Steigerungen der Aktivität im rechten

DLPFC, Verminderungen der Aktivität im linken DLPFC, Hyperaktivität im Cerebellum, Striatum und Thalamus identifiziert werden [9,83,152]. Vermutlich spielt Dopamin (DA) eine bedeutende Rolle für AG-Leistungen. Im Tierexperiment an Rhesusaffen konnte gezeigt werden, dass eine Antagonisierung präfrontaler DA-Rezeptoren (d.h. erniedrigter DA-Spiegel bzw. eine verminderte DA-Stimulation am D₁-Rezeptor) mit schlechteren AG-Leistungen einhergeht [68,153]. Möglicherweise bewirkt eine Unterfunktion dopaminerger Rezeptoren die AG-Defizite im Rahmen der Schizophrenie. In einer Arbeit von Abi-Dargham und Kollegen konnte eine Überexpression der DA-Rezeptoren bei Patienten nachgewiesen werden, welche vermutlich aus einem chronischen DA-Defizit hervorgeht [154].

Defizite zeigen sich bei Patienten zeitlich stabil und treten unabhängig von akuten Episoden auf [155]. Ando und Kollegen schätzten die Heritabilität von AG-Störungen auf 49 % [156]. Sowohl AG-Defizite als auch neurobiologische Korrelate finden sich bei nicht-erkrankten nahen Verwandten [12,83,157]. AG-Einschränkungen beginnen meist schon vor Ausbruch der Schizophrenie und gelten damit als Risikofaktor [36,158]. Insgesamt erfüllt auch das AG die Kriterien für einen Endophänotypen [83,157]. In zahlreichen Studien wurde ein Zusammenhang zwischen schlechter AG-Leistung und dopaminassoziierten Genvarianten gefunden. Einen Überblick über die aktuelle Studienlage zur Genetik des AG bei Schizophrenie gibt *Tabelle 1* am Ende dieses Unterkapitels wieder.

1.2.1.3 Exekutive Dysfunktion bei Patienten mit Schizophrenie

Exekutivfunktionen (Lat. *Executio*: Ausführung, Verwaltung) bezeichnen ein Bündel an kognitiven Ressourcen, die zielführendes Verhalten ermöglichen und koordinieren als kognitive Fähigkeiten „höherer Ordnung“ über ein komplexes neuronales Netzwerk die verschiedenen notwendigen Teilschritte „niedrigerer Ordnung“ [159,160].

EF sind stark von AG-Leistungen abhängig und umgekehrt (siehe dazu auch 1.2.1.2). Insbesondere die phonologische Schleife scheint wichtig zu sein [144,146,161]. Dies hat anatomische und funktionelle Gründe: Zum einen lassen sich beide Funktionen im selben Hirnareal (PFC) verorten, zum anderen müssen zur Bearbeitung exekutiver Handlungen sog. Kontextfaktoren berücksichtigt werden. Dazu zählen z.B. die Beachtung der Aufgabenstellung, Umweltbedingungen oder notwendige Verhaltensanforderungen [162]. Das AG hält diese Kontextfaktoren für die Dauer der Aufgabe bereit, so dass sie ständig mit der momentanen Handlung abgeglichen werden können.

Aufgrund der Vielschichtigkeit der EF werden zahlreiche Hirnregionen und neuroanatomische Schaltkreise für diese komplexe Funktion verantwortlich gemacht. Bei dysfunktionaler EF zeigt sich häufig der (dorsolaterale) PFC verändert. Entsprechende Defizite können sich als *Hypofrontalität*, also mit verminderter präfrontaler Aktivität [57,159,160,163]. Andere Befunde betreffen

den Anterioren Cingulären Cortex (ACC) [160,164], den Thalamus [160] oder das eng mit frontalen Hirnarealen vernetzte limbische System, z.B. in Form einer erhöhten Glutamatkonzentration im Hippocampus während exekutiver Leistungen [165,166].

Defizitäre EF zählen zur neurokognitiven Kernsymptomatik der Schizophrenie [4,28,122,167]. Im klassischen Testparadigma, dem Wisconsin Card Sorting Test (WCST, [335]) schneiden Patienten schlechter ab als Gesunde und anderweitig psychiatrisch Erkrankte [168]. Geschädigte EF verhindern, dass der Erkrankte eine Abfolge in seine Handlung integriert und machen ihn unflexibel, wenn sich Handlungen kurzfristig ändern müssen. Dies erschwert die soziale und berufliche Rehabilitation [2,16,17,27,169]. Auch EF scheinen eine genetische Basis zu haben [170]. Einen Überblick zum Forschungsstand exekutiver Dysfunktion und Genetik bietet *Tabelle 2*.

1.2.1.4 Aufmerksamkeits- und Vigilanzstörungen bei Patienten mit Schizophrenie

Unter „Aufmerksamkeit“ wird im neuropsychologischen Sinne ein Konstrukt an Fähigkeiten verstanden, relevante Reize zu fokussieren und irrelevante Reize abzuschirmen. Gute Aufmerksamkeitsleistung (AL) ist daher die Grundlage für höhere kognitive Leistungen und somit auch von Lernprozessen. Nur relevante Reize werden an höhere Kognitionen (z.B. AG oder EF) weitergeleitet, so dass stets versucht wird, „...die besten Voraussetzungen für angepasste Handlungen zu schaffen“ [171, S. 167]. Die Komplexität zeigt sich auf neurophysiologischer Ebene in Form eines vielfachen Ineinandergreifens verschiedener kortikaler und subkortikaler Strukturen. Stärkere Aktivierungen bei Aufmerksamkeits tests wurden vor allem im dorsolateralen PFC sowie in Regionen des Parietal- und Temporallappens gemessen [172].

Bei Patienten treten AL-Störungen häufig auf, oftmals bereits vor Erkrankungsbeginn. Auch bei Individuen mit erhöhtem Erkrankungsrisiko sind (verbale) AL-Störungen messbar, weshalb auch sie als Prädiktor für die Schizophrenie gelten. Bei Verwandten nehmen AL-Störungen mit zunehmender genetischer Belastung zu [170,173].

Da die Lernfähigkeit maßgeblich von der Qualität der AL des Individuums abhängt, ist defizitäre AL auch mit geringerem Lernpotential verbunden [191]. Für verbale Lern tests ist neben grundlegenden Sprachkenntnissen und einem intakten verbalen Gedächtnis auch eine funktionierende verbale AL notwendig [4]. Die (verbale) Aufmerksamkeit hat sich insgesamt als vielversprechender Endophänotyp erwiesen [12,109,175] und konnte bereits mit diversen Genloci und SNPs bei Patienten mit Schizophrenie in Verbindung gebracht werden. Eine Übersicht zur Studienlage zeigt *Tabelle 3*.

Tabelle 1: Studienlage zur Genetik des Arbeitsgedächtnis bei Patienten mit Schizophrenie

Autoren	Kognitionsstest	Gen (Chromosom), Genfunkt.	SNP / Allel	Zusammenfassung der Studie
Diaz-Asper et al., 2008 [176]	n-back	COMT (22q11) Dopamin-System	rs737865 (Val108/158Met)	Patienten (n = 325), deren nichtpsychotische Geschwister (n = 359), gesunde Kontrollen (n = 330) Signifikante Effekte und Trends für SNP rs737865 in allen Konditionen des n-back Tests (G-Homozygote mit schlechtesten Testergebnissen) Variante Val108/158Met im COMT-Gen → Einfluss auf AG-Leistung
Weickert et al., 2004 [177]	n-back	COMT (22q11) Dopamin-System	(Val108/158Met)	Medikamentenstudie an Patienten Met-Homozygote zeigten im Gegensatz zu Val-Homozygoten eine Verbesserung ihrer Leistung nach Behandlung mit Neuroleptika (4 Wochen Med. gg. 4 Wochen Placebo). → Val/Met-Polymorphismus mgl. Faktor für Wirksamkeit antipsychotischer Medikamente auf kognitive Funktion
Meyer-Lindenberg et al., 2006 [178]	n-back	COMT (22q11) Dopamin-System	rs4680 rs2097603 rs165599	fMRT-Studie an Gesunden (n=126) Einzel-SNP: rs4680-Genotyp zeigte höhere präfrontale Aktivierung bei AG-Test bei Val-Allel-Trägern und –Homozygoten verglichen mit Met-Homozygoten. 3-SNP-Haplotyp: Interaktion Val158Met (rs4680)-Polymorph. mit P2-Promoterregion (SNP rs2097603) und 3'-Region (rs165599) → prognostiziert ineffiziente AG-Leistung
Burdick et al., 2005 [179]	Digits backward (verbales AG)	DISC1 Proliferation und Migration neuronaler Zellen	hCV1650649 hCV12001930	Studie an Patienten (n=250) → hCV1650649 (Pat. mit 2 Risikoallelen erzielten sign. schlechtere Testergebnisse als Pat. mit 1 oder keinem Risikoallel) → hCV12001930 ähnliche Ergebnisse (hohes Kopplungsgleichgewicht mit hCV1650649) DISC1 Genotyp → Einfluss auf verbales AG (erklärt 3 – 4 % der Varianz)
Blokland et al., 2011 [180]	n-back			fMRT-Studie an gesunden, monozygoten und dizygoten Zwillingen (n=319) → Verteilungsmuster der Hirnaktivierung während Testdurchführung: Heritabilität 40-65 %, im Mittel 33 %
Yu et al., 2016 [181]	n-back	CAMKK2 (12q24.2)	rs1063843 Risikoallel TT/TC	fMRT-Studie an Gesunden (n=84) → Träger des Risikoallels (TT/TC) zeigten durchweg erhöhte Aktivität im DLPFC im Vergleich zu Nicht-Risiko-Homozygoten (CC) → rs1063843 hat einen Effekt auf die Aktivierung des linken Caudatum (dorsale Region des Striatum) während der n-back-Testung

(Fortsetzung zu Tabelle 1): Studienlage zur Genetik des Arbeitsgedächtnis bei Patienten mit Schizophrenie

Autoren	Kogniti- onstest	Gen (Chromo- som), Genfunkt.	SNP / Allel	Zusammenfassung der Studie
Callicott et al. 2005 [182]	n-back	DISC1 Proliferation und Migration neurona- ler Zellen	rs821616 (Ser704Cys)	fMRT-Studie an Patienten (n=252), deren nicht-psychotische Geschwister (n=311) und gesunde Kontrollen (n=238) → Homozygote gesunde Träger des Ser704-Allels im Gegensatz zu Cys704-Allelträgern: Reduktion grauer Substanz im Hippocampus, abnormaler Anstieg hippocampaler Aktivität während n-back-Testung → Homozygote schizophrene Träger des Ser704-Allels: Reduz. hippocamp. NAA-Pegel
Krug et al., 2008 [183]	CPT (2- back-Ver- sion)	NRG1	rs35753505	Neurokognitive und fMRT-Studie an Gesunden (n=429), fMRT-Studie an einer Sub- gruppe (n=85). → der SNP-Status wurde bestimmt und mit AG-Leistung und Hirnaktivierung korreliert → kein Effekt des genetischen Status auf Leistung im AG-Test → ein linearer Effekt des SNPs auf neuronale Aktivität wurde durch das fMRT-Experi- ment aufgedeckt: Hyperaktivität des superioren frontalen Gyrus (BA 10) war korreliert mit der Anzahl an Risikoallelen. → AG-Leistung zwischen den Gruppen variiert mög- licherweise nicht, da BA 10 bei Risikoallelträgern kompensieren könnte

Tabelle 2: Studienlage zur Genetik der Exekutivfunktionen bei Patienten mit Schizophrenie

Autoren	Kognitions-test	Gen (Chromosom), Gen-funkt.	SNP / Allel	Zusammenfassung der Studie
Klaus et al., 2017 [195]	CANTAB	DRD2 und COMT (Val158Met) Dopamin-Syst.	C957T CC-Homozygote	Studie an Gesunden (n=122) DRD2 C957T signifikant mit EF assoziiert → CC-Homozygote reduzierte Leistung → Mgl. vermittelt durch das Erleben traumatischer Ereignisse in der Kindheit → Keine signifikanten Befunde für COMT Val158Met.
Soler et al., 2016 [77]	TMT-B WCST	DAOA und RGS4 Glutamat-System	rs3916965, rs3916967, rs2391191, rs778294, rs3918342, rs1421292 (DAOA) und rs1507754, rs10917670, rs951436, rs951439, rs2661319 (RGS4)	N=753: Patienten (n=222), gesunde erstgradige Verwandte (n=531) → DAOA Haplotyp GAGGCT wurde mit schlechteren Ergebnissen im TMT-B (p=0,018) bei Pat. assoziiert → RGS4 zeigte keine signifikanten Befunde → von allen untersuchten SNPs scheint nur rs2391191 (DAOA) von funktioneller Relevanz zu sein
Koiliari et al., 2014 [196]	WCST u.a.	CSMD1 (8p23.2)	rs10503253 A-Allel	Studie an Gesunden (n=1149) → A-Allel-Träger zeigten schlechtere Testergebnisse für alle WCST-Untereinheiten → A-Allel wird mit weniger effizienter präfrontaler Funktion assoziiert
Barnett et al., 2007 [197]	WCST	COMT (22q11)	Val158Met-Genotyp	Metaanalyse (12 Studien) → kleiner aber signifikanter Zusammenhang zwischen Val158Met-Genotyp und Leistung im WCST bei gesunden Individuen, aber nicht bei Patienten
Callicott et al. 2005 [182]	WCST	DISC1 Proliferation und Migration neuronaler Zellen	rs821616 Ser704-Allel-Träger	fMRT-Studie an Patienten (n=252), deren nicht-psychotische Geschwister (n=311) und gesunde Kontrollen (n=238) → Im WCST wiesen alle Ser704-Allel-Träger, darunter gleichermaßen Patienten, deren Geschwister und die gesunden Kontrollen, schlechtere Resultate auf
Liu et al., 2006 [198]	WCST	DISC1 oder GNPAT	rs2793092-rs2793091 (DISC1) rs487047-rs508908-rs538643-rs539699-rs578945 (GNPAT)	Familienstudie: 102 Schizophrenie-Kernfamilien mit min. 2 betroffenen Geschwistern (N=399), Taiwan → eine Subgruppe (n=164): Durchführung WCST → DISC1 u. GNPAT weisen keine Assoziation mit Ergebnissen im WCST auf

Tabelle 3: Studienlage zur Genetik der Aufmerksamkeit bei Patienten mit Schizophrenie

Autoren	Untersuchte Neurokognition	Verwendetes Testparadigma	Gen (Chromosom), Genfunktion	SNP / Allel	Zusammenfassung der Studie
Ohi et al., 2013a [199]	Aufmerksamkeit/ Konzentration Daueraufmerksamkeit und Vigilanz	WMS-R und CPT	AKT1	rs2494732 A-Allel versus G/G-Genotyp	MRT-Studie an Patienten (n=117) und Gesunden (n=189) → Aufmerksamkeit und Konzentration schlechter bei A-Allel-Trägern des SNP rs2494732 als beim G/G-Genotyp. → Gleiche Assoziation bei Durchführung des CPT → A-Allel-Patienten hatten kleinere Volumina der grauen Substanz im rechten inferioren Parietallappen (mit Aufmerksamkeit in Verbindung gebracht) sowie in der frontostriatalen Region verglichen mit Patienten mit G/G-Genotyp.
Liu et al., 2006 [198]	Daueraufmerksamkeit	CPT	DISC1 Proliferation und Migration neuronaler Zellen	rs2793092- rs2793091	Familienstudie: 102 Schizophrenie-Kernfamilien mit min. 2 betroffenen Geschwistern (N=399), Taiwan → eine Subgruppe (n=231 bzw n=225): CPT-Testung → DISC1 ist mit Daueraufmerksamkeit assoziiert
Hui et al., 2016 [200]	Aufmerksamkeit	RBANS	DBH (Dopamin-System)	DβH 5'-Del/Del- Polymorphismus	Fall-Kontroll-Studie: Patienten mit chronischer SCZ. (n=733) und gesunde Kontrollen (n=544) → Bei Patienten waren die Testergebnisse niedriger bei der DβH 5'-Del/Del-Genotyp-Gruppe als in der DβH 5'-Ins/Del-Genotyp-Gruppe und der DβH 5'-Ins/Ins-Genotyp-Gruppe
Yu et al., 2016 [181]	<i>Attentional executive control</i> , DLPFC-Funktion	Stroop-Test	CAMKK2	rs1063843	fMRT-Studie an Gesunden (n=84) → Träger des Risikoallels (TT/TC) zeigten durchweg erhöhte Aktivität im DLPFC im Vergleich zu Nicht-Risiko-Homozygoten → rs1063843 hat einen Effekt auf die Aktivierung des linken Cerebellums während Stroop-Testung

1.3 Das sekundäre verbale Gedächtnis

Das *verbale Lernen und Gedächtnis* (VLG) wird als eine zusammenhängende Funktionskette beschrieben, die der Abspeicherung verbaler Information dient: Vom Empfang verbaler Information in das sensorische Gedächtnis, über die phonologische Schleife des verbalen Arbeitsgedächtnisses bzw. Kurzzeitgedächtnis (primäres verbales Gedächtnis; PVG) über das sekundäre verbale Gedächtnis (SVG) bis hin zum verbalen Langzeitspeicher [2,16,144]. Diese Fähigkeit ermöglicht dem Menschen, sprachlich verschlüsselte Informationen zu erfassen, zu verstehen und zu konsolidieren. Innerhalb des Konstruktes „verbales Lernen und Gedächtnis“ [184] lassen sich Teilglieder in den unterschiedlichen Verarbeitungsstufen verbaler Informationen identifizieren. Diese schließen u.a. das *verbale deklarative Gedächtnis* (VDG) [12,112,185], das *verbale episodische Gedächtnis* (VEG) [186] und das *sekundäre verbale Gedächtnis* (SVG) [2,13,29] ein. In der vorliegenden Arbeit steht überwiegend das *sekundäre verbale Gedächtnis* (SVG) im Fokus, da hierzu die umfassendsten Befunde vorliegen (siehe MATRICS).

Green und Kollegen grenzen innerhalb der komplexen verbalen Gedächtnisprozesse das unmittelbare (immediate) verbale Gedächtnis vom sekundären (secondary) verbalen Gedächtnis ab und beschreiben das SVG als diejenige Fähigkeit, verbale Informationen aufzunehmen und über einen Zeitraum von einigen Minuten bis wenigen Stunden abzuspeichern. Die Speicherdauer der Information läge hier oberhalb des unmittelbaren Gedächtnisses, sei aber ebenso nicht mit der des Langzeitgedächtnisses gleichzusetzen [2].

In der Erforschung genetischer Grundlagen schizophrenieassoziierter neurokognitiver Defizite wird das SVG zunehmend fokussiert, da es einen vielversprechenden Endophänotypen darstellt [2,12,13,84,185].

1.3.1 Abgrenzung des sekundären verbalen Gedächtnisses von anderen Gedächtniseinheiten und Messmethoden

Üblicherweise wird dieser Teil des Gedächtnisses mit dem Lernen von Wortlisten oder kurzen Textpassagen getestet. Geht man davon aus, dass das menschliche AG 7 ± 2 Informationseinheiten präsent halten kann, übersteigt die Menge an Information der gemerkten Wörter die Kapazität des verbalen AG. Mit der maximalen Merkspanne von wenigen Stunden unterschreitet das SVG jedoch auch die Kapazität des Langzeitgedächtnisses, welches Informationen über Tage und sogar Jahre aufrechterhalten kann, weshalb es mit keinem der beiden gleichgesetzt werden kann [2,142]. Es existieren statische und dynamische Testparadigmen (siehe Unterkapitel 1.4). Bei Green und Kollegen wird das Merken kleinerer Textpassagen und kurzen Gesprächen als verbaler Lerntest „[...] ohne dynamische Komponente“ beschrieben [2, S. 132]. Als Beispiel sei hier der *Logical Memory Test* (LM), Untertest der Wechsler Memory Scale, 3. Edition (WMS-III-LM; [187]) genannt. Es zeigte sich jedoch, dass dynamische Methoden wie „Listenlernen“ eine stärkere Aussagekraft über funktionelles Outcome aufweisen [2]. Für die vorliegende Arbeit wurde daher ein dynamisches Testparadigma, der Verbale Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT) [188], gewählt.

Es gibt daneben eine Reihe weiterer (dynamischer) verbaler Lerntests, wie den Auditiv-verbale Lerntest (AVLT, englische Ursprungsversion des VLMT, [189]) oder den California Verbal Learning Test (CVLT) [190].

1.3.2 Defizite des verbalen Lernens- und Gedächtnisses bei Patienten mit Schizophrenie
Patienten mit Schizophrenie zeigen deutliche Defizite im SVG [5,185,201,202] – und das bereits im Prodromalstadium der Erkrankung [7,36]. Viele Autoren betrachten das SVG sogar als das am stärksten betroffene neurokognitive Defizit der Erkrankung (Effektstärken bis $d=1,41$) [4-6,13,185]. Die Defizite zeigen sich weitgehend unabhängig vom Alter bei Erkrankungsbeginn und erweisen sich über den Verlauf der Erkrankung als relativ stabil [5,13,167,201]. Das Ausmaß kognitiver Defizite bei Schizophrenie scheint primär mit der Negativ- und weniger mit der Produktivsymptomatik der Erkrankung assoziiert zu sein, wie einige Studien belegen [203]. Antipsychotische Medikamente scheinen für die Defizite nicht vordergründig ursächlich zu sein [201,204]. Für einige neuere Wirkstoffe gibt es zwar Hinweise auf eine Verbesserung verbaler Lern- und Gedächtnisdefizite [3,205], jedoch erlaubt die Studienlage mit kontroversen bzw. nicht ausreichend replizierten Arbeiten keine eindeutige Aussage [206].

Obwohl vermutlich alle Bereiche des verbalen Lern- und Gedächtnisprozesses beeinträchtigt sind [5,12] und Patienten weniger verbale Information behalten können als Gesunde [6], scheinen die Patienten eher Probleme mit dem Einspeichern der Information, also dem *Encodieren*, als mit dem Abrufen zu haben [185]. Insgesamt ist es offenbar so, dass die Patienten vor allem ein „Lernproblem“ als ein „Gedächtnisproblem“ haben [185,207,208].

In einer Metaanalyse von Green und Kollegen [2] konnte gezeigt werden, dass in allen analysierten Studien Defizite im SVG die stärksten Assoziationen zu funktionellem Outcome aufwiesen und somit bedeutsame Prädiktoren darstellen [6,16,117,132]. Es zeigten sich Assoziationen zwischen SVG und psychosozialem Outcome, insbesondere wenn das betroffene Individuum zusätzlich stark an Negativsymptomen leidet, was häufig der Fall ist [13,132]. Etwa 40 % der Variabilität des psychosozialen Funktionsniveaus könnten laut [132] durch Defizite im SVG erklärt werden, 26 % durch Negativsymptome (kombiniert insgesamt 49 %). Bei Rempfer und Kollegen wird die Fähigkeit verbale Information zu behalten und zu nutzen als Fähigkeit mit „unmittelbarer Wichtigkeit für psychosoziale Rehabilitation“ [29, S. 320] beschrieben, da sie schlussendlich Lernprozesse generell ermögliche [29]. Die Ergebnisse dieser und weiterer Studien deuten darauf hin, dass das SVG eine „Schlüsselkognition“ für Lernprozesse darstellt und damit elementar für Rehabilitationserfolg, klinischen Outcome, Berufserfolge, Zurechtkommen in Familie und Gesellschaft und somit Lebensqualität ist, da für die Erfüllung sozialer und beruflicher Rollen Verhaltensregeln und Anweisungen verstanden, abgespeichert und abgerufen werden müssen [6,114,227].

Auch auf neurobiologischer Ebene sind Auffälligkeiten fassbar. Insbesondere der Hippocampus zeigt sich für das verbale episodische bzw. das deklarativ-episodische Gedächtnis relevant, wie

zahlreiche bildgebende Studien für Patienten mit Schizophrenie darlegen konnten [228,213,336]. Dynamische Testparadigmen zur Messung verbaler Lernfähigkeit konnten ebenfalls mit hippocampalen Anomalien in Verbindung gebracht werden. In [229] zeigte sich ein größerer Hippocampus bei Gesunden mit besserer Leistung im CVLT assoziiert. Es existieren jedoch auch zahlreiche derartige Studien (SVG-Leistungen und Volumen bzw. Stoffwechselprozesse) für Patienten mit Schizophrenie (RAVLT: [230]; CVLT: [213]; VLMT: [217]). Auch der PFC scheint verändert zu sein (z.B. untersucht als VEG: [231]). [186] verglich Patienten mit Schizophrenie mit Patienten mit rechtshemisphärischen Frontallappenläsionen und kam zum Schluss, dass die Defizite im VEG (gemessen mit CVLT) bei den Untersuchungspersonen ähnlich waren. Auch die Konnektivität zwischen Hippocampus und PFC könnte für Defizite verantwortlich sein [336]. In [232] findet sich bei Patienten mit größeren verbalen Lernschwierigkeiten ein vergrößertes Caudatus-Volumen. Zusammenhänge zwischen schlechter verbaler Lernleistung und morphologischem Erscheinungsbild können auch auf Genebene gezeigt werden: In [214] z.B. wird ein Allel des SNPs rs1130214 des AKT1-Gens beschrieben, das gleichzeitig Assoziationen zu schlechteren verbalen Leistungen im CVLT und reduzierter grauer Materiedichte im medialen und dorsolateralen PFC aufwies.

1.3.3 Genetische Überlegungen zum sekundären verbalen Gedächtnis

Eine Reihe von Familien- und Zwillingsstudien hat gezeigt, dass insbesondere erstgradige Verwandte von Betroffenen in den verschiedenen verbalen Lernfähigkeitstests zwar bessere Ergebnisse erzielten als ihre erkrankten Angehörigen, aber schlechter abschnitten als gesunde Kontrollpersonen – mit einer Effektstärke von bis zu 0,54 (CVLT: [10,81,112,184]; AVLT: [13,81]; HVLT: [84]). Mit zunehmender Anzahl an psychotischen Familienmitgliedern (und damit zunehmender genetischen Belastung) steigt auch die Drastik der neuropsychologischen Symptome bei nicht-psychotischen Verwandten [8]. Es finden sich zudem Berichte über veränderte bzw. dysfunktionale neuroanatomische Korrelate, die mit verbaler Lernfähigkeit assoziiert wurden (z.B. einer verkleinerten Hippocampusstruktur oder vermindert aktiver Hippocampus) bei nichterkrankten Verwandten ersten Grades [55,217].

1.3.4 SVG als Endophänotyp

Vieles deutet darauf hin, dass das SVG nicht erst als Resultat potentiell neurotoxischer Auswirkungen eines chronischen Krankheitsprozesses defizitär wird, sondern eine ätiologische, genetisch relevante Komponente besitzt. Das SVG könnte also ein vielversprechender Endophänotyp sein [13,84]. Im Folgenden sollen die für die Endophänotypen relevanten Kriterien nach Gottesman und Gould [11] (Siehe Unterkapitel 1.1.1.5) für das SVG geprüft werden.

Der Endophänotyp ist mit der Krankheit assoziiert (Spezifität): Trotz heterogener Studienlage zeichnet sich die Tendenz ab, dass bei der Schizophrenie stärkere verbale Gedächtnisdefizite auftreten als bei anderen psychiatrischen Erkrankungen. [207] fand zwischen Schizophrenie und unipolarer Depression keine Unterschiede im verbalen Gedächtnis anhand AVLT. In [209] jedoch

schnitten Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu Patienten mit Depression im CVLT schlechter ab, was sich auch im Vergleich mit bipolaren Störungen zeigte [210].

Der Endophänotyp muss vererbbar sein (Heritabilität): Mehrere Studien haben die Heritabilität des SVG an Gesunden und an Schizophrenie Erkrankten untersucht. In einer COGS-Studie von Greenwood et al. konnte eine Heritabilität von 25 % für Listenlernen (CVLT) errechnet werden [109]. Das bedeutet, dass 25 % der Varianz des Endophänotyps genetisch erklärt werden können. Tuulio-Henricksson et al. konnten dies zuvor mit einer Effektstärke von 0,21 zeigen [211].

Der Endophänotyp ist unabhängig von der Krankheitsaktivität (Stabilität): Eine Metaanalyse von über 110 Studien zeigte, dass Defizite im verbalen Gedächtnis (hier gemessen als VDG) ein stabiles Merkmal der Erkrankung darstellen [185]. Die Defizite äußerten sich in jedem Krankheitsstadium und weitestgehend unabhängig von der Krankheitsaktivität. Sowohl Hochrisiko-Jugendliche, nicht-medizierte Ersterkrankte als auch chronisch kranke, langfristig medizierte Patienten leiden an entsprechenden Beeinträchtigungen [7,13,125,167]. Nebenwirkungen antipsychotischer Medikamente sind nicht grundsätzlich ursächlich für die Defizite, ebenso wenig alleinige Aufmerksamkeits- und Vigilanzprobleme [13]. Interessant ist, dass viele neurokognitive Defizite bei remittierenden Patienten fast gänzlich abklingen ($\pm 0,5$ SD vom Normallevel), Defizite des VDG jedoch konstant sind. Die Ergebnisse entsprechender Tests liegen bei etwa 1 SD unterhalb des Mittelwertes gesunder Probanden. Retrospektiv betrachtet sind auch vor Ausbruch der Erkrankung VDG-Beeinträchtigungen bemerkbar, was sie zudem zu einem Risikoindikator macht [212].

In Familien wird der Endophänotyp mit der Erkrankung zusammen vererbt (Kosegregation): Bei nichtbetroffenen Zwillingspartnern von Patienten mit Schizophrenie, die eine schizotypische Persönlichkeit aufwiesen [233] fanden sich, ähnlich wie bei ihren erkrankten Zwillingen, Leistungsschwächen in WMS-III-LM und CVLT. Individuen mit schizotypischer Persönlichkeit ohne Familienangehörige mit Schizophrenie wiesen diese Defizite hingegen nicht auf. Mit zunehmender Anzahl an psychotischen Familienmitgliedern nahm die Drastik der Defizite (z.B. VLG, gemessen anhand WMS-R-LM) bei nicht-psychotischen Verwandten zu [8].

Der Endophänotyp wird bei nicht-erkrankten Familienmitgliedern in stärkerem Ausmaß vorgefunden als in der Normalbevölkerung (Sensitivität): In vielen Familienstudien zeigte sich, dass v.a. erstgradige Verwandte in verbalen Lerntests (u.a. CVLT, AVLT, HVLT) schlechter abschnitten als gesunde Kontrollpersonen, aber besser als ihre erkrankten Angehörigen. Die Effektstärken lagen bei bis zu $d = 0,65$ [10,13,81,84,112,184,185]. Auch bezüglich der Neuroanatomie weisen Verwandte von Patienten defizitäre Merkmale auf. So konnte bei ihnen beispielsweise eine reduzierte Hippocampusmaterie gemessen werden [55,82]. Wie oben angedeutet, war das Hippocampusvolumen mit den Leistungen in Tests für verbale Gedächtnisleistungen assoziiert [213,336].

Das SVG stellt in Zusammenschau der oben genannten Gründe einen idealen Endophänotypen dar, der zur weiteren Erforschung genetischer Grundlagen eingesetzt werden kann [13].

1.3.5 Forschungsstand zu Genen bzw. Genloci für SVG

Mithilfe des Endophänotypenkonzeptes konnten in Assoziations- und Kopplungsstudien bereits einige Gene bzw. Genloci für verbales Lernen identifiziert bzw. in Erwägung gezogen werden. Die Datenlage ist jedoch limitiert und inkonsistent. Im Folgenden sollen einige zum Thema gefundene Studien detaillierter beschrieben werden. Im Supplementum dieser Arbeit befindet sich eine Tabelle mit einem erweiterten Überblick über Arbeiten, die zum Thema gefunden wurden. In einer finnischen Stichprobe wurden verschiedene ätiologisch relevante Genabschnitte, sogenannte *quantitative trait loci (QTL)*, und putative Endophänotypen mithilfe einer Kopplungsstudie untersucht. Verbales Lernen und Gedächtnis wurde mittels CVLT getestet. Es wurden starke Hinweise ($p = 0,026$) für einen entsprechenden Genabschnitt (Marker: D4S2361) auf Chromosom 4q21 gefunden. Der LOD-Score wurde mit 2,96 berechnet [184].

Greenwood et al. untersuchten in einer Assoziationsstudie 94 funktionell relevante Schizophrenie-Kandidatengene hinsichtlich ihres Einflusses auf putative Endophänotypen, u.a. das verbale Lernen und Gedächtnis (gemessen anhand CVLT). Es wurden $n=219$ europäischstämmige (127 SCZ und 92 NCS) sowie 76 afrikanischstämmige Personen (62 SCZ und 14 NCS) untersucht. Das CACNAG2-Gen sowie das GRIN2B-Gen konnten dort mit unterschiedlichen Komponenten des VLG in Zusammenhang gebracht werden [106].

Eine weitere Arbeit der Arbeitsgruppe um Greenwood analysierte in einer genomweiten QTL-basierten Kopplungsstudie die vom COGS vorgelegten 12 Endophänotypen, u.a. auch das verbale Gedächtnis. Genotypisiert wurden $N=1286$ Probanden aus insgesamt 296 Schizophreniefamilien, davon führten $n=1004$ den CVLT durch. Defizite zeigten sich sowohl bei Patienten als auch bei deren klinisch nicht betroffenen Verwandten. Ein moderater Trend wurde für den CVLT für Chromosom 8q24 gefunden, der LOD-Score betrug 2,4 [111].

Egan und Kollegen zeigten in einer Studie, dass das T-Allel des SNP hCV11245618 auf dem GRM3-Gen deutlich zwischen den CVLT-Leistungen von Kranken und Gesunden unterscheiden konnte. Personen mit dem Risikoallel wiesen dabei eine geringere hippocampale Aktivierung bei der Einspeicherung von verbalem Material auf [74].

Ziel der Studie einer finnischen Forschergruppe um Pietiläinen war, spezifische Allele des Proteinkinase-B-codierenden AKT1-Gens hinsichtlich ihres Einflusses auf quantitative kognitive und neuroanatomische Merkmale zu untersuchen, die einerseits mit Schizophrenie und andererseits mit der bipolaren Störung in Zusammenhang stehen. Für die Untersuchung wurden $N=298$ erkrankte Zwillinge (davon $n=61$ mit Schizophrenie und $n=31$ mit bipolarer Störung) sowie 65 gesunde Kontrollzwillingspaare genotypisiert und dem CVLT unterzogen, während MRT-Scans ihres Gehirns angefertigt wurden. Es zeigte sich, dass eines der drei untersuchten AKT1-Allele, das A-Allel des SNP rs1130214, signifikant mit VLG verknüpft war. Dasselbe Allel war auch mit reduzierter grauer Substanzdichte im medialen und dorsolateralen PFC assoziiert ($p<0,05$). Weiterhin hatten Paare mit gleichem rs1130214-Genotyp signifikant häufiger ähnliche Ergebnisse im

CVLT als Paare mit unterschiedlichem Genotyp. Die Ergebnisse zeigen, dass das Gen AKT1 seinen Effekt auf das VLG über neuronale Netzwerke wie den PFC ausübt [214].

In einer Studie von Dietsche et al. [220] wurde der Einfluss von SNP rs1006737 auf dem Gen CACNA1C (auf Chromosom 12p13.3) untersucht. Dieses Gen gehört zu einer Familie von Genen, die für die Produktion von Calciumkanälen codieren. Zahlreiche Befunde weisen darauf hin, dass CACNA1C mit Lernfähigkeit, Gedächtnis, neuronaler Plastizität und der hippocampalen Formation in Zusammenhang steht [215-217]. CACNA1C SNP rs1006737 ist als Suszeptibilitätslocus in zahlreichen GWAS konsistent mit psychiatrischen Erkrankungen assoziiert worden, insbesondere mit Schizophrenie (OR = 1,15: [218]; OR = 1,16: [219]; OR = 1,77: [215]) und auch spezieller mit verbalen Gedächtnisdefiziten [216]. Dietsche und Kollegen führten in einer Studienkohorte von N=100 gesunden Probanden eine Genanalyse des CACNA1C SNP rs1006737 durch, die etwa die Hälfte (n=49) der Probanden als Risikoallelträger (A-Allel, n=9 Homozygote und n=40 Heterozygote) identifizierte. Als Testparadigma wurde der VLMT verwendet. Es zeigte sich, dass der Genotyp signifikant mit dem Ergebnis im VLMT assoziiert war: Risikoallelträger zeigten signifikant schlechtere Ergebnisse. Mithilfe eines MRT-gestützten Verfahrens (Diffusions-Tensor-Bildgebung, DTI) konnten die Wissenschaftler zudem zeigen, dass bei Risikoallelträgern der Hippocampus eine geringere Dichte aufwies als bei Patienten ohne Risikoallel. Ein kausaler Zusammenhang konnte durch die Studie nicht bewiesen werden [220].

Die Forschungsgruppe um Lennertz [221] untersuchte den Einfluss des C-Allels des rs9960767 Polymorphismus des TCF4-Gens auf Defizite im verbalen deklarativen Gedächtnis (VDM, gemessen anhand VLMT). Das Gen wurde zuvor in einer GWAS mit einem 1,23fach erhöhten Risiko für Schizophrenie assoziiert [61]. Das Gen befindet sich auf Chromosom 18q21.2 und ist an der normalen Hirnentwicklung beteiligt. Wider Erwarten hatten Träger des C-Allels nicht schlechtere, sondern bessere Ergebnisse im VDM, verglichen mit Trägern des AA-Allels. Nichtsdestotrotz sind Gedächtnisleistungen durch den TCF4-Genotyp verändert, weshalb eine Rolle dieser Genvariante in der Entwicklung gedächtnisassoziierter neuronaler Strukturen zu vermuten ist. In einer Studie von Wirgenes und Kollegen wiederum wurden mehrere TCF4-SNPs auf eine Assoziation mit neuropsychologischen Testparadigmen, darunter auch dem CVLT, untersucht [222]. Es zeigte sich, dass vier der untersuchten SNPs (Minorallele von rs1377243 und rs2958188 sowie Majorallele von rs41396445 und rs10871582) mit schlechteren Leistungen im CVLT assoziiert waren.

1.4 Dynamisches Testen kognitiver Leistung und Lernpotential

1.4.1 Einleitung in das Thema Dynamische Testdiagnostik: Vorteile des dynamischen Testens im Vergleich zur Einpunktmessung

Verlauf der Schizophrenie, Behandelbarkeit und Alltagsfähigkeit der Betroffenen hängen maßgeblich vom Ausprägungsgrad kognitiver Defizite ab. Die Messung kognitiver Funktionen und damit die Erfassung von Defiziten tragen zum Verständnis basaler biologischer Prozesse der Krankheitsentstehung und der Folge genetischer Abweichungen bei. Niedrige Leistungen in neuropsychologischen Tests präzisieren einen schlechten funktionellen und möglicherweise auch klinischen Outcome sowie niedrige Therapieresponse und somit eine beeinträchtigte Lebensqualität für den Patienten [2,16,223].

Auch das in der vorliegenden Arbeit als zentrales Paradigma behandelte SVG bzw. die daraus ableitbaren Lernverlaufsmerkmale stellen ein wichtiges prognostisches Werkzeug dar. Üblicherweise wird das SVG über den Summenscore einschlägiger Testverfahren operationalisiert. Das bedeutet, dass das komplexe Geschehen verbaler Lernleistung auf *einen* Kennwert reduziert wird. Die im Folgenden dargestellten Annahmen der dynamischen Testtheorie stellen eine gut definierte Möglichkeit dar, unterschiedliche Lern- und Leistungsvorgänge differenziert zu bewerten. Limitiert wird die kognitive Leistungsmessung allgemein dadurch, dass kognitive Leistungen bei Patienten mit Schizophrenie zwar während des gesamten Erkrankungsverlaufes auftreten, in Umfang und Stärke aber einem un stetigen Verlauf unterworfen sind. Statische Testung misst die kognitive Fähigkeit zu einem Zeitpunkt und erlaubt die Erhebung aktueller Kompetenzen. Diese Beobachtung wirft daher die Frage auf, ob sich bei derart veränderlichen Merkmalen anhand von „konstatierenden Einpunktmessungen“ Prognosen für längerfristige Verläufe ableiten lassen oder ob es kognitive „Verlaufsmerkmale“ braucht, um funktionale Verlaufsmerkmale vorhersagen zu können. Mit dieser Überlegung konfrontiert wurde im Laufe der Jahre, unter anderem unter Verwendung von Arbeiten Lew Wygotskis und Joseph Zubins [224], als Alternative zu herkömmlichen Statustests die *Dynamische Testtheorie* entwickelt. Als Ziel des Dynamischen Testens gilt die Erfassung *intraindivideller Variabilität* kognitiver Performanz mit Hilfe spezifischer Variationen des testdiagnostischen Kontextes [224].

» *The idea of “learning potential” requires a fundamental shift in assessment: from what the individual currently knows to what the individual is capable of learning.* «

Green et al., 2000 [2, S. 131]

Dynamische Testprozeduren erlauben es, über die in statischen Einpunktmessungen abbildbaren, momentanen Kompetenzen hinaus das Optimum der aktuellen kognitiven Leistungsfähigkeit und das Ausmaß möglicher kognitiver Veränderbarkeit – das Lernpotential – einer Testperson abzuschätzen. Das Lernpotential stellt an dieser Stelle möglicherweise die entscheidende Brücke zwi-

schen den vorhandenen kognitiven Grundfertigkeiten und den erreichbaren, komplexen funktionellen Fähigkeiten dar [2,225]. Die Erkenntnisse aus dynamischen Testprozeduren könnten zur Entwicklung therapeutischer Interventionen beitragen, die sich an den Bedürfnissen und Fähigkeiten der Patienten orientieren, ohne ihn zu über- oder unterfordern. Insbesondere für die Leistungen von Personen unterprivilegierter Herkunft oder „irregulärer Lerngeschichte“ soll sie ein faireres und valideres Abbild liefern [226].

1.4.2 Grundsätzliche Umsetzung dynamischer Testverfahren

Werden im Rahmen der klassischen Testtheorie statische, d.h. stabile kognitive Funktionen gemessen, kann anhand der dynamischen Testdiagnostik die Veränderlichkeit der kognitiven Fähigkeit abgeschätzt werden [224]. Dabei wird Veränderlichkeit im Sinne einer Reaktion des Probanden auf zusätzliche Instruktionen und Verstärkung begriffen. Hierunter zählen z.B. Wiederholungsdurchgänge im Verlauf der Durchführung [189,234], Lösungshilfen oder Rückmeldungen [235]. Die eingesetzten Testparadigmen erfassen somit nicht nur den aktuellen Status der kognitiven Leistungsfähigkeit eines Probanden, sondern sind in der Lage, auch die Lernfähigkeit, d.h. die Modifizierbarkeit kognitiver Funktionen abzubilden.

Dynamische Testprozeduren, die bekannteste Variante ist der für die vorliegende Arbeit verwendete *Lerntest*, bestehen aus mehreren Testdurchläufen, in der Regel aus einer Prätest-Training-Posttest-Sequenz. Zusätzlich können verschiedene Kontextvariablen in den Testablauf eingebaut werden (z.B. intensiverte Instruktionen), die dem Patienten als Lernhilfen dienen sollen [226,236-239]. Die Ergebnisveränderung zwischen den Lerndurchgängen und das Ausmaß, in dem der Patient von den Kontextvariablen profitieren konnte, werden als Lernpotential bezeichnet [240].

Hinter dem Wiederholungsschema steht die Annahme, dass eine einmalige Testung von Messfehlern behaftet ist. Besonders hohe oder niedrige Leistungen unterliegen wahrscheinlich zufälligen Messfehlern und es ist unwahrscheinlich, dass diese Fehler bei einer Testwiederholung ein zweites Mal auftreten [241]. Zum anderen soll neben dem (kognitiven) Status auch die Veränderungskomponente aufgezeichnet werden. Joseph Zubin, der in einem seiner *Drei Axiome* postuliert, jedes Individuum und jedes Merkmal seien auch durch einen Grad an Variabilität mit einem je spezifischen Muster („Spielbreite“) gekennzeichnet, schlug schon 1950 vor, Personen mehrfach zu testen, um bei ihnen eine Leistungsveränderung festzustellen. Innerhalb ein und derselben Testsituation wurde nun zweimal getestet – zum einen vor und zum anderen nach einer zwischen-geschalteten Intervention [337, ref. in 226].

Häufig klinisch und wissenschaftlich genutzte Messparadigmen im dynamischen Testkonzept sind z.B. der WCST für exekutive Funktionen und Listenlerntests wie der in der vorliegenden Arbeit verwendete VLMT zur Messung des SVG. Der dynamische Charakter von Listenlerntests besteht in der Wiederholung des zu encodierenden Materials [2].

Ein Ziel diverser Studien war es, einen testtheoretisch begründbaren Algorithmus zur Klassifizierung der Probanden zu entwickeln. Es konnte letztendlich ein *typikalitätslogisches Analysemodell* [243] erstellt werden: Im Sinne des besagten Modells wird initial die Leistung für den Prätest-Wert in einem hypothetischen Paralleltest prognostiziert und anschließend dem tatsächlichen Posttest-Wert gegenübergestellt. Die Prognose für den Prätest-Wert basiert auf der Reliabilität des Prätests durch lineare Regression. Unter Beachtung des Standardfehlers der Prognose für den besagten hypothetischen Paralleltest wird im folgenden Schritt ein Konfidenzintervall berechnet und die Abweichung zu den tatsächlich eingetretenen Posttest-Werten vom prognostizierten Paralleltestwert bestimmt. Liegt der Posttest-Wert nicht innerhalb dieses Intervalls, bedeutet dies, dass es sich um eine signifikante Leistungsveränderung handelt und wird folglich als Veränderung klassifiziert. Ist das Gegenteil der Fall und liegt der betrachtete Posttest-Wert innerhalb der Intervallgrenzen, wird keine Veränderung des wahren Wertes von Prä- zu Posttest angenommen. Die Veränderung wäre in diesem Fall also im Hinblick auf die Irrtumswahrscheinlichkeit α zu klein, als dass man sie als solche anerkennen könnte. Decken- und Bodeneffekte können in dieser Herangehensweise kontrolliert werden.

In einer solchen Klassifikation ist es möglich, eine Gruppe leistungsschwacher Probanden differenzierter zu betrachten und unter ihnen Subgruppen hinsichtlich ihres Veränderungspotentials zu bilden. Ein Rückgriff auf Normierungsdaten ist hierfür nicht unbedingt nötig [244]. Die Klassifikation ermöglicht die Unterscheidung von Personen ohne kognitive Beeinträchtigungen bereits zu Testbeginn von solchen, die zu Testbeginn Defizite aufweisen, jedoch von den geschilderten Veränderungen der Kontextvariablen profitieren und ihre Leistung im Verlauf verbessern können („Lerner“) und solchen, denen eine solche Leistungssteigerung nicht gelingt („Nichtlerner“). Im Gegensatz zur statischen Einpunktmessung, in denen je nach Ansatz die beiden letzteren Gruppen als initial beeinträchtigt zusammengefasst werden (z.B. WCST) oder die beiden ersten Gruppen aufgrund ähnlicher Summenscores nicht unterschieden werden, gelingt es nun, die Personen mit Leistungseinschränkungen zu differenzieren in solche, bei denen eine Verbesserung der Leistung unter günstigen Bedingungen möglich ist von solchen, die auch mit Unterstützung keine Remission der Defizite erwarten lassen [237].

1.4.3 Validierung der Dynamischen Testdiagnostik

Dem Bedarf einer prognostisch validierbaren Klassifizierung dynamischer Testleistungen wurde in den 1990er Jahren Rechnung getragen, indem verschiedene Konzepte vorgestellt und weiterentwickelt wurden [237,244,245]. Eine in der Schizophrenieforschung und Klinik häufig verwendete, ursprünglich anhand des WCST entwickelte Typologie sieht eine Einteilung anhand der Testleistungen in Lerner, Nichtlerner und sogenannte Highscorer vor [237]. Der Entwicklung dieser Typologie lag die Beobachtung zugrunde, dass Patienten sich nicht nur in Hinblick auf das Ausmaß kognitiver Fähigkeiten unterschieden, sondern auch, inwiefern sie von verbalen Lernhil-

fen (oder einfachen Wiederholungen) profitierten. Infolgedessen wurde versucht, anhand von speziellen Interventionen oder Hilfestellungen (z.B. einer intensivierten Instruktion oder positiven verbalen Verstärkung) die Leistung der Probanden zu beeinflussen und sie dementsprechend systematisch zu gruppieren. Es konnte gezeigt werden, dass Highscorer im gesamten Testverlauf gleichbleibend hohe Ergebnisse erzielten. Lerner vermochten mithilfe der Unterstützung während des Tests zu den Ergebnissen der Highscorer im Sinne einer *katalytischen Kompensation* aufzuschließen. Nichtlerner konnten von Prätest zu Posttest trotz Unterstützung keine signifikante Ergebnisverbesserung erzielen und ihre Leistungen glichen nur während der Trainingsphase denen der Lerner und Highscorer (*prothetischen Kompensation*) [174,234,237,246].

Die Konstruktvalidität dieser Klassifizierung wird von einigen Studien untermauert. Häufig wurde ein Zusammenhang zwischen dem Lernerstatus im WCST und Ausmaß an Verbesserung im AVLT gefunden. WCST-Nichtlerner konnten sich im Verlauf der Durchgänge nur eine begrenzte Anzahl an Wörtern merken, wohingegen Lerner und Highscorer immer besser wurden [29,237,239,247]. Die Konstruktvalidität wurde auch an anderen Testparadigmen geprüft [29,248].

Die prognostische Validität des Lernpotentials konnte für das (funktionelle) Outcome bei Patienten mit Schizophrenie metaanalytisch gut belegt werden (u.a. WCST und RAVLT: [2,6]). Des Weiteren wurde untersucht, inwiefern der *Lernerstatus* mit der Bereitschaft für und dem Erfolg in psychosozialer Rehabilitation korrelierte. Es zeigte sich, dass Highscorer diesbezüglich ein signifikant besseres Outcome als Nichtlerner aufwiesen (CVLT: [249]). In anderen Arbeiten wurde hohes Lernpotential mit Erfolg beim Medikamenten-Selbstmanagement (WCST: [237,250]), geringerem Ausmaß an Negativsymptomen (WCST: [239]), stärker ausgeprägten Problemlösefähigkeit ([237]; AVLT und WCST: [174]), erfolgreichere Aneignung von Fähigkeiten zur Kognitionsförderung (WCST und CVLT: [251]) sowie Arbeitsfähigkeiten (WCST: [252]), tendenziell erfolgreicherer Arbeitsreintegration (WCST und AVLT: [169,225]), Erwerbsstatus und psychosozialer Funktionsfähigkeit (WCST: [239]) sowie Aneignung von Alltagsfähigkeiten (WCST: [253]) assoziiert. Die Dauer der Erkrankung scheint die Lerner-Typologie nur wenig beeinflussen, weiterhin scheint sie nicht signifikant mit Erkrankungsstärke oder Medikation zusammenzuhängen [191,254].

Es soll nicht unerwähnt bleiben, dass es zum Konzept des dynamischen Testens auch kritische Stimmen gibt [255, 256], die dem Ansatz des dynamischen Testens keine im Vergleich zur statischen kognitiven Leistung inkrementelle prognostische Validität zuschreiben. Einschlägige Metaanalysen aber stehen bislang noch aus.

1.4.4 Biologische Grundlagen dynamischen Testens

Die Lokalisierung der während dynamischer Testung aktiven Hirnareale wird mit funktioneller Neurobildgebung (z.B. fMRT, Positronen-Magnetresonanztomographie (H-MRS) oder Positronen-Emissions-Tomographie (PET)) bewerkstelligt. Eine umfangreiche Studienlage liegt für den

WCST vor. Wiederholt konnte gezeigt werden, dass das WCST-Lernpotential bei Gesunden v.a. im DLPFC zu lokalisieren ist. In [257] wurde gezeigt, dass bei Gesunden die Größe des DLPFC mit den Leistungen im WCST korrelierte (je besser desto größer). In anderen Studien konnte anhand von Metaboliten-basierten H-MRS demonstriert werden, dass die Konzentration an N-Acetylaspartat (NAA), ein Marker für neuronale Plastizität [258], bei Gesunden im DLPFC positiv mit den Leistungen im WCST korrelierte [165]. Bei Patienten mit Schizophrenie hingegen war dieser Marker im DLPFC signifikant erniedrigt und stattdessen im ACC erhöht. Auch das exzitatorisch wirksame Glutamat schien dort höher konzentriert zu sein als bei Gesunden und wies ebenfalls eine positive Korrelation zum Lernpotential auf [164,165,254]. In [164] zeigten sowohl schizophrene Highscorer als auch schizophrene Lerner – im Vergleich zu Gesunden – eine Aktivitätssteigerung des rostralen ACC. Diese Aktivitätssteigerung verfolgte einen positiven linearen Trend mit dem Lernerstatus. Da alle gesunden Kontrollprobanden als Highscorer eingestuft wurden und diese keine signifikante Aktivität im ACC aufwiesen, suggerieren die Autoren, dass Schizophreniepatienten auf andere neuronale Strukturen zurückgreifen als Gesunde, um die gleichen kognitiven Funktionen auszuführen.

Weniger umfangreich ist die Studienlage zu verbalem Lernpotential, insbesondere mit Wortlistentests als Studiengrundlage. Dennoch betreffen replizierte Befunde bei Patienten eine verminderte hippocampale und cerebelläre Aktivität [65,192,259,260]. Weiterhin war bei Erkrankten auch der inferiore frontale Gyrus vermindert aktiv [260]. In einer anderen Studie fanden sich in einer AVLT-Studie Hinweise auf eine Lokalisation im PFC. Es wurde gleichwohl H-MRS verwendet, um unter anderem die Metabolite NAA, Glutamat und Cholin zu untersuchen. Es zeigte sich, dass bei chronisch erkrankten Patienten nicht nur die verbale Lernleistung schlechter ausfiel als bei nicht-medizierten Neuerkrankten und Gesunden, sondern auch die genannten Metabolite im linken PFC stärker reduziert waren als bei Neuerkrankten und Gesunden. Somit wiesen die Metabolitenkonzentrationen einen linearen Trend mit verbalen Lernleistungen im AVLT und demnach auch mit Chronizität auf [261].

In einer weiteren Studie konnten bei Schizophrenen im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden unterschiedliche Hirnareale für erfolgreiches und erfolgloses Wortlistenlernen ausfindig gemacht werden. Der rechte Hippocampus und cerebelläre Strukturen waren bei Patienten mit Schizophrenie trotz erfolgreichem verbalen Lernens vermindert aktiv. Bei Gesunden war bei erfolgreichem Lernen der rechte superiore Parietallappen aktiv. Diese Hirnstruktur war bei Patienten wiederum bei erfolglosem Lernen aktiv. Eine ähnlich inverse Funktionsweise zeigten Strukturen der rechten frontalen sowie linken mittleren Temporallappengegend [259]. Ähnlich wie in [164] vermuten die Autoren daher, dass Patienten mit Schizophrenie andere neuronale Netzwerke als Gesunde nutzen.

2 Zielstellung

2.1 Aktueller Wissensstand: Genetische Grundlagen verbaler Lernfähigkeit

Familien- und Zwillingsstudien haben zahlreiche Hinweise auf eine starke genetische Komponente der Schizophrenie geliefert. Die Suche nach einem einzelnen „Schizophrenie-Gen“ scheint aufgrund der vermutlich polygenen Ätiologie jedoch unzweckmäßig, so dass alternative Herangehensweisen zur Genidentifizierung gefunden werden müssen. Das Endophänotypenkonzept stellt einen vielversprechenden Ansatz dar, da es erlaubt, die einzelnen Facetten schizophrener Dysfunktionen auf ihre weniger polygene Basis hin zu untersuchen. Endophänotypen können also zur Identifizierung von Suszeptibilitätsgenen beitragen [12,90,110,113].

Kognitive Dysfunktion bringt große Einschränkungen für Patienten mit Schizophrenie mit sich. In zahlreichen Studien und Metaanalysen hat sich herauskristallisiert, dass insbesondere die verbalen Lern- und Gedächtnisfunktionen beeinträchtigt sind und den Betroffenen in der Rehabilitations- und Alltagsfähigkeit behindern [6,12,13,132]. Die Leistung in verbalen Lern- und Gedächtnistests, wie zum Beispiel im VLMT, variiert dabei stark von Patient zu Patient. Die Dynamische Testtheorie hält hierfür Möglichkeiten für eine systematische Differenzierung von Testleistungen der Patienten entsprechend ihrer kognitiven Performanz bereit. Es liegen Befunde vor, in denen die Resultate aus dynamischen Testungen mit dem individuellen funktionalen Outcome korrelieren und somit möglicherweise als qualitativer Prädiktor genutzt werden könnten [2].

Defizite in den verbalen Lern- und Gedächtnistests treten – wenngleich in milderem Ausmaß – bei Verwandten von Betroffenen auf (CVLT: [10,81,112,184]; AVLT: [13,81]). Dabei scheint es so zu sein, dass mit zunehmendem Verwandtschaftsgrad auch die Drastik der Defizite zunimmt [8]. Auch neuroanatomische Korrelate, die bei Patienten mit unzureichender verbaler Lernfähigkeit assoziiert wurden, sind bei Verwandten von Patienten auffällig [55]. Insgesamt verdichten sich somit die Hinweise auf eine genetische Komponente der verbalen Lern- und Gedächtnisfähigkeit. Die Studienlage suggeriert, dass die Endophänotypenkriterien für das verbale Lernen und Gedächtnis erfüllt sind [11,13,106,109].

Während für das sekundäre verbale Gedächtnis bislang einige Studien zur genetischen Basis vorliegen, ist dies für das Paradigma einer differenzierten Betrachtung der Lernfähigkeit mittels dynamischer Testverfahren nicht der Fall. Es stellt sich daher die Frage, ob Genloci bzw. Genotypen, die im Zusammenhang mit Defiziten des SVG bei Schizophrenie identifiziert wurden, gleichsam auch zwischen Personen mit unterschiedlichen Lernverläufen differenzieren. Insbesondere eine Unterscheidung von Personen mit hartnäckigen, durch mehrere Lerndurchgänge nicht modifizierbaren kognitiven Einschränkungen von solchen mit zwar initial substanziell beeinträchtigten, sich aber im Verlauf mehrerer Testdurchläufe deutlich verändernden Leistungen, stellt ein wichtiges Merkmal mit großer therapeutischer Relevanz dar. Beide beschriebenen Gruppen würden sich

unter Betrachtung der Indikatoren des SVG (meist operationalisiert über Summenscores in Wortlistenlerntests) kaum unterscheiden.

Unter den Annahmen der dynamischen Testdiagnostik ließen sich aber die genannten Gruppen differenzieren. Während Personen mit Leistungssteigerungen von niedrigem Niveau (Lerner) therapeutischen Interventionen mit katalytisch kompensatorischer Ausrichtung zugänglich sein sollten, sollten folglich für Patienten mit unveränderlichen Beeinträchtigungen eher prothetisch wirksame Interventionen vorgehalten bzw. entwickelt werden.

2.2 Ableitung der Fragestellung

Insgesamt kann an dieser Stelle zusammengefasst werden, dass die Schizophrenie eine äußerst schwerwiegende Erkrankung darstellt, die mit rezidivierenden Beeinträchtigungen der Wahrnehmung, des Denkens und Ich-Erlebens einhergeht. Zunehmend werden neurokognitive Störungen als weitere, das Leben empfindlich beeinträchtigende Symptome der Schizophrenie beschrieben. Neurokognitive Defizite persistieren in unterschiedlicher Ausprägung auch in ansonsten symptomfreien Intervallen und wirken sich in bemerkenswerter Weise auf die Alltagskompetenzen der Betroffenen, auf das sogenannte *funktionelle Outcome*, aus. In zahlreichen wissenschaftlichen Arbeiten hat sich der Endophänotyp *verbale Lernfähigkeit* als wirksamer Prädiktor identifizieren lassen. Die Ursachen dieser kognitiven Lernbeeinträchtigung sind bislang weitestgehend ungeklärt, die Studienlage suggeriert jedoch eine starke genetische Komponente.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist, innerhalb der für Schizophrenie diskutierten Risikogenmarkern [1] diejenigen zu identifizieren, die mit differenzierten Verläufen verbaler Lernfähigkeit assoziiert sind.

3 Material und Methodik

Die Daten der vorliegenden Dissertation entstammen der PAGES-Studie (Phenomics and Genomic Sample). Diese setzt sich zusammen aus über 3000 Kontrollen, annähernd 1000 Schizophreniepatienten und 300 Individuen mit anderen psychiatrischen Diagnosen und wurde unter anderem in [338-340] publiziert bzw. flossen deren Daten in größere Konsortien ein (z.B. die Studie des PGC, 2014 [1]). Ziel der vorliegenden Arbeit ist, im Rahmen einer genetischen Analyse auf Zusammenhänge zwischen dem Genotyp bestimmter SNPs und dem Auftreten schizophreneaasoziiierter Dysfunktionen zu untersuchen. Die Durchführung dieser Studie erfolgte im Rahmen dieser übergeordneten Katamneseuntersuchung an den Kliniken und Polikliniken für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitäten München und Halle-Wittenberg mit Zustimmung der jeweiligen Ethikkommissionen. Die Rekrutierung erfolgte am Standort München in den Jahren 1997 bis 2012, in Halle ist die Rekrutierung aktuell noch nicht abgeschlossen.

Im Folgenden soll eine Übersicht über das Untersuchungskonzept der vorliegenden Arbeit gegeben werden. Es werden die Operationalisierung der abhängigen und unabhängigen Variablen erklärt und die Erhebungsinstrumente beschrieben. Weiterhin werden das für die Durchführung verwendete Untersuchungsdesign und der Untersuchungsplan vorgestellt sowie eine deskriptive Stichprobenbeschreibung vorgenommen.

3.1 Stichprobenbeschreibung

Die Patientendaten der Stichprobe entstammen der oben beschriebenen PAGES-Studie, in der N=950 Probanden mit Schizophrenie erfasst werden konnten. Bei einem Teil dieses Münchner Patientenkollektives (n=362) erfolgte eine neuropsychologische Testung u.a. anhand des VLMT. Diese Teilstichprobe liefert die Datenbasis für die vorliegende Arbeit.

In die Studie wurden Patienten mit Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis (ICD-10 F.2) aufgenommen. Patienten mit affektiver Störung, bei denen zusätzlich psychotische Symptome auftraten sowie Patienten mit psychotischen Symptomen organischen oder substanzbedingten Ursprungs wurden ebenso ausgeschlossen wie Patienten mit bekannter aktiver Hepatitis B oder C und HIV-Infizierte. In der vorliegenden Studie wurden nur Patienten mit kaukasischer Abstammung berücksichtigt.

3.1.1 Soziodemographische Daten

Die in der vorliegenden Arbeit betrachtete Substichprobe (n=362) war im Mittel $M=38,46$ Jahre ($SD=10,89$) alt mit einem Range von 18 bis 70 Jahren. Aus der Studienpopulation waren n=219 Personen (60,5 %) weiblichen und n=143 Personen (39,5 %) männlichen Geschlechts. Diese Zahlen weichen sowohl von einer Gleichverteilung der Geschlechter ($\chi^2 [df=1]=15,956$; $p<0,001$) ab, als auch von der tatsächlichen Geschlechterverteilung der deutschen Gesamtbevölkerung [40] mit 51,1 % Frauen und 48,9 % Männern ($\chi^2 [df=1]=12,780$; $p < 0,001$).

Die Schulbildung der Probanden lag bei n=126 Personen (34,8%) im niedrigen Bereich (max. Hauptschulabschluss), bei n=98 Personen (27,1 %) im mittleren Bereich (max. Real- oder Mittel-schulabschluss) und bei n=138 Personen (38,1 %) im hohen Bereich (Abitur oder Fachabitur).

3.2 Operationalisierung der Fragestellung und Erhebungsinstrumente

3.2.1 Operationalisierung der unabhängigen Variablen – Genanalyse, Laborverfahren

Die Genetikforschung zur Schizophrenie arbeitet zurzeit intensiv mit 108 voneinander unabhängigen Genloci aus 128 genomweit signifikanten Genmarkern. Diese wurden im Jahr 2014 von der *Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium (PGC)* identifiziert [1]. In der vorliegenden Arbeit konnten von den 128 Genmarkern lediglich 126 Marker verwendet werden, da zwei von diesen im hier genutzten Datensatz nicht mit ausreichender Power imputiert werden konnten. Diesen konnten, wie oben bereits angedeutet, 108 LD-unabhängige Genloci zugeordnet werden, von denen die meisten der Forschung bislang unbekannt waren. Der vorliegenden Arbeit sollen diese 108 Genloci als genotypische Vergleichsgrundlage dienen.

3.2.1.1 DNA-Extraktion

Für die Analyse wurde den Probanden mittels EDTA-antikoagulierten Monovetten etwa 7 ml Venenblut entnommen. Es erfolgte eine Anonymisierung, Etikettierung und Lagerung der Blutproben bei -80 °C. Dann erfolgte die DNA-Gewinnung nach dem Protokoll des *QIAamp DNA Blood Maxi Kits* (Qiagen, Hilden) in folgenden Schritten:

Zellyse: Um die Leukozyten zu lysieren und die Nukleinsäuren freizusetzen, werden – nach erfolgtem Auftauen der Blutproben – diese mit ca. 5-10 ml mit 500 µl Proteinase K (Quiagen) versetzt. Zur Herstellung idealer Reaktionsbedingungen werden 12 ml AL-Puffer und Guanidinhydrochlorid (GHCl)-haltigen Lysepuffer (AW-1) zugesetzt. Mithilfe eines Vortexers (Vortex Genie, Firma Scientific Industries, Bohemia, New York, USA) wird die Mischlösung 60 Sekunden lang homogenisiert, um eine vollständige Zellyse zu erwirken. Es folgt die 30-minütige Inkubation der Lösung in einem Wasserbad mit 70 °C, um den DNA-Ertrag zu maximieren.

Adsorption der DNA an die Silicagelmembran: Durch die Bindung an eine Silicagelmembran erfolgt die Extraktion des Erbguts aus der Lösung. Hierzu wird die Hydrathülle der DNA entfernt, indem man der Probe 10 ml 96-100%igen Ethanol (C₂H₅OH) zufügt. Es folgt die Übertragung der wie beschrieben gemischten Lösung auf eine QIAamp Maxi Säule, die dann zur Fixierung bei 3000 rpm für 3 Minuten zentrifugiert wird. Hier sorgen festgelegte Salz- und pH-Modalitäten für eine selektive Bindung der DNA an die Membran. RNA und Nukleinsäure-bindende Proteine werden nicht adsorbiert und können entfernt werden.

Reinigung der DNA: Es folgt die Waschung mit GHCl-Puffer (AW-1). Anschließend erfolgt die Zentrifugierung bei 4000 rpm für 2 Minuten, um auch die restlichen Protein- und RNA-Verunreinigungen zu beseitigen. Um die Guanidiniumsalze zu entfernen, erfolgt eine weitere Waschung.

Die Probe wird hierfür mit 5 ml eines ethanolhaltigen, salzarmen Puffers (AW-2) versetzt und erneut 15 Minuten lang bei 4000 rpm zentrifugiert.

Elution der DNA: Im Anschluss erfolgt das Ablösen (Elution) der DNA von der Membran. Dies wird bewerkstelligt, indem die Membran mit 1,5 ml AE-Puffer für je 5 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert und anschließend für 2 Minuten bei 5000 rpm zentrifugiert wird. Nun steht die wie beschrieben gewonnene DNA für die Genotypisierung zur Verfügung. Vorerst muss jedoch die Konzentration eingestellt werden.

3.2.1.2 *Einstellung der Konzentration*

Die *Hochdurchsatzgenotypisierung* verlangt eine gleiche Konzentration der eingesetzten DNA-Lösungen. Für die vorliegende Studie wurde die Konzentration auf 50 ng/µl eingestellt. Hierfür kommt die PicoGreen-Methode zur Anwendung. PicoGreen ist ein hochempfindlicher Farbstoff, der ultrasensitive und fluoreszierende Eigenschaften aufweist. Diese Eigenschaften und die Fähigkeit, nur in doppelsträngiger DNA zu interkalieren, ermöglichen die Quantifizierung kleinster Mengen DNA. Die Intensität der Fluoreszenz korreliert mit der Menge der DNA.

Zunächst wird die DNA-Stammlösung 1:10 verdünnt. Hierfür pipettiert ein Pipettierroboter (Janus Automated Workstation, Fa. Clontech) jeweils 5 µl DNA zusammen mit je 45 µl destilliertem Wasser auf eine Mikrotiterplatte (96 Well Flat Bottom Plate Black, Fa. Greiner Bio – One). Nun wird eine Standard-DNA-Verdünnungsreihe erstellt. Eine vorgefertigte DNA-Lösung mit bekannter Konzentration (Human genomic DNA, Konzentration 100ng/ µl) wird jeweils 1:1 mit aqua dest. verdünnt (siehe *Tabelle 4*), wobei die jeweilige Verdünnung als Ausgangssubstanz für die nächstniedrigere Konzentration dient.

Tabelle 4: Standard-DNA-Verdünnungsreihe

	A	B	C	D	E	F	G	H
Konz. in ng/µl	100	50	25	12,5	6,25	3,125	1,5625	0

Das PicoGreen-Reagenz (Quant iT PicoGreen dsDNA reagent, Fa. Invitrogen GmbH) muss für eine Stunde bei Raumtemperatur in einem lichtdichten Behälter auftauen. Im nächsten Schritt wird eine 1:200 Verdünnung von PicoGreen in einem ebenso lichtdichten Röhrchen (50 ml) hergestellt. Die Vorbereitung der Messplatte (96 Well Flat Bottom Plate Black, Fa. Greiner Bio – One) erfolgt mithilfe des Pipettierroboters. Auf die Messplatte werden je Vertiefung 50 µl aqua dest. gegeben. In die ersten zwei Vertiefungen werden je 5 µl DNA-Standard dazu pipettiert. In die darauffolgenden Vertiefungen wird die Standard-DNA-Verdünnungsreihe mit jeweils 5 µl in je zwei Vertiefungen hinzugegeben. In jede Vertiefung wurde anschließend 145 µl PicoGreen-Mischung hinzugegeben. Nun erfolgt der Transport in das Fluoreszenzmessgerät (Victor 3 Multilabel Counter 1420).

Messung der DNA-Konzentration und Konzentrationseinstellung: Vor der Messung erfolgt ein Schütteln der Messplatte für 30 Sekunden, was eine Homogenisierung bewirkt. Die Bestimmung der Fluoreszenz erfolgt über eine Anregungswelle von 485 nm (blau), die Emission wird bei 535 nm (grün) gemessen (Victor 3 Multilabel Counter 1420, Fa. Perkin Elmer Inc.). Ein Computerprogramm (Optiplex GX620 Pentium 4 HT: Dell, Round Rock, TX, USA) liest die Messergebnisse ein und ermittelt das Verhältnis von aqua dest. zu DNA-Volumen, welches zur Herstellung einer vergleichbaren und reproduzierbaren Arbeitslösungskonzentration von 50 ng/µl nötig ist. Die Verdünnung für ein Endvolumen von je 500 µl mit 50 ng/µl erfolgt anschließend über den Pipettierroboter. Die so gewonnenen Lösungen wurden auf Mikrotiterplatten (Thermo-Fast 96-well plate: ABgene, Hamburg) gebracht und bei -20 °C gelagert.

3.2.1.3 Hochdurchsatzgenotypisierung

Die Genotypisierung der vorliegenden Arbeit wurde MALDI-TOF-MS-gestützt vorgenommen. Sie besteht aus den im Folgenden ausgeführten Schritten:

Multiplex-PCR: Mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) lässt sich gewonnene DNA vervielfältigen. Ein DNA-Segment lässt sich mit hitzestabiler DNA-Polymerasen, welche das entsprechende Segment anhand bekannter Basensequenzen lokalisieren können, vervielfältigen. Es werden hierfür zur DNA komplementäre Oligonukleotide als Startsequenzen (sogenannte Forward- und Reverse-Primer) sowie Desoxynukleotidtriphosphate (dNTP) als „Bausteine“ für die neu synthetisierten DNA-Stränge verwendet. Es erfolgt im ersten Schritt der Genotypisierung also eine Multiplex-PCR, um die SNP-flankierenden Genomsequenzen zu amplifizieren. Zur Durchführung werden Mikrotiterplatten verwendet (Thermo Fast 384 well Platten, Fa. ABgene). Ein Pipettierroboter gibt eine PCR-Mischung im Sinne der *Tabelle 5* sowie 2,5µl genomischer DNA in die Mulden der Mikrotiterplatte, die den zu vervielfältigenden Abschnitt enthält.

Tabelle 5: Reagenzien der Multiplex-PCR

Reagenz	Wasser	PCR-Puffer ¹ (10x)	MgCl ₂ ¹ (25mM)	dNTP Mix ² (25mM)	Primer Mix (je 500nM)	HotStar Taq-Polymerase ¹ (5U/µl)
Vol. für 1 Reaktion	1,850µl	0,625µl	0,325µl	0,100µl	1,000µl	0,100µl

¹Quiagen, Hilden, ²ABgene, Hamburg

Die PCR erfolgt in einem Thermocycler (GeneAmp PCR System 9700, Applied Biosystems, Foster City, USA) in 6 Schritten: 1. Initialisierung: Thermocycler wird für 5 Minuten auf 95 °C erhitzt. 2. Denaturierung: Die Proben bleiben für 20 Sekunden bei 95 °C erhitzt, damit sich die Wasserstoffbrücken zwischen beiden DNA-Doppelsträngen lösen können und nur noch Einzelstränge vorliegen. Anschließend werden die Proben binnen kurzer Zeit auf 65 °C abgekühlt, um die Rückbildung zu DNA-Doppelsträngen zu verhindern. 3. Primerhybridisierung (Annealing): Die Proben werden 30 Sekunden lang auf 56 °C gehalten, so dass sich die Primer an die Einzelstränge anlagern können. 4. Elongation: Erhitzen der Proben auf 72 °C für 1 Minute, damit die

DNA-Polymerasen die Oligonukleotide an die Primer anheften können. *Die Schritte 2-4 werden insgesamt 45 Mal wiederholt, damit ausreichend Template für das weitere Vorgehen entstehen können.* 5. Extension: Die Proben werden 3 Minuten lang auf 72 °C Temperatur gehalten. 6. Für das weitere Vorgehen kühlt der Thermocycler die Reaktionsansätze auf 12 °C.

Damit die ungenutzten Oligonukleotide nicht mit der iPLEX-Reaktion interferieren können, werden diese mit einem Enzym, Shrimp Alkaline Phosphatase (kurz: SAP), inaktiviert. Hierfür werden 2 µl einer SAP-Mischung (Volumen für 1 Reaktion: 1,530 µl Wasser, 0,170 µl SAP Puffer (Fa. Sequenom, San Diego, USA) und 0,300 µl SAP-Enzym (Fa. Sequenom)) zu jeder 5 µl PCR-Reaktion hinzugegeben. Dieses Gemisch wird homogenisiert und bei 37 °C für 40 Minuten inkubiert. Anschließend wird die Temperatur auf 85 °C erhöht, um das SAP zu inaktivieren. In einem weiteren Schritt wird die Reaktion auf 4 °C abgekühlt.

iPLEX-Reaktion: Für die Primerextensionsreaktion existiert ein weiterer sog. Extensionsprimer, der an der Stelle des zu untersuchenden SNP bindet. Die Primer werden um eine einzelne Base verlängert, was die Bildung kurzer DNA-Fragmente unterschiedlicher Masse zur Folge hat. Im Gegensatz zur Multiplex-PCR, bei der mehrere Primer eingesetzt werden, wird bei der iPLEX-Reaktion nur ein einziger Primer pro SNP verwendet. In die Mulden der Messplatte wird für die iPLEX-Reaktion die iPLEX-Mischung (Volumen für 1 Reaktion: 0,755 µl Wasser, 0,200 µl iPLEX-Puffer Plus, 0,200 µl iPLEX-Termination-Mix, 0,800 µl Primer-Mix ((7 µM : 14 µM) und 0,041 µl iPLEX-Enzym, alles Fa. Sequenom) pipettiert. Die Primerextension findet ebenfalls im Thermocycler statt und besteht aus den folgenden 5 Schritten: 1. Initialisierung: Erhitzen des Thermocyclers für 30 Sekunden auf 94 °C. 2. Denaturierung: Halten der Proben für 5 Sekunden auf 94°C. 3. Annealing: Abkühlen der Proben für 5 Sekunden auf 52 °C. 4. Elongation: Erhöhen der Temperatur für 5 Sekunden auf 80 °C. Die Schritte 3 und 4 werden insgesamt 5 Mal wiederholt. Anschließend werden die Schritte 2 bis 4 in 40 Zyklen wiederholt. 5. Finale Extension: Halten der Proben für 3 Minuten auf 72 °C und Abkühlen auf 4 °C.

Massenspektrometrie mittels MALDI-TOF-MS-Analyse: Dies ist der letzte Schritt der Genotypisierung. Ein Ionenaustauschharz (SpectroClean Resin 10053, Sequenom) wurde auf die Proben gegeben, um bestimmte Kationen zu entfernen, die mit der MALDI-TOF-Messung interferieren können. Mittels MassARRAY Nanodispenser (Sequenom) wird die Reaktionslösung auf Siliciumchips (SpectroCHIPS, Sequenom) übertragen. Auf diesen Chips befindet sich eine 384er Matrix aus 3-Hydroxypicolinsäure (3-HPA). Zur Kalibrierung des Analysesystems wird eine Mischung aus Oligonukleotiden bekannter Masse gegeben (3-Punkt Kalibrant, Sequenom). Die so präparierten Chips werden nun über eine Vakuumschleuse in das Massenspektrometer (AUTO-FLEX, Bruker Daltonics, Bremen) eingebracht und im Hochvakuum wenige Nanosekunden einem intensiven Laserpuls ausgesetzt. Diese Methode bewirkt, dass die Proben in einfach geladene Molekülonen übertreten, die dann wiederum in einem elektrisch geladenen Feld beschleunigt

werden können. Hierbei wird eine feldfreie Beschleunigungsstrecke im Flugrohr erreicht. In Abhängigkeit vom Masse-/Ladungsverhältnis können sie hier aufgetrennt werden, da sich Ionen mit hohem Masse-/Ladungsverhältnis langsamer durch das Flugrohr bewegen als solche mit niedrigem und folglich erst später auf den Detektor auftreffen. Die DNA-Fragmente können so anhand ihrer spezifischen Massen mittels TYPER Analyzer 3.3.0. Software (Sequenom) einem spezifischen Genotypen zugeordnet werden.

3.2.2 Operationalisierung der abhängigen Variablen – Die neurokognitive Testung

3.2.2.1 Der Verbale Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT)

Der Verbale Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT) ist ein weitverbreiteter neuropsychologischer Test. Er wurde aus dem englischen AVLТ übersetzt und weiterentwickelt [263]. Der VLMT misst verschiedene Aspekte kognitiver Dysfunktionen wie das auditorisch-verbale Kurzzeitgedächtnis, verbale Lernfähigkeit, das episodische Gedächtnis, Lernstrategien, das Auftreten von Konfabulationen, Informationsretention und Unterschiede zwischen Lernen und Wiedergabe [188].

Der VLMT besteht aus zwei Listen mit jeweils 15 kurzen Wörtern, die untereinander in keinem Zusammenhang stehen. Die Wörter der ersten Liste (Liste A) werden nach dem Vorlesen einer Standardinstruktion der Reihe nach und im 1-Sekunden-Takt vorgesprochen. Der Patient soll nach jedem von insgesamt fünf Durchgängen (DG1-5) so viele Wörter wie möglich wiedergeben. Anschließend erfolgt das Vorlesen der zweiten Liste, der Interferenzliste I (Liste B), von welcher der Proband ebenfalls so viele Wörter wie möglich nennen soll. Darauffolgend soll sich der Patient an so viele Wörter wie möglich aus Liste A erinnern (DG6), ohne dass ihm diese erneut vorgelesen werden. In der Standardversion wird nach einer Verzögerungszeitspanne von 30 Minuten abermals die Liste A abgefragt (DG7). Zuletzt wird der Patient gebeten, von einer mündlich vorgetragenen Liste mit den 30 Wörtern der Listen A und B sowie 20 zusätzlichen, semantisch und phonetisch ähnlichen Wörtern (Distraktionswörtern) bei denjenigen mit „ja“ zu antworten, von denen er meint, sie gehörten zu Liste A (Rekognitionsliste W). Für die vorliegende Arbeit kamen lediglich die Ergebnisse der Untersuchungsdurchgänge 1-5 zur Auswertung.

Auswertung des VLMT: Die Durchführung dauert rund 15–20 Minuten plus 30 Minuten Wartezeit bis zum Bearbeiten der Rekognitionsliste (W). Für die vorliegende Arbeit wurde die Anzahl der pro Durchgang richtig reproduzierten Wörter (RW) ausgewertet. Aus diesen Einzelscores erfolgte die im Folgenden beschriebene Einteilung in Gruppen unterschiedlicher Lernfähigkeit.

Stichprobenaufteilung in Lernergruppen anhand des VLMT: Ursprünglich nutzten Studien zur differenzierten Prüfung individuellen Lernpotentials v.a. den WCST. Die Gruppeneinteilung basierte auf der latenten Klassenanalyse [264]. In [247] findet sich für den AVLТ eine am typikalitätslogischen Klassifizierungsmodell angelehnte Lernverlaufskurve in einer Studienkohorte von 261 Personen. Es wurde die Drei-Cluster-Lösung (siehe Unterkapitel 1.4.3) für angemessen befunden, die Testpersonen entsprechend ihrer Leistungen in die Gruppen Nichtlerner, Lerner und Highscorer eingeteilt. Die in der vorliegenden Arbeit eingesetzte Klassifikation orientiert sich an

dieser Lösung. Die Gruppeneinteilung erfolgte analog zu den klassischen Untersuchungen kognitiver Lernfähigkeit zur Abbildung distinkter Lernverläufe hypothesengeleitet. Zunächst wurden Patienten isoliert, für die sich in der Testung des VLMT keine kognitiven Beeinträchtigungen abzeichneten (Highscorer). Diese Gruppe wurde zum einen repräsentiert über Personen, deren initiale verbale Gedächtnisleistung (AG im ersten Durchgang des VLMT) mindestens am statistischen Mittel von 7 Wortnennungen lag. Zudem zeigten diese Personen einen Lernzuwachs über die Durchgänge 2-5 des VLMT, der mindestens am Median der Gesamtgruppe lag. Patienten mit beeinträchtigten Leistungen im ersten Durchgang des VLMT, aber einer Lernleistung oberhalb des Medians wurden als Lerner klassifiziert, Patienten mit beeinträchtigten Leistungen im ersten Durchgang des VLMT und einer Lernleistung unterhalb des Medians wurden als Nichtlerner eingeordnet.

3.2.2.2 Operationalisierung kovariater Größen zur Diagnosesicherung, SKID

Die Patienten wurden der deutschsprachigen Version des Strukturierten Klinischen Interviews für DSM-IV (SKID) [262] unterzogen. Das SKID ist ein verbreitetes Tool, um psychiatrische Diagnosen zu stellen, zu bestätigen und statistisch auswertbar zu machen. Es orientiert sich am DSM-IV. In rund 60-90 Minuten Testdauer werden alle gängigen psychiatrischen Störungen in sogenannten Sektionen abgefragt.

3.3 Studienplan und Durchführung der Untersuchung

Untersuchungsdesign

Das Design der hier präsentierten Studie entspricht einer Kandidatengen-basierten Gruppenvergleichs-Studie im Querschnittsdesign. Als phänotypisches Merkmal wurde *verbale Lernfähigkeit* anhand des VLMT operationalisiert. Hierzu wurden die in die Studie einbezogenen Patienten anhand ihrer verbalen Lernleistung in die oben ausgeführten Gruppen (Highscorer, Lerner, Nichtlerner) aufgeteilt. Für die genetische Untersuchung wurde Blut entnommen. Die Diagnosesicherung erfolgte anhand des SKID [262]. Anhand eines ausführlichen Interviews wurde darüber hinaus die persönliche und familiäre Krankheitsgeschichte erfasst. Auch die Medikamentenanamnese, die bisher erfolgten Krankenhausaufenthalte, der schulische und berufliche Werdegang, Verhaltensmuster in der Kindheit und besondere Lebensereignisse wurden dokumentiert. Bei der hier näher dargestellten Substichprobe wurde anschließend die VLMT-Testung vorgenommen. Die jeweils eingesetzten Untersuchungsinstrumente und Prozeduren werden im folgenden Unterkapitel näher erläutert.

Rekrutierungsplan und Ablauf der Untersuchung

Die Patienten wiesen vergangene stationäre Aufenthalte in der Psychiatrischen Universitätsklinik München sowie in naheliegenden Bezirkskrankenhäusern auf und befanden sich zum Studienzeitpunkt in einer remittierten Erkrankungsphase. Mögliche Studienteilnehmer wurden telefonisch kontaktiert. Hierbei wurde ihnen die Zielstellung, die Durchführung der Studie sowie die

Freiwilligkeit und Anonymität der Teilnahme erklärt. Bei Interesse wurde ein Termin zur Untersuchung vereinbart. An diesem Termin erfolgte auch die Unterschrift der Einverständniserklärung zur Durchführung der Studie.

3.4 Hypothesen

Ausgangspunkt der Arbeit stellt die Annahme einer Diskriminierbarkeit der genetischen Ausstattung der unterschiedlichen Lernertypen gemäß VLMT dar. In einem direkten Vergleich bezüglich einschlägig mit Schizophrenie assoziierten Genmarkern und den genetischen Merkmalen von Personen mit nicht lernfähigen Leistungen, lernfähigen Leistungen und hohen Leistungen sollten dementsprechend signifikante Zusammenhänge zu finden sein. Aus den theoretischen Vorüberlegungen lassen sich Fragestellungen ableiten, die unter Verwendung der oben angeführten Methoden in folgende Hypothesen überführt werden können. Diese sind wiederum interferenzstatistischen Analysen zugänglich.

Zunächst erwarten wir, dass die beschriebene hypothesengeleitete Gruppierung der Studienteilnehmer anhand ihrer VLMT-Lernleistung in signifikant voneinander separierbaren Lernverläufen mündet:

I **H1:** Die á priori definierten und anhand des Leistungsverlaufs im VLMT identifizierten Patientengruppen „Highscorer“, „Lerner“ und „Nichtlerner“ unterscheiden sich signifikant in ihren Teilleistungen des VLMT.

H0: Die vorgenommene á priori-Klassifizierung resultiert nicht in signifikant unterschiedlichen Leistungsverläufen.

II **H1:** Die postulierten Patientengruppen distinkter verbaler Lernfähigkeit unterscheiden sich signifikant in den 108 genomweit signifikanten SNPs und Indels [1].

H1a: Dabei werden zum einen Unterschiede zwischen der Gruppe der Highscorer einerseits und den Lernern und Nichtlernern andererseits erwartet.

H1b: Zudem wird erwartet, dass sich Patienten mit deutlicher Beeinträchtigung verbaler Lernleistung (Nichtlerner) signifikant von Highscorern und Lernern unterscheiden.

H0: Die postulierten Patientengruppen distinkter verbaler Lernfähigkeit unterscheiden sich nicht signifikant in den 108 für Schizophrenie diskutierten Risikogenmarkern.

3.5 Statistische Auswertung

Die Daten der Gesamtstichprobe und der Substichprobe wurden mittels SPSS 20.0. (IBM, Armonk, NY, USA) ausgewertet. Die drei extrahierten Untersuchungsgruppen wurden bezüglich Geschlechts-, Bildungs- und Altersverteilung verglichen. Dabei wurde jeweils zunächst ein Signifikanzniveau α von 0,05 festgelegt. Für die Variablen Geschlecht und Bildungsniveau (gering, mittel, hoch) kamen χ^2 -Tests zur Anwendung. Das Alter wurde als stetige Variable mittels univariater Varianzanalyse auf Gruppenunterschiede geprüft. Die genetische Assoziationsanalyse erfolgte mit der Software PLINK 1.9 [265] unter Verwendung logistischer Regressionsmodelle, welche bezüglich den Kovariablen Alter, Geschlecht und Bildung korrigiert wurden. Es wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ festgelegt.

Multiple Testen: In der vorliegenden Studie wurden zur Berechnung globaler Unterschiede zwischen den Gruppen viele, insgesamt 108 voneinander unabhängige statistische Einzelvergleiche durchgeführt. Es wurden also an einer Stichprobe mehrere Hypothesen getestet (Multiple Testen). Mit jedem dieser Tests wird wahrscheinlicher, dass die Nullhypothese (H_0) abgelehnt wird, obwohl sie richtig ist (Erhöhung falsch-positiver Ergebnisse, Fehler 1. Art). Hierfür kann z.B. die Bonferroni-Korrektur sinnvoll sein. Die berechneten p-Werte aus diesen Einzelvergleichen zeigen an, mit welcher Wahrscheinlichkeit die globale Nullhypothese zu verwerfen ist (sog. Irrtumswahrscheinlichkeit). Fällt diese unter einen festgelegten α -Wert (z.B. $\alpha=5\%$), darf angenommen werden, dass die Alternativhypothese zutrifft und sich die Gruppen tatsächlich unterscheiden. Werden mehrere Signifikanztests durchgeführt (z.B. k-mal), um die Alternativhypothese zu testen und somit zu prüfen, ob ein globaler Unterschied zwischen den untersuchten Gruppen besteht, kumuliert das α -Niveau aufgrund des multiplen Testens. Hierbei erhöht sich auch die Wahrscheinlichkeit, durch einen der k-mal durchgeführten Tests, dass die Nullhypothese abgelehnt wird, obwohl sie zutreffend ist. Sie steigt auf $p=1-(1-\alpha)^k$ an. Hierfür bietet es sich an, mit Bonferroni-Korrektur ($\alpha'=\alpha/k$) das α -Niveau anzupassen [94]. Für die vorliegende Studie liegt das berechnete α -Niveau nach Bonferroni-Korrektur bei 108 voneinander unabhängig zu prüfenden Genloci bei $\alpha'=0,00046$. Das Vorgehen ist nicht unumstritten. Eine derart drastische Korrektur kann die Wahrscheinlichkeit des Fehler 2.Art erhöht (gültige Alternativhypothese wird fälschlicherweise verworfen, Erhöhung falsch-negativer Ergebnisse). Differenzierte Unterschiede zwischen Fall-Kontroll-Gruppen könnten somit schwerer zu identifizieren sein [94]. Die vorliegende Dissertation verfolgt das Ziel, spezifische genetische Unterschiede zwischen den betrachteten Gruppen herauszuarbeiten und nicht, eine globale Nullhypothese zu verwerfen. Somit werden in der vorliegenden Arbeit die Signifikanzniveaus der erreichten Gruppenunterschiede berichtet, als einflussreichste genetische Unterschiede werden diejenigen SNPs mit den niedrigsten Signifikanzniveaus aber jeweils mit Blick auf ein korrigiertes alpha-Fehlerniveau kritisch diskutiert.

4 Ergebnisse

4.1 Ergebnisse zur Hypothese I H1 – Gruppierung der Untersuchungsteilnehmer

Hypothese I H1: Die *a priori* definierten und anhand des Leistungsverlaufs im VLMT identifizierten Patientengruppen „Highscorer“, „Lerner“ und „Nichtlerner“ unterscheiden sich signifikant in ihren Teilleistungen des VLMT.

Die beschriebene Gruppierung der Studienteilnehmer in Personen unterschiedlicher verbaler Lernfähigkeit mündete in n=128 Patienten, die als Nichtlerner (initiale Arbeitsgedächtnisleistung unterhalb des Median von 7 und Lernleistung über die Durchgänge 2-5 des VLMT unterhalb des Medians der Gesamtgruppe), n=128 Patienten, die als Lerner eingeordnet wurden (initiale Arbeitsgedächtnisleistung unterhalb des Median von 7 und Lernleistung über die Durchgänge 2-5 des VLMT mindestens am Median der Gesamtgruppe) sowie n=106 Personen, die als Highscorer beschrieben werden können (initiale Arbeitsgedächtnisleistung mindestens am Median von 7 und Lernleistung über die Durchgänge 2-5 des VLMT mindestens am Median der Gesamtgruppe). Diese drei im Folgenden verglichenen Gruppen werden in *Tabelle 6* anhand ihrer soziodemographischen Merkmale und ihrer VLMT-Leistungen charakterisiert, in *Abbildung 1* wird der Verlauf der Lernerfolge graphisch dargestellt.

Tabelle 6: Merkmale der Untersuchungsgruppen (n [%] bzw. M±SD)

	Highscorer (n=106)	Lerner (n=128)	Nichtlerner (n=128)	Statistik
Geschlecht (weiblich)	52 (49,1 %)	76 (59,4 %)	91 (71,1 %)	$X^2[df=2] = 11,89; p=0,003$
Bildung				$X^2[df=4] = 20,47; p<0,001$
Niedrig	24 (22,6 %)	46 (35,9 %)	56 (43,8 %)	
Mittel	25 (23,6 %)	34 (26,6 %)	39 (30,5 %)	
Hoch	57 (53,8 %)	48 (37,5 %)	33 (25,8 %)	
Alter (Jahre)	38,25 ± 10,87	37,88 ± 10,63	39,23 ± 11,20	$F[df=2] = 0,521; p= 0,595$
Durchgänge				
VLMT DG 1	9,07 ± 1,47	5,50 ± 1,30	5,03 ± 1,37	$F[df=2] = 290,18; p<0,001$
VLMT DG 2	11,10 ± 2,14	8,66 ± 2,14	6,84 ± 1,96	$F[df=2] = 122,03; p<0,001$
VLMT DG 3	12,34 ± 1,90	10,64 ± 2,12	7,90 ± 2,57	$F[df=2] = 119,32; p<0,001$
VLMT DG 4	12,92 ± 1,71	11,84 ± 2,03	8,57 ± 2,34	$F[df=2] = 146,01; p<0,001$
VLMT DG 5	13,26 ± 1,60	12,35 ± 1,97	9,11 ± 2,38	$F[df=2] = 139,75; p<0,001$
VLMT DG 6	12,21 ± 2,33	10,97 ± 2,16	6,27 ± 2,87	$F[df=2] = 207,73; p<0,001$
VLMT DG 7	11,87 ± 2,73	10,59 ± 2,19	5,04 ± 2,15	$F[df=2] = 290,28; p<0,001$

Die drei hypothesengeleitet differenzierten Gruppen unterschieden sich signifikant in ihrer Bildungs- und Geschlechtsstruktur. Aus diesem Grund werden beide Variablen als Kontrollgrößen in die nachfolgenden genetischen Vergleichsstatistiken aufgenommen.

Naturgemäß findet sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied in der VLMT-Leistung der Gruppen. Posthoc durchgeführte Einzelvergleiche (Bonferroni) zeigen, dass sich in allen Lerndurchgängen alle drei Gruppen signifikant ($p < 0,001$) in ihrer jeweiligen Lernleistung unterscheiden. *Abbildung 1* verdeutlicht die Lernverläufe der Gruppe graphisch.

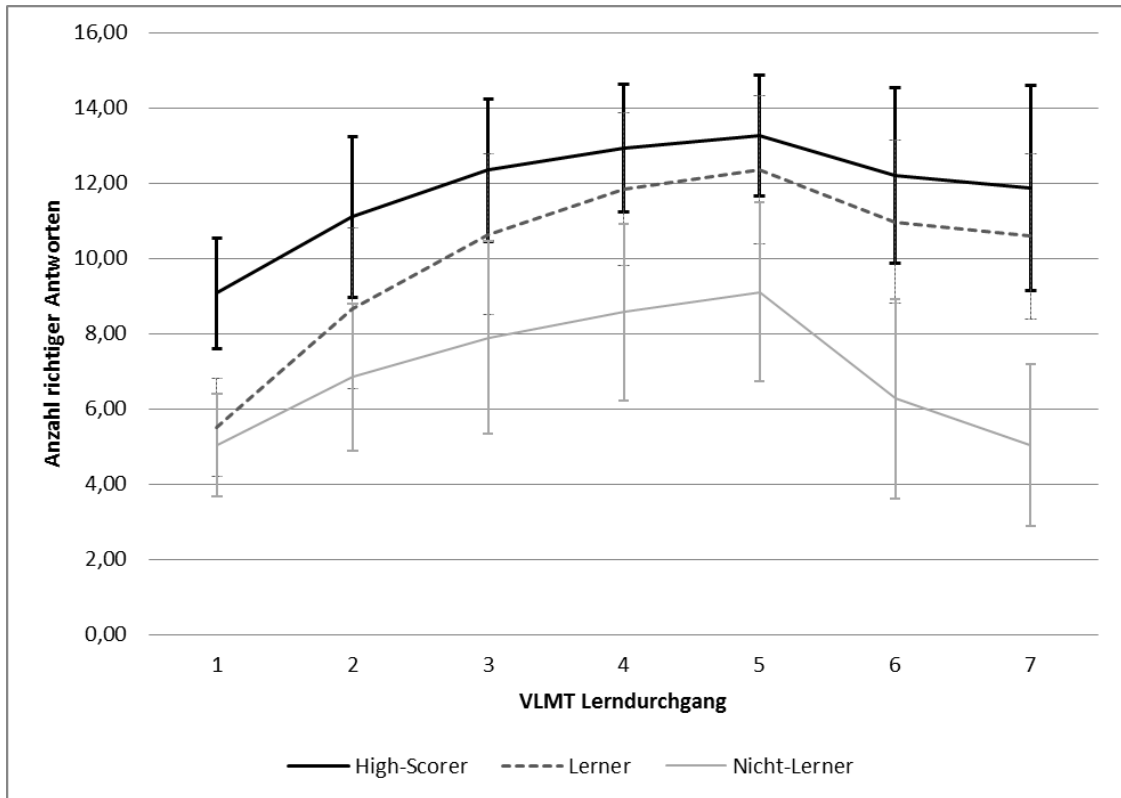


Abbildung 1 Graphische Darstellung der Lernverläufe der unterschiedlichen Gruppen

4.2 Ergebnisse zur Hypothese II H1 – Die 3 Lernergruppen sind voneinander abgrenzbar

Hypothese II H1: Die postulierten Patientengruppen distinkter verbaler Lernfähigkeit unterscheiden sich signifikant in den 108 genomweit signifikanten SNPs und Indels [1].

In einem ersten Auswertungsschritt zur genetischen Differenzierbarkeit zwischen den postulierten Gruppen wurden logistische Regressionsmodelle unter statistischer Kontrolle der Variablen Geschlecht und Bildung über alle drei Lernergruppen berechnet (*Tabelle 7*). Für 108 LD-unabhängige Prüfregionen liegt das korrigierte kritische alpha-Niveau bei 0,0005. Dargestellt werden die zehn SNPs mit den niedrigsten alpha-Fehlern, die unter Korrektur signifikanten SNPs werden hervorgehoben. Die Parameter aller einbezogener SNPs finden sich im Supplementum, welches der Arbeit beigelegt ist.

**Tabelle 7: Ergebnisse zur Hypothese II H1:
Assoziation zwischen den 108 genomweit signifikanten Markern der PGC-Studie und der vorliegenden Studienpopulation („Lernergruppe“)**

Gene	Chr	SNP	BP	Lernergruppe, global			PGC - associated gene loci for schizophrenia			B	SE	P
				A1	A2	FRQ	A1	A2	FRQ			
C10orf32	10	rs11191419	104612335	A	T	0,3557	A	T	0,337	1,8275	0,18	8,069E-04
MIR29B2	1	rs7523273	207977083	A	G	0,6778	A	G	0,695	0,5324	0,197	1,371E-03
DGKZ	11	chr11_46350213_D	46350213	I2	D	0,8342	I2	D	0,835	2,1531	0,277	5,624E-03
CSMD1	8	rs10503253	4180844	A	C	0,1798	A	C	0,223	0,4862	0,2636	6,216E-03
FAM5B	1	rs6670165	177280121	T	C	0,18	T	C	0,196	0,5204	0,2582	1,143E-02
CYP26B1	2	rs3768644	72361505	A	G	0,0991	A	G	0,0967	0,4333	0,3506	1,706E-02
CNNM2	10	rs55833108	104741583	T	G	0,2129	T	G	0,208	0,6139	0,2264	3,115E-02
CUL3	2	rs11685299	225391296	A	C	0,3468	A	C	0,313	1,4609	0,184	3,934E-02
LOC100132501	18	rs72934570	53533189	T	C	0,0885	T	C	0,0701	1,8089	0,2881	3,962E-02
C3orf49	3	rs832187	63833050	T	C	0,5758	T	C	0,607	1,4386	0,1821	4,576E-02

4.3 Ergebnisse zur Hypothese II H1a – Highscorer unterscheiden sich sowohl von Lernern als auch Nichtlernern

Hypothese II H1a: Dabei werden zum einen Unterschiede zwischen Highscorern einerseits und Lernern und Nichtlernern andererseits erwartet.

In einem folgenden Schritt erfolgte eine Differenzierung der Subgruppen Nichtlerner und Lerner. In *Tabelle 8* werden die fünf SNPs mit den niedrigsten Signifikanzniveaus dargestellt.

Tabelle 8: Ergebnisse zur Hypothese H1a:

Assoziation zwischen den 108 genomweit signifikanten Markern der PGC-Studie und Subpopulationen der vorliegenden Studie („Nichtlerner vs. Lerner“)

Gene	Chr	SNP	BP	Nichtlerner (2) vs. Lerner (3)			PGC - associated gene loci for schizophrenia			B	SE	P
				A1	A2	FRQ	A1	A2	FRQ			
LUZP2	11	rs11027857	24403620	A	G	0,5189	A	G	0,515	0,4512	0,2278	4,764E-04
IMMP2L	7	rs13240464	110898915	T	C	0,6707	T	C	0,667	2,2761	0,2403	6,198E-04
VRK2	2	rs11682175	57987593	T	C	0,5166	T	C	0,520	0,4121	0,3072	3,904E-03
FLJ45743	18	rs715170	53795514	T	C	0,2867	T	C	0,261	2,0358	0,2881	1,362E-02
MMP16	8	rs7819570	89588626	T	G	0,2199	T	G	0,187	1,6072	0,1954	1,518E-02

4.4 Ergebnisse zur Hypothese II H1b – Nichtlerner unterscheiden sich sowohl von Highscorern als auch Lernern

Hypothese II H1b: Zudem wird erwartet, dass sich Nichtlerner signifikant von Highscorern und Lernern unterscheiden.

In einem folgenden Schritt erfolgte eine Differenzierung der Subgruppen Highscorer vs. Nichtlerner und Lerner. In *Tabelle 9* werden die fünf SNPs mit den niedrigsten Signifikanzniveaus dargestellt.

Tabelle 9: Ergebnisse zur Hypothese II H1b:

Assoziation zw. den 108 genomweit signifikanten Markern der PGC-Studie und Subpopulationen der vorliegenden Studie („Highscorer vs. Nichtlerner und Lerner“)

Gene	Chr	SNP	BP	Highscorer (1) vs. Nichtlerner (2) und Lerner (3)			PGC - associated gene loci for schizophrenia			B	SE	P
				A1	A2	FRQ	A1	A2	FRQ			
C10orf32	10	rs11191419	104612335	A	T	0,3557	A	T	0,337	0,5472	0,18	8,069E-04
MIR29B2	1	rs7523273	207977083	A	G	0,6778	A	G	0,695	1,878	0,197	1,371E-03
DGKZ	11	chr11_46350213_D	46350213	I2	D	0,8342	I2	D	0,835	0,4645	0,277	5,624E-03
CSMD1	8	rs10503253	4180844	A	C	0,1798	A	C	0,223	2,0569	0,2636	6,216E-03
FAM5B	1	rs6670165	177280121	T	C	0,18	T	C	0,196	1,9214	0,2582	1,143E-02

5 Diskussion

Im folgenden Kapitel werden die Ergebnisse der Arbeit zusammengetragen und die methodischen Herangehensweisen kritisch bewertet. Anschließend erfolgt der Versuch, die Ergebnisse in den Kontext der aktuellen wissenschaftlichen Lage einzuordnen.

5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Das Ziel der vorliegenden Arbeit bestand in der Prüfung einer genetischen Basis für das Paradigma einer differenzierten Betrachtung verbaler Lernfähigkeit mittels dynamischer Testverfahren. Durch Literaturrecherche konnte aufgezeigt werden, dass verbale Lernfähigkeit als eigenständige und abgrenzbare kognitive Fähigkeit im Sinne eines Endophänotyps bei Patienten mit Schizophrenie häufig und stark beeinträchtigt ist. Für die vorliegende Studie wurde ein Patientenkollektiv mit $n=362$ Probanden herangezogen, bei denen neben einer standardisierten Diagnostik anhand des SKID auch eine dynamische neurokognitive Testung der verbalen Lernfähigkeit mittels VLMT durchgeführt wurde. Es konnten anhand der Testleistungen drei unterschiedlich lernstarke Lernergruppen (Lerner, Nichtlerner und Highscorer) identifiziert werden. Bei diesem stratifizierten Patientenkollektiv wurde im Anschluss eine Genotypisierung vorgenommen. Die Lernergruppen wurden im Sinne eines Fall-Kontroll-Designs im Rahmen einer Assoziationsstudie untereinander gegenübergestellt und es zeigte sich, dass sich die Lernverläufe in ihrem Genotyp signifikant unterscheiden lassen. Die Allelfrequenzen der aktuellen Untersuchung wurden anschließend mit den Allelfrequenzen der durch das PGC veröffentlichten Schizophrenie-Risikogenmarkern verglichen.

5.2 Methodenkritik

5.2.1 Untersuchungsdesign: Kandidatengebasierte Assoziationsstudie

Ziel einer Assoziationsstudie ist, einen oder mehrere Genotypen (z.B. anhand von SNPs) mit einem oder mehreren bestimmten phänotypischen Merkmalen (z.B. schlechter verbaler Lern- und Gedächtnisleistung) zu korrelieren [94].

In der vorliegenden Studie dienten als genotypische Vergleichsgrundlage 108 LD-unabhängige Genloci der 128 (bzw. 126) durch die PGC im Jahre 2014 veröffentlichten mit Schizophrenie assoziierten Genpolymorphismen [1]. Im Sinne der für eine Assoziationsstudie verlangten Fall-Kontroll-Gruppen-Gegenüberstellung wurden für die vorliegende Arbeit die durch den VLMT stratifizierten Lernergruppen in ihrem Genotyp gegenübergestellt. Die Durchführung der Studie erfolgte einmalig. Das Design der hier präsentierten Studie entspricht folglich einer Kandidatengebasierten Gruppenvergleichs-Studie im Querschnittsdesign.

Im Folgenden sollen mögliche Vor- und Nachteile diskutiert werden.

Vor allem bei Erkrankungen, denen eine weniger komplexe Genetik zugrunde liegt, eignen sich Kopplungsanalysen [94]. Eine Assoziationsstudie hingegen ist eine valide Methode, um bei der Erforschung polygener Erkrankungen wie der Schizophrenie viele potentielle Suszeptibilitätsgene mit je nur geringer phänotypischer Auswirkung zu untersuchen. Vorteilhaft hierbei ist auch, dass das Patientenkollektiv untereinander nicht verwandt sein muss, was sich positiv auf die Stichprobengröße und somit auf die statistische Power der Studie auswirkt [92].

Als potentielle Fehlerquelle sei die Möglichkeit fehlerhafter Schlussfolgerungen aufgrund krankheitsunabhängiger Unterschiede zwischen den betrachteten Untersuchungsgruppen erwähnt [94]. Hier spielen bei der Interpretation von Assoziationsanalysen auch sogenannte populationsgenetische Artefakte eine Rolle. Die Analyse von nicht-verwandten (und damit hinsichtlich ethnischer, sozialer und geographischer Faktoren heterogenen) Studienpopulationen birgt ein erhöhtes Risiko für falsch-positive Resultate. Hierbei besteht eine erhöhte Wahrscheinlichkeit, dass die genetischen Eigenschaften, welche z.B. die einzelnen Lernergruppen zu unterscheiden vorgeben, nur zufällig bedingt sind. Da Assoziationsstudien nur *mögliche* Assoziationen offenlegen, ist bei der Ableitung möglicher kausaler Zusammenhänge Vorsicht geboten. Eine Möglichkeit, dem Phänomen der populationsgenetischen Artefakte entgegenzuwirken ist die Stratifizierung der Stichprobe [92]. In der vorliegenden Studie wurden die Probanden hinsichtlich Alter, Geschlecht und Bildung kontrolliert. Zur Diskussion über die Umsetzung der Stratifizierung siehe Absatz über Populationsstratifikation [92,94] auf Seite 49.

Generell gilt, dass Studienergebnisse umso glaubhafter werden, je öfter sie in Folgestudien repliziert werden. Auch Assoziationsergebnisse können nur durch Replikation verifiziert werden oder es wird anderweitig ein kausaler Zusammenhang zwischen Genotyp und Phänotyp nachgewiesen. Leider werden viele Assoziationsstudien nicht repliziert. Das kann z.B. an unterschiedlicher Definition des Phänotyps, die Wahl zu unterschiedlicher Studiendesigns, Typisierung unterschiedlicher Markersätze oder an der Populationsstratifikation liegen. Auch sind die Ergebnisse von Assoziationsstudien häufig durch zu kleine Stichproben falsch positiv. Dazu kommt, dass eher positive als negative Studienergebnisse veröffentlicht werden (sog. Publikationsbias) [94].

Weiterhin sind auch Folgefehler möglich. Die genetischen Varianten, derer sich die vorliegende Studie bedient hat, stammen aus einer ebenfalls – naturgemäß – nicht fehlerfreien GWAS. In dieser GWAS zeigten die Genvarianten signifikante Zusammenhänge mit der Erkrankung Schizophrenie, es existiert also eine gewisse Vorauswahl der Marker. GWAS tendieren dazu, die Effektgrößen der untersuchten Variationen eher zu über- als zu unterschätzen. Andererseits ist es möglich, dass seltene Variationen mit starken Effekten nicht entdeckt werden. Dieser Fehlerquelle kann lediglich mit der Replikation entgegengewirkt werden [266].

5.2.2 Humangenetische Analysen

Im Rahmen der Assoziationsstudie wird eine Genotypisierung durchgeführt. Trotz großer Sorgfalt bergen Genotypisierungsmethoden Fehlerquellen. Hierbei können an jeder Stelle des Analyseprozesses Fehler unterlaufen, von der Extraktion der DNA aus der Blutprobe bis zur Digitalisierung und Auswertung. Die Fehlerrate, auch unter idealen Bedingungen, liegt zwischen 1-3 % [266].

5.2.3 Stichprobe

Stichprobenumfang: Bei genetisch heterogenen Erkrankungen wie der Schizophrenie sind schwache Assoziationen häufig und damit schwierig zu replizieren. Um reliable Ergebnisse zu erzielen ist es daher insbesondere bei niederfrequent auftretenden Variationen von elementarer Bedeutung, dass die Stichprobe ausreichend groß ist [266]. Die vorliegende Studie liegt mit einer Teilnehmerzahl von n=362 Patienten bei 108 voneinander unabhängigen Einzelvergleichen im Hinblick auf die Stichprobengröße im unteren Drittel gängiger Assoziationsstudiengrößen. Um eine höhere Power und damit eine höhere Validität der Studie zu gewährleisten, sollte in folgenden Studien eine höhere Studienteilnehmerzahl angestrebt werden.

Populationsstratifikation und ethnische Abstammung: Ein Problem bei Assoziationsstudien kann auftreten, wenn die Stichprobe in ihrer Ethnizität heterogen ist. Das liegt daran, dass sich in verschiedenen Ethnien Allel- und Genotypfrequenzen unterscheiden können. Diese *Populationsstratifikation* kann bei der Auswertung der Ergebnisse dazu führen, dass eine gefundene Assoziation fälschlicherweise auf dem Boden genetischer Strukturunterschiede entsteht und nicht aufgrund krankheitsassoziierter Genloci. Gleichzeitig bedeutet dies auch, dass ein nicht gefundener Zusammenhang ausschließt, dass nicht doch ein Zusammenhang mit der Erkrankung existiert [94]. Um die Populationsstratifikation als Confounder zu minimieren, wurden in der vorliegenden Studie zum Erreichen einer genetischen Homogenität und damit einer validen Aussagekraft der SNPs nur Personen mit kaukasischer (d.h. europäischer) Abstammung eingeschlossen.

Geschlecht: Wie aus der Literaturrecherche hervorgeht, sind neurokognitive Leistungen geschlechtsabhängig [267]. Unsere Studienpopulation bestand aus n=219 Personen (60,5 %) weiblichen und n=143 Personen (39,5 %) männlichen Geschlechts. Diese Zahlen weichen sowohl von einer Gleichverteilung der Geschlechter (χ^2 [df = 1] = 15,956; p<0,001) als auch von der tatsächlichen Geschlechterverteilung der deutschen Gesamtbevölkerung ab [40] mit 51,1 % Frauen und 48,9 % Männern (χ^2 [df=1]=12,780; p < 0,001). Für eine differenzierte Betrachtung sollte daher in künftigen Studien auf eine ausgewogenere Geschlechterrelation geachtet werden.

Bildung: Zur Minimierung eventueller Bias muss der Bildungsstand beachtet werden. Die Gruppen werden damit hinsichtlich ihres Sozialstatus vergleichbarer. Die Schulbildung der untersuchten Probanden lag bei 34,8 % im niedrigen, bei 27,1 % im mittleren und bei 38,1 % im hohen Bereich. Im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung (28,8 % mit hoher Bildung [40]) fällt für unser Probandenkollektiv eine leicht überdurchschnittlich hohe Bildung auf. Ein Grund dafür könnte

sein, dass Personen mit höherer Bildung eher an wissenschaftlichen Studien teilnehmen [268]. Da sich die Erkrankung meist schon im jungen Lebensalter manifestiert und damit häufig mit Schulabbrüchen, fehlender Berufsbildung oder häufigen krankheitsbedingten Ausfällen einhergeht, liegt die durchschnittliche Bildung bei Patienten mit Schizophrenie im Sinne der Drift-Hypothese eher im niedrigen Bereich [18,36,88]. In der vorliegenden Studie unterschieden sich die Untersuchungsgruppen aber in ihrem Bildungsstatus. Es ist an dieser Stelle zu diskutieren, inwieweit nicht die genetische Ausstattung, die zumindest in Teilen für kognitive Defizite verantwortlich zu sein scheint, auch die Bildung der Patienten mit beeinflusst. Die Schulbildung umfasst natürlich verschiedentliche Aspekte, die neben den Fähigkeiten zum inhaltlichen Lernen auch die psychosoziale Komponente der Pädagogik umfasst. Insbesondere für ersteren Aspekt sind kognitive Leistungen wie Aufmerksamkeit, Exekutivfunktion, Lernfähigkeit elementar. Darüber hinaus ist Schulbildung hochgradig sozial konfundiert. Die genannten Aspekte führten dazu, dass wir das Merkmal „Bildung“ als Kovariate miteinfügten. In Folgestudien sollte in Erwägung gezogen werden, die Effekte ohne Bildungskontrolle zu interpretieren, um einer Reduzierung der gefundenen Effekte durch geteilte Varianz von Merkmal (Lernerstatus) und Konfounder (Bildung) entgegenzuwirken.

Diagnostische Kriterien: Die Diagnosesicherung erfolgte durch den SKID. Einschlusskriterium waren exklusiv Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis. Nicht eingeschlossen wurden Patienten mit in 3.1 genannten Diagnosen, Polytoxikomanie und Verdacht auf drogeninduzierte Psychose, Patienten mit Hepatitiden B und C sowie HIV, ebenso wenig Patienten mit bipolarer Störung. Letztere scheint zwar eine ähnliche genetische Basis mit Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis zu besitzen [90,218], dennoch mussten im Sinne der Patientenstratifizierung die Einschlusskriterien möglichst streng gehalten werden. Eine Aufschlüsselung der einzelnen „Schizophrenie-Typen“ erfolgte nicht, somit ist die Studiengruppe bezüglich ihrer Diagnosen dennoch heterogen. Eine strengere Selektion würde möglicherweise deutlichere Effekte zeigen.

Psychopharmaka: Die originären kognitiven Defizite scheinen keine Nebenwirkung von Psychopharmaka zu sein, sondern bestehen als krankheitsspezifisches Defizit auch bei nicht-medizierten Patienten sowie in abgeschwächter Form auch bei Blutsverwandten [8,81,125]. Weiterhin gibt es unseres Wissens nach wie vor kein nachweislich wirksames Medikament gegen kognitive Defizite [118,206]. Dennoch kann nicht sicher abgeschätzt werden, inwieweit verbale Lernfähigkeit bei den untersuchten Patienten durch Psychopharmaka beeinflusst wird [336]. In der vorliegenden Studie konnten die Probanden jedoch in gewisser Weise homogenisiert werden, indem lediglich Patienten in remittierter Phase, mit lange bestehender, etablierter Dauermedikation in das Studienkollektiv aufgenommen wurden.

5.2.4 Diagnostische Tools und Testverfahren

Der Verbale Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT): Für die Güte einer Kandidatengenstudie ist wichtig, dass eine exakte Phänotypisierung der Probanden erfolgt. Als phänotypisches Merkmal wurde in der vorliegenden Arbeit "verbale Lernfähigkeit" anhand eines dynamischen Testverfahrens (VLMT) operationalisiert. Der VLMT ist ein reliabler und valider Test zur Überprüfung der verbalen Lernfähigkeit (siehe 3.2.2.1). Dennoch birgt der VLMT naturgemäß Fehlerquellen. So sind zwar die Instruktionen standardisiert, dennoch ist jeder Test auch abhängig vom Untersucher, beispielsweise im Hinblick auf die Schnelligkeit des Vorlesens, der Betonung bestimmter Abschnitte usw. Weiterhin können auch die Patienten aufgrund kognitiver Defizite Verständnisschwierigkeiten aufweisen.

Diagnosesicherung: Strukturiertes klinisches Interview für DSM-IV (SKID): Die Diagnosesicherung erfolgte anhand des SKID. Dieses Instrument eignet sich zur Diagnosestellung im wissenschaftlichen Setting, da es eine hohe Reliabilität und Validität aufweist, ein häufig angewandtes Diagnostikinstrument darstellt, vergleichsweise schnell durchzuführen (ca. 60-100 Minuten), für die Patienten dank halboffener Fragen gut zu verstehen und für den Testleiter gut auszuwerten ist. Vorausgesetzt wird, dass der Testleiter gut mit dem Manual sowie auch mit der DSM-IV-Klassifikation vertraut ist [262]. In die Einschlussdiagnose, die aufgrund des SKID gefasst wird, fließen neben den Ergebnissen des Interviews auch die subjektive Einschätzung des Untersuchers sowie im besten Fall auch Erkenntnisse aus Arztbriefen und anderen Dokumenten. Die subjektive Einschätzung bestimmter Symptome durch den Untersucher oder unkorrekte bzw. fehlende Angaben durch den Patienten selber können die Diagnosestellung durch den SKID mit Fehlern behafteten. Vermehrtes Einbeziehen von ärztlichen und pflegerischen Dokumenten, aber auch von Informationen aus dem Umfeld des Patienten kann diese Fehlerquelle minimieren.

5.3 Interpretation der Ergebnisse

Für die Evaluierung der Ergebnisse wurden zunächst mithilfe eines Regressionsmodells signifikante Zusammenhänge für 10 (II-H1), 5 (II-H1a) bzw. 5 (II-H1b) der 108 untersuchten Schizophrenie-Risikogenloci dargestellt. Eine positive Assoziation kann hier einerseits bedeuten, dass das betrachtete Allel den Phänotypen „sekundäres verbales Gedächtnis“ direkt beeinflusst (direkte Assoziation) oder aber, dass das Allel im Kopplungsungleichgewicht mit bislang nicht erforschten Genloci steht und hierüber indirekt auf verursachende Genvarianten hinweist (indirekte Assoziation).

Weiterhin werden die o.g. SNPs im Folgenden hinsichtlich ihrer biologischen Eigenschaften und unter Betrachtung der bisherigen Forschungslage vorgestellt.

5.3.1 Hypothese I H1: Gruppierung der Untersuchungsteilnehmer

Hypothese I H1: Die á priori definierten und anhand des Leistungsverlaufs im VLMT identifizierten Patientengruppen „Highscorer“, „Lerner“ und „Nichtlerner“ unterscheiden sich signifikant in ihren Teilleistungen des VLMT.

Die Auswertung der Ergebnisse zeigt erneut, dass sich unterschiedliche Ausprägungsgrade des verbalen Lernens insofern voneinander abgrenzen lassen, als dass sich unterschiedlich lernstarke Gruppen voneinander unterscheiden (siehe *Abbildung 1*).

5.3.2 Hypothese II H1: Die 3 Lernergruppen sind voneinander abgrenzbar

Hypothese II H1: Die postulierten Patientengruppen distinkter verbaler Lernfähigkeit unterscheiden sich signifikant in den 108 genomweit signifikanten SNPs und Indels [1].

Es finden sich in der vorliegenden Arbeit Hinweise auf Unterschiede in den genetischen Merkmalskonstellationen dieser unterschiedlich lernstarken Gruppen. Mit Blick auf konservativ korrigierte Fehlerniveaus zeigten sich globale Gruppenunterschiede im SNP rs11191419 (II H1). Im Folgenden werden die mit diesem SNP assoziierten Genstellen sowie diejenigen Gene besprochen, für die sich tendenzielle Gruppenunterschiede finden ließen.

Der SNP rs11191419 ist ein A/T-Polymorphismus auf Chromosom 10 (10q24). Dieser SNP ist einer häufig mit Schizophrenie assoziierter SNPs, das T-Allel gilt als Risikoallel [1,269]. Rs11191419 liegt in der Nähe der Gene BORCS7, CNNM2, AS3MT und NT5C2 [1,270,271]. Das Risikoallel des SNP rs11191419 führt zu erhöhter Expression von BORCS7 (Synonyme: Diaskedin, C10orf32) und stellt einen bekannten Schizophrenie-Risikomarker dar [269,272]. BORCS7 wird reichlich und in vielen verschiedenen Geweben exprimiert, v.a. in Neuronen und Astrozyten [272]. BORCS7 soll an der Lysosomenbewegung im Zytoplasma beteiligt sein. Aufgrund der variablen Größe von Neuronen spielt die Lysosomendynamik hier eine besondere Rolle. Dies könnte begründen, warum eine veränderte Expression des Gens bei psychiatrischen Erkrankungen eine besondere Bedeutung zu haben scheint [273]. Da bekannt ist, dass die neuronale Genexpression vor allem während der neuronalen Entwicklung reguliert wird, maß man die Genexpression im DLPFC in verschiedenen Stadien der neuronalen Entwicklung. BORCS7 zeigte dabei eine relativ stabile Expression sowohl in pränatalen auch als postnatalen Entwicklungsstadien [272].

Heterozygotie auf SNP rs11191419 wurde mit erhöhter allelischen Expression von AS3MT im fetalen und adulten Gehirn assoziiert [269]. AS3MT wird u.a. in Neuronen, insbesondere jedoch in Astrozyten exprimiert wurde mehrfach mit Schizophrenie assoziiert [269,272,274]. Das Genprodukt von AS3MT, das Enzym Arsenit-Methyltransferase, hat eine Schlüsselrolle im Arsenmetabolismus. Der Zusammenhang zwischen Arsenbelastung und kognitiven Defiziten wurde häu-

fig untersucht, auch mittels CVLT als Testparadigma [275]. Hier konnten signifikante und nicht-signifikante Trends beobachtet werden. Forscher untersuchten den Zusammenhang zwischen niedriger Arsenbelastung und kognitiver Funktion und inwieweit bestimmte SNPs des AS3MT-Gens diese beeinflussten. Hier zeigte sich, dass bestimmte Allelträger schlechtere Leistungen, z.B. in ihrer EF aufwiesen [276]. In [272] wird von einer humanspezifischen Isoform des Gens berichtet, die v.a. bei Schizophrenen vorkommen und weniger Enzymfunktion besitzen soll. Die genaue Funktion des Enzyms im Gehirn ist unklar [269]. Insgesamt scheint eine veränderte neuronale Expression der genannten Gene mitursächlich für eine erhöhte Suszeptibilität bei Schizophrenie zu sein [269]. [277] beschrieb rs11191419 als assoziiert mit dem episodischen Gedächtnis (Enkodierung) und Funktionen des Hippocampus.

Der SNP rs7523273 ist ein A/G-Polymorphismus auf Chromosom 1 (1q32.2). Das dazugehörige Gen miR-29b-2 ist eine (nichtcodierende) microRNA. MicroRNA spielen auf posttranskriptionaler Ebene eine wichtige Rolle in der Genregulation, insbesondere bei der neuronalen Entwicklung und Neuroplastizität. MicroRNA scheinen für die Schizophrenie bedeutsam zu sein [278]. Der SNP rs7523273 liegt in der Nähe der Gene CD46 und CR1L. Sowohl dem Gen CR1L als auch dem Gen CD46 wird eine regulierende Funktion im Komplementsystem zugeschrieben. Das Komplementsystem soll eine Rolle bei der für Gedächtnisbildung wichtigen synaptischen Plastizität (1.2.1.1) spielen [279]. In [280] wurde gezeigt, dass der SNP rs7523273 bei gesunden Männern mit einer schlechteren Testleistung im Continuous Performance Test (CPT) einherging.

Der SNP chr11_46350213_D ist ein I2/D-Polymorphismus auf Chromosom 11. Das dazugehörige Gen DGKz ist ein bekanntes Schizophrenie-Suszeptibilitätsgen [1] und wurde bereits mit kognitiven Defiziten in Zusammenhang gebracht. Das Protein DGKz scheint u.a. für eine Schwächung der Proteinkinase C verantwortlich zu sein und beeinflusst intrazelluläre Signalkaskaden und Signaltransduktion. Auch scheint es über T-Zellregulierung (T-Zell-Anergie) eine Rolle im Immunsystem einzunehmen. Weiterhin ist bekannt, dass DGKz gehäuft im Gehirn, u.a. im Cerebellum und Hippocampus exprimiert wird [281,282]. In einer Studie wurde im Tierexperiment an Ratten die Immunoreaktivität von DGKz nach 20-minütiger Ischämiezeit im mit Teilen des SVG assoziierten Hippocampus, nicht aber in anderen Hirnarealen als reduziert beschrieben [283].

Der SNP rs10503253 ist ein A/C-Polymorphismus auf Chromosom 8 (8p23.2). Das dazugehörige Gen CSMD1 wird v.a. in kortikalen Regionen exprimiert [196]. Es wird vermutet, dass CSMD1 eine regulatorische Funktion im Komplementsystem innehat und dass es über Synapseneliminierung Einfluss auf die synaptische Plastizität nimmt [279]. Zu Lernfähigkeit und synaptischer Plastizität siehe Kapitel 1.2.1.1. Für eine Studienkohorte mit gesunden Männern konnte angedeutet werden, dass das A-Allel von rs10503253 abhängig von der Alleldosis tendenziell mit schlechteren Ergebnissen im ebenfalls Lernfähigkeit messenden WCST assoziiert war, also homozygote Risiko-Allelträger (AA) die schlechtesten Ergebnisse aufwiesen (AA<AC<CC). Für den VLG messenden WL-WMS-R konnte dies wider Erwarten nicht gezeigt werden [196].

In einer Studie von [284] konnte zwar für den SNP rs10503253 keine, hingegen für den SNP rs2740931 des Gens CSMD1 eine signifikante Assoziation für den CVLT (*immediate episodic memory*) gefunden werden. In einer Studie von [285] konnte an Gesunden gezeigt werden, dass das A-Allel mit vergleichsweise niedrigerer kortikaler Aktivierung im Broca-Areal 18 assoziiert ist. Hierbei könnte das A-Allel über schädigende Effekte auf die Hirnaktivität zu einem erhöhten Risiko für Schizophrenie beitragen. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch [286], die von irischen und deutschen Patienten und Kontrollen neuropsychologische Tests durchführen ließen. Auch hier zeigten diejenigen mit A-Allel schlechtere Ergebnisse (in genereller kognitiver Fähigkeit und Gedächtnisfähigkeit).

Der SNP rs6670165 ist ein T/C-Polymorphismus auf Chromosom 1. Das T-Allel gilt als Risikogen [1]. Das dazugehörige Gen FAM5B, auch BRINP2 genannt, scheint fast ausschließlich in Neuronen des ZNS und PNS vorzukommen. Hier scheint es insbesondere in differenzierten Nervenzellen des Neocortex, der Amygdala, des Hippocampus und Cerebellum exprimiert zu werden [287]. Funktionell soll das Gen die neuronale Zellproliferation hemmen, indem es den Zellzyklus negativ reguliert [288].

Der SNP rs3768644 ist ein A/G-Polymorphismus auf Chromosom 2 (2p13.2). Das G-Allel stellt das Risikoallel dar [1]. Das dazugehörige Gen CYP26B1 encodiert das Protein mit gleichem Namen, welches der P450-Superfamilie angehört. CYP26B1 ist eine von drei CYP26-Isoformen und scheint die vorherrschende Isoform des Gehirns zu sein. Sie findet sich gehäuft im Cerebellum [289,290] sowie cerebralen Cortex, Striatum, Hippocampus und Amygdala bei Ratten [289]. CYP26B1 ist eine Monooxygenase, die den endogenen Retinsäure (RA)-Haushalt im Gleichgewicht halten soll, in dem es RA durch Oxidation inaktiviert. RA ist an vielen physiologischen Vorgängen beteiligt, so auch an immunologischen, T-Zell-vermittelten Prozessen [291] und Zelldifferenzierungsvorgängen. Sie spielt als Wachstumsfaktor eine Rolle bei der Aufrechterhaltung neuronaler Plastizität [292], insbesondere der des Hippocampus [293]. Retinsäure wird als potentieller Behandlungsansatz von Alzheimerpatienten rege diskutiert. Hier sollen entsprechende Medikamente den Verlust kognitiver Fähigkeiten aufhalten [294].

Der SNP rs55833108 ist ein T/G-Polymorphismus auf Chromosom 10 (10q24.32). Das dazugehörige Gen CNNM2 encodiert ein Protein, das die Magnesium (Mg^{2+})-Homöostase mitreguliert [331]. Mg^{2+} hat eine wichtige Funktion in vielen physiologischen Prozessen, so auch bei der neuronalen Transmission und neuronalen Zelldifferenzierung [295]. CNNM2 konnte in GWAS schon mehrfach als Risikogen der Schizophrenie repliziert werden [95,274]. Das Gen ist im Körper ubiquitär, scheint jedoch im Gehirn stark exprimiert zu werden [296,297]. Welche Rolle der Mg^{2+} -Haushalt bei der Schizophrenie spielt und inwieweit sich das Verteilungsmuster der CNNM2-Genexpression zwischen Schizophrenen und Gesunden unterscheidet, ist bislang unzureichend geklärt [298, 299]. Der in unserer Studie mit verbalen Lern- und Gedächtnisproblemen assoziierte SNP rs55833108 wurde mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von Alzheimer

mit Psychose in Zusammenhang gebracht [300]. Alzheimer mit Psychosen sind im Vergleich zu Alzheimer ohne Psychosen mit einem schnelleren kognitiven Abbau assoziiert [300]. Möglicherweise beeinflusst der SNP in der frühen neuronalen Entwicklung die Gentranskription und führt darüber zur Entwicklung dysfunktionaler kognitiver Fähigkeiten.

Eine andere Sequenzvariante des Gens, der SNP rs7914558, zeigte in einer Endophänotypenstudie eine Beeinflussung grauer Materie im anterioren cingulären Cortex (ACC), der für bestimmte Neurokognitionen – in der Studie wurde soziale Kognition betrachtet – wichtig ist [298]. Wie in Kapitel 1.2.1.3 dargelegt wurde, ist der ACC auch für Lernpotential relevant.

Bei asphyktischen Ratten ist im Vergleich zu nicht-asphyktischen Ratten die Expression von CNNM2 im Striatum und PFC herunterreguliert [299]. Wie in 1.1.1.3 dargelegt wurde, ist bekannt, dass Schizophreniepatienten mit Geburtskomplikationen (wie Asphyxie) in kognitiven Tests schlechter abschneiden als solche ohne Geburtskomplikationen (WCST: [301]; R-AVLT: [302]). Weiterhin ist bekannt, dass Menschen, die während ihrer Geburt eine Asphyxie erlitten, ein erhöhtes Risiko für Atrophien im Hippocampus und Striatum aufweisen [302]. Dies könnte insofern erklärt werden, als dass Asphyxie die Genregulation beeinflusst und darüber die Hirnfunktion beeinträchtigt, die letztendlich zu Symptomen der Schizophrenie führt [299].

Der SNP rs11685299 ist ein A/C-Polymorphismus auf Chromosom 2 (2q36.2). Das C-Allel gilt als Risikoallel [1]. Das dazugehörige Gen CUL3 encodiert ein Protein namens Cullin-3. Dieses Protein ist Teil eines Enzymkomplexes (Ubiquitin-Proteasom-Komplex), der beim Abbau von überschüssigen oder beschädigten Proteinen in Aktion tritt, indem er sie mittels eines Moleküls namens Ubiquitin als nicht benötigt etikettiert, woraufhin es Proteasomen abbauen. Das System hat auch eine wichtige Funktion bei Zellteilung und –wachstum [303]. CUL3 soll die Spezifizierung der Neuralleiste regulieren [304]. Neuralleistendefekte werden u.a. auch mit Schizophrenie in Zusammenhang gebracht [305]. Die Deregulierung von CUL3 könnte möglicherweise einen Mechanismus darstellen, der bei Krankheiten eine Rolle spielt, die mit oxidativem Stress assoziiert sind, worunter auch die Schizophrenie zählt [303,306]. Nach unserem besten Wissen wurde bislang keine Studie veröffentlicht, die den Zusammenhang zwischen Kognition bzw. verbaler Lernfähigkeit und CUL3 untersucht hat.

Der SNP rs72934570 ist ein T/C- Sequenzvariante im Bereich des Gens LOC100132501 auf Chromosom 18 (18q21.2). LOC100132501 ist ein *hypothetisches Gen*, welches zwar mit genanalytischen Methoden detektiert, dessen Genprodukt aktuell jedoch noch nicht nachgewiesen werden kann. Der SNP rs72934570 liegt ebenfalls in der Nähe des bereits mehrfach mit Schizophrenie und kognitiven Defiziten (wie Problemlösefähigkeit, verbales deklaratives Gedächtnis, verbales Lernen) assoziierten Gens TCF4 (18q21.1) [61,221,222,274,307,308]. TCF4 encodiert einen Transkriptionsfaktor und wird vor allem in cerebralen, kortikalen und subkortikalen Geweben wie Hippocampus und Amygdala exprimiert. Da TCF4 insbesondere im sich entwickelnden Hirn

exprimiert wird, wird angenommen, dass das Gen eine bedeutsame Stellung in der Entwicklung gedächtnisassoziierter neuronaler Strukturen einnimmt [63,221].

Wie im Kapitel 1.3.5 bereits beschrieben, konnte die Forschungsgruppe um Lennertz [221] einen Polymorphismus (rs9960767) von TCF4 mit Defiziten im verbalen deklarativen Gedächtnis (VDM) in Zusammenhang bringen. In einer Studie von Wirgenes und Kollegen [222] wurden mehrere SNPs des TCF4-Gens mit einer Reihe von kognitiven Tests untersucht, darunter auch dem CVLT. Es zeigte sich, dass bestimmte Allele von vier der untersuchten SNPs (rs1377243, rs2958188, rs41396445, rs10871582) eine Assoziation mit schlechteren Leistungen im CVLT bei schizophrenen Patienten aufwiesen. In einer weiteren Studie konnte sowohl ein SNP (rs78322266) des TCF4 als auch der betrachtete SNP rs72934570 mit einem erhöhten Risiko von gemeinsamem Auftreten von Alzheimer und Psychose assoziiert werden. Alzheimerkranke mit Psychosen erleben einen schnelleren kognitiven Abbau als diejenigen ohne [300]. Dass Alzheimerpatienten Defizite in verbalen Lern- und Merkfähigkeitstests aufweisen, ist gut belegt [309].

Der SNP rs832187 ist ein T/C-Polymorphismus auf Chromosom 3 (3p14.1). Der SNP liegt in der Nähe von C3orf49. Das C-Allel des SNPs wurde mit Schizophrenie assoziiert [1]. C3orf49 wird vorwiegend im Gehirn exprimiert [310]. Obgleich c3orf49 als *offener Leserahmen* (engl. open reading frame, orf) zu den codierenden Abschnitten der DNA zählt, ist die Funktion des Gens nicht ausreichend erforscht. In [277] wird rs832187 jedoch mit Emotionsverarbeitung und Funktionen des ACC assoziiert beschrieben.

5.3.3 Hypothese II H1a: Highscorer unterscheiden sich sowohl von Lernern als auch Nichtlernern

Hypothese II H1a: Dabei werden zum einen Unterschiede zwischen Highscorern einerseits und Lernern und Nichtlernern andererseits erwartet.

Mit Blick auf konservativ korrigierte Fehlerniveaus unterschieden sich Lerner und Nichtlerner signifikant im SNP rs11027857 (II H1a). Im Folgenden werden die mit diesem SNP assoziierten Genstellen sowie diejenigen Gene besprochen, für die sich tendenzielle Gruppenunterschiede finden ließen.

Der SNP rs11027857 ist eine A/G-Sequenzvariante im Bereich des Gens LUZP2 auf dem humanen Chromosom 11 (11p13-11p14). Dieses Gen enkodiert ein Leucin-Zipper-Protein. Normalerweise wird das Gen nur im Gehirn und Rückenmark exprimiert, die Funktion ist derzeit (Stand 2018) noch ungeklärt [311,312]. Andere Sequenzvarianten dieses Gens wurden mit kognitiver Variabilität (rs1021261) bei Gesunden [312] und auch mit verbalem Gedächtnis (rs3923615) [313] assoziiert. Aufgrund einer Gendeletion fehlt das Leucin-Zipper-Protein bei manchen Patienten mit dem sogenannten WAGR-Syndrom, ein Syndrom welches bei Patienten mit einem Wilms-Tumor (seltener Nierentumor) auftreten kann und u.a. mit einer mentalen Retardierung einhergeht [311]. Des Weiteren konnte in einer Studie ein Patient mit Alzheimer eine Duplikation auf Chromosom 11 aufweisen, das das Gen LUZP2 beinhaltet [314].

Der SNP rs13240464 ist eine T/C-Sequenzvariante im Bereich des Gens IMMP2L auf Chromosom 7. Dieses Gen encodiert ein Protein, das als katalytische Untereinheit des Innere-Mitochondrienmembran-Peptidase-Komplex in der inneren Mitochondrienmembran lokalisiert ist. Das Enzym aktiviert für das Mitochondrium wichtige Proteine über die proteolytische Entfernung von Peptiden. So können Proteine von der Mitochondrienmatrix durch die innere Mitochondrienmembran in den Intermembranraum gelangen. IMMP2L wurde mehrfach mit Störungen der Nervensystementwicklung assoziiert, die nicht selten mit Störungen der Informationsverarbeitung einhergehen - u.a. mit Alzheimer [315] oder dem Tourette-Syndrom [316]. Bislang gibt es unseres Wissens keine Studie, die die Verbindung zwischen IMMP2L bzw. dem SNP rs13240464 und verbalem Lernen untersucht hat.

Der SNP rs11682175 ist eine T/C-Sequenzvariante des Gens VRK2 auf Chromosom 2 (2p16) und deren C-Allel als Risikoallel gilt [1]. VRK2 gehört zu einer Gruppe von Serin-Threonin-Kinase-codierenden Genen und ist ein mehrfach repliziertes Risikogen der Schizophrenie [62,317]. Vermutet wird, dass es antiapoptotisch wirkt [318] sowie am Axonwachstum beteiligt ist und hierüber Einfluss auf die Signaltransduktion nimmt [319]. Eine reduzierte VRK2-Expression wurde mit einer Dysregulation des Immunsystems und fehlerhaften neuronalen Entwicklung in Zusammenhang gebracht [317]. Darüber hinaus wurde ein erniedrigter VRK2-Spiegel aufgrund der in der Studie beobachteten Schizophrenie-Spezifität sogar als Biomarker der Schizophrenie vorgeschlagen. In einer Studie an Han-Chinesen war das C-Allel des SNPs rs2312147, der ebenfalls in der Nähe von VRK2 liegt, signifikant häufiger als bei Gesunden. Gesunde Risikoallelträger zeigten ein verringertes Hirnvolumen und weniger weiße Substanz [320]. Letztgenannter Polymorphismus soll auch für eine veränderte Konnektivität zwischen Frontal- und Temporallappen und möglicherweise hierüber für kognitive Defizite verantwortlich sein [321]. Eine veränderte Apoptose könnte ein Mechanismus sein, der bei neurodegenerativen Prozessen bedeutsam ist, die für die Schizophrenie eine Rolle spielen, beispielsweise indem die Konnektivität beeinflusst wird [322]. Wenn VRK2 bei Patienten mit Schizophrenie herabreguliert ist, könnte die Konnektivität negativ beeinflusst werden, möglicherweise aufgrund fehlender antiapoptotischer Effekte von VRK2. Weitere signifikante Assoziationen für das C-Allel des SNP rs11682175 zeigten sich bei Möller [323]: Auch unabhängig von der Erkrankung war das C-Allel des SNP mit Lern- und Abrufdefiziten im verbalen Gedächtnis (gemessen anhand des VLMT) assoziiert. Veränderungen des Gens VRK2 könnten die beobachteten kognitiven Defizite zur Folge haben.

Der SNP rs715170 ist eine T/C-Sequenzvariante im Bereich des Gens FLJ45743 auf Chromosom 18 (18q21.2). Das C-Allel gilt als Schizophrenie-Risikoallel [1]. Ein Synonym des Gens ist LOC642484. Auch bei diesem Gen handelt es sich um ein hypothetisches Gen, das zwar theoretisch Gene produzieren könnte, dessen Genprodukt jedoch noch nicht nachgewiesen wurde. Weiterhin wird der SNP rs715170 mit dem episodischen Gedächtnis (Abruf) und Funktionen des Hippocampus assoziiert beschrieben [277].

Der SNP rs7819570 ist eine T/G-Sequenzvariante im Bereich des Gens MMP16 auf Chromosom 8 (8q21.3). Das T-Allel des SNPs wurde mit Schizophrenie assoziiert [1]. MMP16 wird insbesondere im Gehirn exprimiert, vor allem im cerebralen Cortex, Hippocampus, Caudatus und Cerebellum [324]. MMP16 encodiert ein membranständiges Enzym, das am Abbau von extrazellulärer Matrix (EZM) bei physiologischen Prozessen wie der embryonalen Entwicklung oder bei pathologischen Prozessen, beispielsweise nach Hirnschädigungen, beteiligt ist [325]. Die EZM rückt zunehmend in den Fokus der Schizophrenieforschung, da davon ausgegangen wird, dass Abweichungen in der EZM-Struktur für bestimmte Aspekte der Pathophysiologie verantwortlich sind. Hierzu zählen beispielsweise gestörte Konnektivität, neuronale Migration, synaptische Anomalitäten und veränderte GABAerge, glutamaterge und dopaminerge Neurotransmission [326]. Wenn MMP ein Bestandteil der molekularen Mechanismen sind, die für die synaptische Plastizität eine Rolle spielen, lässt sich annehmen, dass MMP auch für kognitive Funktionen wie Lernen und Gedächtnis von Relevanz sind [325,326]. Das Glutamatsystem gilt als wichtige Komponente des Lernens, des Gedächtnisses und der synaptischen Plastizität [76]. Es hat bereits zahlreiche Untersuchungen zu diversen MMP und Lernfähigkeit, Gedächtnisbildung oder auch Hippocampusaktivität gegeben, häufig sind MMP3 und MMP9 untersucht worden [325]. Aber auch zu MMP16 gibt es Hinweise auf eine Gedächtnisbeteiligung: In diversen Studien wurde die MMP16-Expression bei Schizophrenen als hochreguliert beschrieben, beispielsweise in den Pyramidenzellen [327]. Da Asphyxie bei Geburt als bekannter Risikofaktor der Schizophrenie gilt [328], untersuchten Forscher in diesem Zusammenhang die MMP16-Konzentration bei asphyktischen bzw. bei per Kaiserschnitt geborenen Ratten. Es zeigte sich, dass unmittelbar nach einer Sectio caesarea die MMP16-Expression anstieg, insbesondere im Striatum. Die Expression war in humanen Zelllinien auch während neuronaler Differenzierung erhöht, jedoch erniedrigt während oligodentroytischer Reifung. Die Forscher schlussfolgerten, dass MMP16 hier möglicherweise eine ausgleichende Funktion hat [299]. In [277] war SNP rs7819570 mit dem episodischen Gedächtnis (Rekognition) und Funktionen des ACC assoziiert. In einer weiteren Studie konnte gezeigt werden, dass gesunde junge Männer, welche den betrachteten Risiko-SNP rs7819570 aufwiesen, in sowohl einer Kategorie des räumlichen als auch des verbalen n-back-Tests schlechtere Performanz zeigten [280]. Die Studienlage ist jedoch nicht eindeutig. Der SNP wurde des Weiteren mit reduziertem Risiko für das Auftreten von Alzheimer mit Psychose assoziiert [300].

5.3.4 Hypothese II H1b: Nichtlerner unterscheiden sich sowohl von Highscorern als auch Lernern

Hypothese II H1b: Zudem wird erwartet, dass sich Nichtlerner signifikant von Highscorern und Lernern unterscheiden.

Es finden sich in der vorliegenden Arbeit Hinweise auf Unterschiede in den genetischen Merkmalskonstellationen dieser unterschiedlich lernstarken Gruppen. Mit Blick auf konservativ korrigierte Fehlerniveaus unterschieden sich Nichtlerner von Highscorern und Lernern im SNP

rs11191419 (II H1b). Da dieser SNP auch für die Hypothese II H1 am stärksten signifikant war und sich auch die für Hypothese II H1b weiteren vier tendenziellen Genloci mit denen der Hypothese II H1 gleichen, verweisen wir hier auf Unterkapitel 5.3.2, in dem die biologischen Merkmale der entsprechenden Gene bzw. Genstellen und der bisherige Forschungsstand diskutiert werden.

5.3.5 Bedeutung der Ergebnisse in Hinblick auf die aktuelle Studienlage

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass einige der gefundenen SNPs bereits mit kognitiven Defiziten in Verbindung gebracht wurden [196,222,277,280,323]. Die auf Grundlage der Recherche gestellten Verbindungen könnten indirekt sein, z.B. aufgrund einer Expression in für Lernen und Gedächtnis relevanten Hirnarealen (z.B. CYP26B1, FAM5B, MMP16) oder aber auch direkt, z.B. aufgrund von Studien mit ähnlichen Testparadigmen (z.B. TCF4, rs11191419, WL-WMS-R: rs10503253 nahe CSMD1). Das A-Allel des SNPs rs10503253 war auch in einem anderen Maß für Lernfähigkeit (WCST) mit schlechteren Lernleistungen assoziiert [196]. Einige der gefundenen Verbindungen zwischen den untersuchten SNPs bzw. Genen und verbaler Lern- und Merkfähigkeit fußen jedoch auf eine Involvierung im Immunsystem, Komplementsystem und möglicherweise konsekutiv in der synaptischen Plastizität und Konnektivität, die Einfluss auf die Lernfähigkeit haben (z.B. VRK2, rs7523273, CSMD1) [279,317].

Vieles deutet darauf hin, dass defizitäre Lernfähigkeit (wie z.B. VLMT-Defizite) das Resultat genetisch begründeter Prozesse sind, die auf jeweils spezifische Weise eine Rolle in entweder der neuronalen Entwicklung oder bei neurodegenerativen Prozessen spielen. Dies unterstützt sowohl die Hypothese, dass die Schizophrenie eine Störung der neuronalen Entwicklung darstellt [59,60] als auch, dass sie neurodegenerative Anteile haben könnte [209]. Ein besonders relevanter Aspekt scheint die genetische Basis synaptischer Plastizität zu sein [220]. Neuere Studien deuten auf einen Einfluss des Immunsystems auf synaptische Plastizität hin. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit unterstützen diese These in manchen Aspekten. Eine mögliche Erklärung könnte so formuliert sein, dass über immunologische Prozesse (z.B. Involvierung des Komplementsystems bei der synaptischen Plastizität) letztendlich Einschränkungen der Gedächtnisbildung erklärt werden könnten. Auch können durch die Ergebnisse der vorliegenden Studie alte Beobachtungen in einen neueren genetischen Kontext gesetzt werden. Hier sei die Beobachtung des Schizophrenierisikofaktors „perinataler Sauerstoffmangel“ erwähnt [47]. Einige der gefundenen Assoziationen (Bsp. CNNM2) deuten darauf hin, dass eine veränderte Genexpression unter Sauerstoffmangel in Hirnarealen stattfindet, die für Lernfähigkeit eine Rolle spielen. Einige Gene bzw. SNPs sind dabei besonders interessant, da sie bereits mit Lernfähigkeit und Untersuchungen mit ähnlichen Testparadigmen untersucht worden sind (Bsp. die SNPs rs7523273 (CPT) [280], rs10503253 (WMS-R) [196], rs7819570 (verbaler n-back Test) [277] und das Gen TCF4 (CVLT) [221]).

Mit der vorliegenden Studie werden weitere Belege dafür geliefert, dass bestimmte SNPs von Risikogenen eine Rolle in der Pathogenese der Schizophrenie spielen. Die meisten der gefunde-

nen SNPs werden im Gehirn exprimiert, zahlreiche davon auch in mit Lernfähigkeit und Gedächtnis assoziierten Gehirnbereichen (Bsp. CYP26B1, FAM5B, MMP16, CNNM2). Mit dem Wissen um die Funktionsweise verbaler Gedächtnisprozesse und den Pathomechanismen etwaiger Defizite können Therapiemaßnahmen (z.B. medikamentöser Art) reevaluiert und angepasst werden.

5.3.6 Ausblick

Assoziationsstudien wie die vorliegende können nur einen kleinen Teil zum Verständnis der Erkrankung beitragen. Die Erkenntnis der Arbeit ist lediglich ein weiterer Hinweis darauf, dass der Schizophrenie eine überaus polygene genetische Basis zugrunde liegt [92].

Problematisch ist, dass Assoziationsstudien oft mit kleinen Stichproben und einer diagnostischen Heterogenität arbeiten, weshalb Ergebnisse häufig nicht repliziert werden. Mittels größerer Stichproben und gezielter Replikation gleicher diagnostischer Tools und statistischer Methoden kann diesem Problem begegnet werden [329]. Darüber hinaus ist es so, dass der prädiktive Nutzen identifizierter Genmarker „de facto vernachlässigbar“ zu sein scheint [92, S. 517]. Genauso entfernt von einem Verständnis der Genetik ist man vom Pathomechanismus der Schizophrenie. Die Aufdeckung von Suszeptibilitätsgenen geht Hand in Hand mit der Erforschung der dahinterstehenden Pathophysiologie. Bislang ist die funktionelle Relevanz der SNPs noch weitestgehend unverstanden. Die Schwierigkeiten in der Aufdeckung von Suszeptibilitätsgenen und Genmarkern liegen vor allem in der polygenen Ätiologie der Schizophrenie im Großen und dem sekundären verbalen Gedächtnis im Kleinen. Um der polygenen Ätiologie gerecht zu werden, sollten beispielsweise bei der Auswertung der Ergebnisse nicht nur die „Top-Hit“-SNPs [92, S. 517], sondern auch weniger signifikante Genmarker betrachtet werden. Dies kann nur durch eine Erhöhung der Stichprobengröße und damit stärkerer Power erreicht werden. So würde man positive Ergebnisse bekräftigen und ggf. unerkannte Fehler (falsch positive und falsch negative Befunde) aufdecken. Mit größerer Sicherheit könnte man dann mithilfe identifizierter Genmarker über weitere Forschungsarbeiten versuchen, die Funktionalität der Genabschnitte besser zu verstehen, was einen Grundstein für neue Therapieansätze liefern kann [266].

Der Hinweis auf eine genetische Komponente des Paradigmas einer differenzierten Betrachtung des Lernverlaufes mittels dynamischer Testverfahren stellt letztendlich eine Unterstützung des Konzepts der dynamischen Testverfahren und somit auch des Konzepts des Lernpotentials an sich dar. Die Studie unterstreicht somit auch die Konstruktvalidität des verbalen Lernpotentials. Nicht zuletzt können Arbeiten wie diese dazu beitragen, dass kognitive Defizite, die nach wie vor nicht explizit Bestandteil psychiatrischer Klassifikationssysteme wie dem DSM bzw. dem ICD-10 sind [330], als Diagnostikkriterium Einzug halten.

6 Zusammenfassung

Menschen mit der Diagnose Schizophrenie weisen eine erhöhte Prävalenz kognitiver Defizite, insbesondere Einschränkungen des sekundären verbalen Gedächtnisses (SVG) auf. Der Verbale Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT) ist ein dynamisches Testverfahren und eröffnet eine Möglichkeit, die unterschiedlichen Ausprägungsgrade des verbalen Lernens bei Patienten im Sinne einer Lernfähigkeitsbeurteilung zu klassifizieren. Eine umfangreiche Studienlage belegt eine gute prognostische Validität des verbalen Lernpotentials.

Während für das SVG bereits Studien zur genetischen Basis vorliegen, ist dies für das Paradigma einer differenzierten Betrachtung des Lernverlaufes mittels dynamischer Testverfahren bisher nicht der Fall gewesen. Die vorliegende Arbeit hat daher versucht zu klären, ob und inwieweit Genloci bzw. Genotypen, die im Zusammenhang mit der Ätiologie der Schizophrenie diskutiert werden [1], gleichsam auch mit bei dieser Erkrankung zentralen kognitiven Störungen assoziiert sind. Hierfür wurden n=362 Patienten mit der Diagnose Schizophrenie dem VLMT unterzogen. Anschließend erfolgte eine genetische Analyse ihres Blutes.

Anhand des VLMT ließen sich die Patienten signifikant und theoriekonform in drei Gruppen mit unterschiedlichem Lernpotential einordnen (Hypothese I). Die Verteilung der jeweiligen Lernergruppen spiegelt die Ergebnisse früherer Studien wider. Durch die humangenetische Analyse konnte gezeigt werden, dass sich die Gruppen nicht nur anhand ihrer Testergebnisse unterscheiden, sondern auch anhand ihrer genetischen Ausstattung distinguieren ließen. Von den 108 hier untersuchten Genmarkern, die von der Schizophrenia Working Group of the PGC als Schizophrenie-Risikogenvariationen vorgestellt wurden, konnten hier signifikante Assoziationen für verbales Lernpotential aufgedeckt werden (II H1). Erste Hinweise auf Unterschiede zeigten sich im Gruppenvergleich auf genetischer Ebene insofern, als dass sich Highscorer sowohl von Lernern als auch von Nichtlernern unterscheiden (II H1a). Weiterhin zeigte sich, dass sich Nichtlerner auf genetischer Ebene sowohl von Highscorern als auch von Lernern unterscheiden (II H1b).

Zusammenfassend kann an dieser Stelle berichtet werden, dass es der vorliegenden Arbeit gelungen ist, die Annahme einer genetischen Basis für das Paradigma einer differenzierten Betrachtung kognitiver Lernfähigkeit mittels dynamischer Testverfahren zu bekräftigen. Dieses Ergebnis unterstreicht erneut, dass der Vielgestaltigkeit der Erkrankung eine ebenso vielgestaltige genetische Ursache zugrunde liegt. Die Ergebnisse der Studie können nur ein winziger Baustein im Rätsel um die Ursache dieser gravierenden Erkrankung sein. Vielleicht kann die Studie jedoch einen Beitrag zur Individualisierung und damit zur Verbesserung der Therapieoptionen für die Patienten leisten.

7 Literaturverzeichnis

1. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*. 2014 Jul 24;511(7510):421-7.
2. Green, M. F., Kern, R. S., Braff, D. L., & Mintz, J. (2000). Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: Are we measuring the “right stuff”? *Schizophrenia Bulletin*, 26, 119–136.
3. Miyamoto, S., Miyake, N., Jarskog, L. F., Fleischhacker, W. W., & Lieberman, J. A. (2012). Pharmacological treatment of schizophrenia: a critical review of the pharmacology and clinical effects of current and future therapeutic agents. *Molecular psychiatry*, 17(12), 1206-1227.
4. Heinrichs, R.W., Zakzanis, K.K., 1998. Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology* 12, 426–445
5. Aleman A, Hijman R, de Haan EH, Kahn RS. Memory impairment in schizophrenia: a meta-analysis. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1358–66
6. Touloupoulou, T., Murray, R.M., 2004. Verbal memory deficit in patients with schizophrenia: an important future target for treatment. *Expert Review of Neurotherapeutics* 4, 43–52
7. Eastvold, A. D., Heaton, R. K., & Cadenhead, K. S. (2007). Neurocognitive deficits in the (putative) prodrome and first episode of psychosis. *Schizophrenia research*, 93(1), 266-277.
8. Faraone, S. V., Seidman, L. J., Kremen, W. S., Toomey, R., Pepple, J. R., & Tsuang, M. T. (2000). Neuropsychologic functioning among the nonpsychotic relatives of schizophrenic patients: the effect of genetic loading. *Biological psychiatry*, 48(2), 120-126.
9. Horan WP, Braff DL, Nuechterlein KH, Sugar CA, Cadenhead KS, Calkins ME, Dobie DJ, Freedman R, Greenwood TA, Gur RE, Gur RC, Light GA, Mintz J, Olincy A, Radant AD, Schork NJ, Seidman LJ, Siever LJ, Silverman JM, Stone WS, Swerdlow NR, Tsuang DW, Tsuang MT, Turetsky BI, Green MF. Verbal working memory impairments in individuals with schizophrenia and their first-degree relatives: findings from the Consortium on the Genetics of Schizophrenia. *Schizophr Res*. 2008 Aug; 103(1-3):218-28.
10. Sitskoorn, M. M., Aleman, A., Ebisch, S. J., Appels, M. C., & Kahn, R. S. (2004). Cognitive deficits in relatives of patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophrenia research*, 71(2), 285-295.
11. Gottesman, I. I., & Gould, T. D. (2003). The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *American Journal of Psychiatry*.
12. Gur, R. E., Calkins, M. E., Gur, R. C., Horan, W. P., Nuechterlein, K. H., Seidman, L. J., & Stone, W. S. (2007). The consortium on the genetics of schizophrenia: neurocognitive endophenotypes. *Schizophrenia Bulletin*, 33(1), 49-68.
13. Wittorf, A., Klingberg, S., & Wiedemann, G. (2004). Secondary verbal memory: a potential endophenotype of schizophrenia. *Journal of psychiatric research*, 38(6), 601-612.
14. Bleuler E: Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien. F. Deuticke, Leipzig, Wien., 1911
15. Schneider K: Klinische Psychopathologie. Thieme, Stuttgart, 1966
16. Green MF: What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *Am J Psychiatry* 153 (1996) 321-330
17. Green, M. F., Kern, R. S., & Heaton, R. K. (2004b). Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: implications for MATRICS. *Schizophrenia research*, 72(1), 41-51.
18. Addington, J., Liu, L., Buchy, L., Cadenhead, K. S., Cannon, T. D., Cornblatt, B. A. & Woods, S. W. (2015). North American Prodrome Longitudinal Study (NAPLS 2): The Prodromal Symptoms. *The Journal of nervous and mental disease*, 203(5), 328-335.
19. Marwaha, S., & Johnson, S. (2004). Schizophrenia and employment. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*, 39(5), 337-349.
20. Jungbauer J, Stelling K, Kuhn J, Lenz A: How do mothers and fathers suffering from schizophrenia experience their parenthood? Results from an in-depth interview study. *Psychiatr Prax*. 2010 Jul; 37(5):233-9
21. Östman M, Björkman A.: Schizophrenia and Relationships: The Effect of Mental Illness on Sexuality. *Clin Schizophr Relat Psychoses*. 2013 Apr; 7(1):20-4.

22. Serafini, G., Pompili, M., Haghghat, R., Pucci, D., Pastina, M., Lester, D., Angeletti, G., Tatarelli, R., & Girardi, P. (2011). Stigmatization of schizophrenia as perceived by nurses, medical doctors, medical students and patients. *Journal of Psychiatric and Mental Health Nursing*, 18(7), 576-585.
23. Chong, H. Y., Teoh, S. L., Wu, D. B. C., Kotirum, S., Chiou, C. F., & Chaikunapruk, N. (2016). Global economic burden of schizophrenia: a systematic review. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 12, 357.
24. Andreasen, N. C. & Olsen, S. (1982). Negative v positive schizophrenia. Definition and validation. *Archives of General Psychiatry*, 39, 789-794.
25. Möller H-J, Laux G, Deister A: *Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie*. Thieme, Stuttgart, 2013
26. Andreasen, N. C., Rice, J., Endicott, J., Coryell, W., Grove, W. M., & Reich, T. (1987). Familial rates of affective disorder: a report from the National Institute of Mental Health Collaborative Study. *Archives of General Psychiatry*, 44(5), 461-469.
27. McGurk, S. R., Twamley, E. W., Sitzer, D. I., McHugo, G. J., & Mueser, K. T. (2007). A meta-analysis of cognitive remediation in schizophrenia. *The American journal of psychiatry*, 164(12), 1791-1802.
28. Green MF, Nuechterlein KH, Gold JM, Barch DM, Cohen J, Essock S, et al. Approaching a consensus cognitive battery for clinical trials in schizophrenia: the NIMH- MATRICS conference to select cognitive domains and test criteria. *Biol Psychiatry* 2004a;56:301-307
29. Rempfer, M., Hamera, E., Brown, C., & Bothwell, R. J. (2006). Learning proficiency on the Wisconsin Card Sorting Test in people with serious mental illness: What are the cognitive characteristics of good learners?. *Schizophrenia research*, 87(1), 316-322.
30. Green, M. F. (2016). Impact of cognitive and social cognitive impairment on functional outcomes in patients with schizophrenia. *The Journal of clinical psychiatry*, 77, 8-11.
31. McGrath, J., Saha, S., Chant, D., & Welham, J. (2008). Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiologic reviews*, 30(1), 67-76.
32. Eranti, S. V., MacCabe, J. H., Bundy, H., & Murray, R. M. (2013). Gender difference in age at onset of schizophrenia: a meta-analysis. *Psychological medicine*, 43(1), 155-167.
33. Ochoa, S., Usall, J., Cobo, J., Labad, X., & Kulkarni, J. (2012). Gender differences in schizophrenia and first-episode psychosis: a comprehensive literature review. *Schizophrenia research and treatment*, 2012.
34. da Silva, T. L., & Ravindran, A. V. (2015). Contribution of sex hormones to gender differences in schizophrenia: a review. *Asian journal of psychiatry*, 18, 2-14.
35. Weickert TW, Weinberg D, Lenroot R, Catts SV, Wells R, Vercammen A, O'Donnell M, Galletly C, Liu D, Balzan R, Short B, Pellen D, Curtis J, Carr VJ, Kulkarni J, Schofield PR, Weickert CS. Adjunctive raloxifene treatment improves attention and memory in men and women with schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2015 Jun;20(6):685-94.
36. Lencz, T., Smith, C. W., McLaughlin, D., Auther, A., Nakayama, E., Hovey, L., & Comblatt, B. A. (2006). Generalized and specific neurocognitive deficits in prodromal schizophrenia. *Biological psychiatry*, 59(9), 863-871.
37. Bora, E., & Murray, R. M. (2013). Meta-analysis of cognitive deficits in ultra-high risk to psychosis and first-episode psychosis: do the cognitive deficits progress over, or after, the onset of psychosis?. *Schizophrenia bulletin*, 40(4), 744-755.
38. Harvey PD, Davidson M. "Schizophrenia: course over the lifetime." *Neuropsychopharmacology: The fifth generation of progress* 5 (2002): 641-655.
39. Palmer, B. A., Pankratz, V. S., & Bostwick, J. M. (2005). The lifetime risk of suicide in schizophrenia: a reexamination. *Archives of general psychiatry*, 62(3), 247-253.
40. Statistisches Bundesamt (Ed.). (2014). *Statistisches Jahrbuch 2014 für die Bundesrepublik Deutschland*. Statistisches Bundesamt.
41. Insel, T. R. (2010). Rethinking schizophrenia. *Nature*, 468(7321), 187.
42. Schosser, A., Kindler, J., Mossaheb, N., & Aschauer, H. (2006). Genetische Aspekte affektiver Erkrankungen und der Schizophrenie. *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie*, 7(4), 19-24.
43. Zubin J, Spring B: Vulnerability: A new view of schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 86 (1977) 103-126
44. Cardno, A. G., & Gottesman, I. I. (2000). Twin studies of schizophrenia: from bow-and-arrow concordances to star wars Mx and functional genomics. *American journal of medical genetics*, 97(1), 12-17.
45. van Os, J, Kenis, G, & Rutten, B. P. (2010). The environment and schizophrenia. *Nature*, 468(7321), 203.

46. Blomström, Å., Karlsson, H., Gardner, R., Jörgensen, L., Magnusson, C., & Dalman, C. (2015). Associations Between Maternal Infection During Pregnancy, Childhood Infections and the Risk of Subsequent Psychotic Disorder—A Swedish Cohort Study of Nearly 2 Million Individuals. *Schizophrenia bulletin*, *sbv112*.
47. Mittal, V. A., Ellman, L. M., & Cannon, T. D. (2008). Gene-environment interaction and covariation in schizophrenia: the role of obstetric complications. *Schizophrenia bulletin*, *34*(6), 1083-1094.
48. Large, M., Sharma, S., Compton, M. T., Slade, T., & Nielssen, O. (2011). Cannabis use and earlier onset of psychosis: a systematic meta-analysis. *Archives of general psychiatry*, *68*(6), 555-561.
49. Cantor-Graae, E., & Selten, J. P. (2005). Schizophrenia and migration: a meta-analysis and review. *American Journal of Psychiatry*, *162*(1), 12-24.
50. Vassos, E., Pedersen, C. B., Murray, R. M., Collier, D. A., & Lewis, C. M. (2012). Meta-analysis of the association of urbanicity with schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, *38*(6), 1118-1123.
51. Wright IC, Rabe-Hesketh S, Woodruff PW, David AS, Murray RM, Bullmore ET. Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000; *157*: 16-25
52. Glahn DC, Laird AR, Ellison-Wright I, Thelen SM, Robinson JL, Lancaster JL, Bullmore E, Fox PT. Meta-analysis of gray matter anomalies in schizophrenia: application of anatomic likelihood estimation and network analysis. *Biol Psychiatry*. 2008 Nov 1; *64*(9):774-81.
53. Ellison-Wright, I., & Bullmore, E. (2010). Anatomy of bipolar disorder and schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophrenia research*, *117*(1), 1-12.
54. Pantelis, C, Velakoulis, D, McGorry, PD, Wood, SJ, Suckling, J, Phillips, LJ, Yung, AR, Bullmore, ET, Brewer, W, Soulsby, B, Desmond, P, McGuire, PK, Desmond, P (2003). Neuroanatomical abnormalities before and after onset of psychosis: a cross-sectional and longitudinal MRI comparison. *The Lancet*, *361*(9354), 281-288.
55. Seidman, L. J., Faraone, S. V., Goldstein, J. M., Kremen, W. S., Horton, N. J., Makris, N., Toomey R, Kennedy D, Caviness VS & Tsuang, M. T. (2002). Left hippocampal volume as a vulnerability indicator for schizophrenia: a magnetic resonance imaging morphometric study of nonpsychotic first-degree relatives. *Archives of General Psychiatry*, *59*(9), 839-849.
56. Moran, M. E., Pol, H. H., & Gogtay, N. (2013). A family affair: brain abnormalities in siblings of patients with schizophrenia. *Brain*, *136*(11), 3215-3226.
57. Weinberger, D. R., Berman, K. F., & Zec, R. F. (1986). Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia: I. Regional cerebral blood flow evidence. *Archives of general psychiatry*, *43*(2), 114-124.
58. Andreasen, N.C., Rezaei, K., Alliger, R., Swayze II, V.W., Flaum, M., Kirchner, P., Cohen, G., O'Leary, D.S., 1992. Hypofrontality in neuroleptic-naive patients and in patients with chronic schizophrenia. Assessment with xenon 133 single-photon emission computed tomography and the Tower of London. *Arch. Gen. Psychiatry* *49* (12), 943-958
59. Owen, M. J., O'donovan, M. C., Thapar, A., & Craddock, N. (2011). Neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia. *The British journal of psychiatry*, *198*(3), 173-175.
60. Bortolato, B., Miskowiak, K. W., Köhler, C. A., Vieta, E., & Carvalho, A. F. (2015). Cognitive dysfunction in bipolar disorder and schizophrenia: a systematic review of meta-analyses. *Neuropsychiatric disease and treatment*, *11*, 3111.
61. Stefánsson H, Ophoff RA, Steinberg S, Andreassen OA, Cichon S, Rujescu D, Werge T, Pietiläinen OP, Mors O, Mortensen PB, Sigurdsson E, Gustafsson O, Nyegaard M, Tuulio-Henriksson A, Ingason A, Hansen T, Suvisaari J, Lonnqvist J, Paunio T, Børghlum AD, Hartmann A, Fink-Jensen A, Nordentoft M, Hougaard D, Norgaard-Pedersen B, Böttcher Y, Olesen J, Breuer R, Möller HJ, Giegling I, Rasmussen HB, Timm S, Mattheisen M, Bitter I, Réthelyi JM, Magnusdottir BB, Sigmundsson T, Olason P, Masson G, Gulcher JR, Haraldsson M, Fossdal R, Thorgeirsson TE, Thorsteinsdottir U, Ruggeri M, Tosato S, Franke B, Strengman E, Kiemenev LA; Genetic Risk and Outcome in Psychosis (GROUP), Melle I, Djurovic S, Abramova L, Kaleda V, Sanjuan J, de Frutos R, Bramon E, Vassos E, Fraser G, Ettinger U, Picchioni M, Walker N, 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, Jönsson EG, Terenius L, Agartz I, Petursson H, Nöthen MM, Rietschel M, Matthews PM, Muglia P, Peltonen L, St Clair D, Goldstein DB, Stefánsson K, Collier DA. Common variants conferring risk of schizophrenia. *Nature*. 2009 Aug 6; *460*(7256):744-7.

62. Steinberg, S., de Jong, S., Andreassen, O. A., Werge, T., Børglum, A. D., Mors, O., & Demontis, D. (2011). Common variants at VRRK2 and TCF4 conferring risk of schizophrenia. *Human molecular genetics*, 20(20), 4076-4081.
63. Jung, M., Häberle, B. M., Tschaiakowsky, T., Wittmann, M. T., Balta, E. A., Stadler, V. C., Zweier, C., Dörfler, A., Gloeckner, C.J., & Lie, D. C. (2018). Analysis of the expression pattern of the schizophrenia-risk and intellectual disability gene TCF4 in the developing and adult brain suggests a role in development and plasticity of cortical and hippocampal neurons. *Molecular autism*, 9(1), 20.
64. Pedersen, A., Diedrich, M., Kaestner, F., Koelkebeck, K., Ohrmann, P., Ponath, G., Kipp, F., Abel, S., Siegmund, A., Suslow, T., Arolt, V., Rothermundt, M. & von Eiff, C. (2008). Memory impairment correlates with increased S100B serum concentrations in patients with chronic schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 32(8), 1789-1792.
65. Heckers S, Goff D, Schacter DL, Savage CR, Fischman AJ, Alpert NM, Rauch SL: Functional imaging of memory retrieval in deficit vs nondéficit schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 1117–1123.
66. Berman, K. F., Zec, R. F., & Weinberger, D. R. (1986). Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia: II. Role of neuroleptic treatment, attention, and mental effort. *Archives of general psychiatry*, 43(2), 126-135.
67. Lau, C. I., Wang, H. C., Hsu, J. L., & Liu, M. E. (2013). Does the dopamine hypothesis explain schizophrenia?. *Reviews in the Neurosciences*, 24(4), 389-400.
68. Goldman-Rakic, P. S., Castner, S. A., Svensson, T. H., Siever, L. J., & Williams, G. V. (2004). Targeting the dopamine D1 receptor in schizophrenia: insights for cognitive dysfunction. *Psychopharmacology*, 174(1), 3-16.
69. Laruelle, M. (2014). Schizophrenia: from dopaminergic to glutamatergic interventions. *Current opinion in pharmacology*, 14, 97-102.
70. Van Rossum, J. M. (1966). The significance of dopamine-receptor blockade for the mechanism of action of neuroleptic drugs. *Archives internationales de pharmacodynamie et de thérapie*, 160(2), 492.
71. Bramness, J. G., Gundersen, Ø. H., Guterstam, J., Rognli, E. B., Konstenius, M., Løberg, E. M., & Franck, J. (2012). Amphetamine-induced psychosis-a separate diagnostic entity or primary psychosis triggered in the vulnerable?. *BMC psychiatry*, 12(1), 1.
72. Vink, M., de Leeuw, M., Luykx, J. J., van Eijk, K. R., van den Munkhof, H. E., van Buuren, M., & Kahn, R. S. (2015). DRD2 schizophrenia-risk allele is associated with impaired striatal functioning in unaffected siblings of schizophrenia patients. *Schizophrenia bulletin*, sbv166.
73. Hasan, A., Malchow, B., Falkai, P., & Schmitt, A. (2014). [The glutamate hypothesis of schizophrenia]. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie*, 82(8), 447-456.
74. 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. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(34), 12604-12609.
75. Goldberg, T. E., Straub, R. E., Callicott, J. H., Hariri, A., Mattay, V. S., Bigelow, L., Coppola, R., Egan, M.F., & Weinberger, D. R. (2006). The G72/G30 gene complex and cognitive abnormalities in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 31(9), 2022-2032.
76. Ohi, K., Hashimoto, R., Ikeda, M., Yamamori, H., Yasuda, Y., Fujimoto, M., Umeda-Yano, S., Fukunaga, M., Fujino, M., Watanabe, Y., Iwase, M., Kazui, H., Iwata, N., Weinberger, D.R., Takeda, M., (2014). Glutamate networks implicate cognitive impairments in schizophrenia: genome-wide association studies of 52 cognitive phenotypes. *Schizophrenia bulletin*, 41(4), 909-918.
77. Soler, J., Miret, S., Lázaro, L., Parellada, M., Martín, M., Lera-Miguel, S., Rosa, A., de Castro-Catala, M., Cuesta, M.J., Fananas, L., Fatjó-Vilas, M., & Krebs, M. O. (2016). Influence of DAOA and RGS4 genes on the risk for psychotic disorders and their associated executive dysfunctions: A family-based study. *European Psychiatry*, 32, 42-47.
78. Geyer, M. A., & Vollenweider, F. X. (2008). Serotonin research: contributions to understanding psychoses. *Trends in pharmacological sciences*, 29(9), 445-453.
79. Selvaraj, S., Arnone, D., Cappai, A., & Howes, O. (2014). Alterations in the serotonin system in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of postmortem and molecular imaging studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 45, 233-245.

80. Meltzer, H. Y., Massey, B., & Horiguchi, M. (2012). Serotonin receptors as targets for drugs useful to treat psychosis and cognitive impairment in schizophrenia. *Current pharmaceutical biotechnology*, 13(8), 1572-1586.
81. Snitz, B. E., MacDonald, A. W., & Carter, C. S. (2006). Cognitive deficits in unaffected first-degree relatives of schizophrenia patients: a meta-analytic review of putative endophenotypes. *Schizophrenia bulletin*, 32(1), 179-194.
82. Boos HB, Aleman A, Cahn W, Pol HH, Kahn RS (2007) Brain volumes in relatives of patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 64:297–304
83. Zhang, R, Picchioni, M, Allen, P., & Touloupoulou, T. (2016). Working Memory in Unaffected Relatives of Patients with Schizophrenia: A Meta-Analysis of Functional Magnetic Resonance Imaging Studies. *Schizophrenia bulletin*, sbv221.
84. Nehra, R., Grover, S., Sharma, S., Sharma, A., & Kate, N. (2016). Neurocognitive functioning in schizophrenia, their unaffected siblings and healthy controls: A comparison. *Indian Journal of Psychological Medicine*, 38(1), 50.
85. McGuffin, P., Owen, M., & Farmer, A. (1995). Genetic basis of schizophrenia. *The Lancet*, 346(8976), 678-682.
86. Hilker, R., Helenius, D., Fagerlund, B., Skytthe, A., Christensen, K., Werge, T. M., Nordentoft, M., & Glenthøj, B. (2018). Heritability of schizophrenia and schizophrenia spectrum based on the nationwide Danish twin register. *Biological psychiatry*, 83(6), 492-498.
87. Owen, M. J., Craddock, N., & Jablensky, A. (2007). The genetic deconstruction of psychosis. *Schizophrenia bulletin*, 33(4), 905-911.
88. Möller, H. J., Laux, G., & Kapfhammer, H. P. (Eds.). (2009). *Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie: Band 2: Spezielle Psychiatrie*. Springer-Verlag.
89. Jacobs, D, Popovic, S, Goldberg, A, Reichenberg, R, Yoffe, M, Davidson, M, Weiser (2016). Risk of psychiatric disorders in siblings of patients diagnosed with schizophrenia or affective disorders *European Neuropsychopharmacology* , Volume 26 , S514 - S515
90. Purcell, SM, Wray, NR, Stone, JL, Visscher, PM, O'Donovan, MC, Sullivan, PF, Ruderfer, DM, McQuillin, A, Morris, DW, Corvin, A, Holmans, PA, MacGregor, S, Gurling, H, Blackwood, DHR, Craddock, NJ, Gill, M, Hultman, CM, Kirov, GK, Lichtenstein, P, Muir, WJ, Owen, MJ, Pato, CN, Scolnick, EM, St Clair, D, Williams, NM, Georgieva, L, Nikolov, I, Norton, N, Williams, H, Toncheva, D, Milanova, V, Thelander, EF, Kenny, E, Quinn, EM, Choudhury, K, Datta, S, Pimm, J, Thirumalai, S, Puri, V, Krasucki, R, Lawrence, J, Quested, D, Bass, N, Crombie, C, Fraser, G, Leh Kuan, S, Walker, N, McGhee, KA, Pickard, B, Malloy, P, MacLean, AW, Van Beck, M, Pato, MT, Medeiros, H, Middleton, F, Carvalho, C, Morley, C, Fanous, A, Conti, D, Knowles, JA, Paz Ferreira, C, MacEdo, A, Helena Azevedo, M, Kirby, AN, Ferreira, MAR, Daly, MJ, Chambert, K, Kuruvilla, F, Gabriel, SB, Ardlie, K, Moran, JL & Sklar, P 2009, 'Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder' *Nature*, vol. 460, no. 7256, pp. 748-752
91. Gejman, P. V., Sanders, A. R., & Duan, J. (2010). The role of genetics in the etiology of schizophrenia. *Psychiatric Clinics*, 33(1), 35-66.
92. Schulze TG, Franke P, Maier W: Psychiatrische Genetik und genetische Epidemiologie. In: Gründer G, Benkert O (Hrsg) *Handbuch der psychiatrischen Pharmakotherapie*. 2. Aufl. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2012, S. 509–521
93. Brookes, A. J. (1999). The essence of SNPs. *Gene*, 234(2), 177-186.
94. Bickeböller, H., & Fischer, C. (2007). *Einführung in die genetische Epidemiologie*. Springer-Verlag. 9-109, 157-278
95. 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 PK, Sanchez N, Stahl EA, Williams S, Wray NR, Xia K, Bettella F, Borglum AD, Bulik-Sullivan BK, Cormican P, Craddock N, de Leeuw C, Durmishi N, Gill M, Golimbet V, Hamshere ML, Holmans P, Hougaard DM, Kendler KS, Lin K, Morris DW, Mors O, Mortensen PB, Neale BM, O'Neill FA, Owen MJ, Milovancevic MP, Posthuma D, Powell J, Richards AL, Riley BP, Ruderfer D, Rujescu D, Sigurdsson E, Silagadze T, Smit AB, Stefansson H, Steinberg S, Suvisaari J, Tosato S, Verhage M, Walters JT; Levinson DF, Gejman PV, Kendler KS, Laurent C, Mowry BJ, O'Donovan MC, Owen MJ, Pulver AE, Riley BP, Schwab SG, Wildenauer DB, Dudbridge F, Holmans P,

- Shi J, Albus M, Alexander M, Campion D, Cohen D, Dikeos D, Duan J, Eichhammer P, Godard S, Hansen M, Lerer FB, Liang KY, Maier W, Mallet J, Nertney DA, Nestadt G, Norton N, O'Neill FA, Papadimitriou GN, Ribble R, Sanders AR, Silverman JM, Walsh D, Williams NM, Wormley B; Psychosis Endophenotypes International Consortium, 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, Lin K, Linszen DH, Mata I, McIntosh A, Murray RM, Ophoff RA, Powell J, Rujescu D, Van Os J, Walshe M, Weisbrod M, Wiersma D; Wellcome Trust Case Control Consortium 2, Donnelly P, Barroso I, Blackwell JM, Bramon E, Brown MA, Casas JP, Corvin AP, Deloukas P, Duncanson A, Jankowski J, Markus HS, Mathew CG, Palmer CN, Plomin R, Rautanen A, Sawcer SJ, Trembath RC, Viswanathan AC, Wood NW, Spencer CC, Band G, Bellenguez C, Freeman C, Hellenthal G, Giannoulatou E, Pirinen M, Pearson RD, Strange A, Su Z, Vukcevic D, Donnelly P, Langford C, Hunt SE, Edkins S, Gwilliam R, Blackburn H, Bumpstead SJ, Dronov S, Gillman M, McCann OT, Liddle J, Potter SC, Ravindrarajah R, Ricketts M, Tashakkori-Ghanbaria A, Waller MJ, Weston P, Widaa S, Whittaker P, Barroso I, Deloukas P, Mathew CG, Blackwell JM, Brown MA, Corvin AP, McCarthy MI, Spencer CC, Bramon E, Corvin AP, O'Donovan MC, Stefansson K, Scolnick E, Purcell S, McCarroll SA, Sklar P, Hultman CM, Sullivan PF. Genome-wide association analysis identifies 13 new risk loci for schizophrenia. *Nat Genet.* 2013 Oct;45(10):1150-9.
96. Lee SH, DeCandia TR, Ripke S, Yang J; Schizophrenia Psychiatric Genome-Wide Association Study Consortium (PGC-SCZ); International Schizophrenia Consortium (ISC); Molecular Genetics of Schizophrenia Collaboration (MGS), Sullivan PF, Goddard ME, Keller MC, Visscher PM, Wray NR. (2012). Estimating the proportion of variation in susceptibility to schizophrenia captured by common SNPs. *Nature genetics*, 44(3), 247-250.
97. Rujescu, D. (2007). Genetik der Schizophrenie. *BIOSPEKTRUM-HEIDELBERG-*, 13(7), 727.
98. Owen, M. J., Williams, N. M., & O'Donovan, M. C. (2004). The molecular genetics of schizophrenia: new findings promise new insights. *Molecular psychiatry*, 9(1), 14-27.
99. Beaudet, A. L., & Belmont, J. W. (2008). Array-based DNA diagnostics: let the revolution begin. *Annu. Rev. Med.*, 59, 113-129.
100. Wagner, M., & Maier, W. (2008). Genetische Aspekte neuropsychologischer Störungen bei schizophrenen Patienten. In *Neuropsychologie der Schizophrenie* (pp. 44-57). Springer Berlin Heidelberg.
101. Bush, W. S., & Moore, J. H. (2012). Genome-wide association studies. *PLoS computational biology*, 8(12), e1002822.
102. Owen, M. J., Craddock, N., & O'Donovan, M. C. (2005). Schizophrenia: genes at last? *TRENDS in Genetics*, 21(9), 518-525.
103. Breen, G., Brown, J., Maude, S., Fox, H., Collier, D., Li, T., Arranz, M., Shaw, D., StClair, D. (1999). -141 C del/ins polymorphism of the dopamine receptor 2 gene is associated with schizophrenia in a British population. *American journal of medical genetics*, 88(4), 407-410.
104. Williams, H. J., Owen, M. J., & O'Donovan, M. C. (2007). Is COMT a susceptibility gene for schizophrenia?. *Schizophrenia Bulletin*, 33(3), 635-641.
105. Stefánsson H, Sigurdsson E, Steinthorsdóttir V, Björnsdóttir S, Sigmundsson T, Ghosh S, Brynjólfsson J, Gunnarsdóttir S, Ivarsson O, Chou TT, Hjaltason O, Birgisdóttir B, Jonsson H, Gudnadóttir VG, Gudmundsdóttir E, Björnsson A, Ingvarsson B, Ingason A, Sigfusson S, Hardardóttir H, Harvey RP, Lai D, Zhou M, Brunner D, Mutel V, Gonzalo A, Lemke G, Sainz J, Johannesson G, Andresson T, Gudbjartsson D, Manolescu A, Frigge ML, Gurney ME, Kong A, Gulcher JR, Petursson H, Stefansson K. Neuregulin 1 and susceptibility to schizophrenia. *Am J Hum Genet.* 2002 Oct;71(4):877-92.
106. Greenwood, T. A., Light, G. A., Swerdlow, N. R., Radant, A. D., & Braff, D. L. (2012). Association analysis of 94 candidate genes and schizophrenia-related endophenotypes. *PLoS One*, 7(1), e29630.
107. Blackwood, D. H. R., & Muir, W. J. (2004). Clinical phenotypes associated with DISC1, a candidate gene for schizophrenia. *Neurotoxicity research*, 6(1), 35-41.
108. Zobel, A., & Maier, W. (2004). Endophänotypen—ein neues Konzept zur biologischen Charakterisierung psychischer Störungen. *Der Nervenarzt*, 75(3), 205-214.
109. Greenwood TA, Braff DL, Light GA, Cadenhead KS, Calkins ME, Dobie DJ, Freedman R, Green MF, Gur RE, Gur RC, Mintz J, Nuechterlein KH, Olincy A, Radant AD, Seidman LJ, Siever LJ, Silverman

- JM, Stone WS, Swerdlow NR, Tsuang DW, Tsuang MT, Turetsky BI, Schork NJ. (2007). Initial heritability analyses of endophenotypic measures for schizophrenia: the consortium on the genetics of schizophrenia. *Archives of general psychiatry*, 64(11), 1242-1250.
110. Braff, D. L.; Freedman, R.; Schork, N. J.; Gottesman, I. I. (2007): Deconstructing schizophrenia: an overview of the use of endophenotypes in order to understand a complex disorder. *Schizophr Bull*, 33 : 21–32.
111. Greenwood TA, Swerdlow NR, Gur RE, Cadenhead KS, Calkins ME, Dobie DJ, Freedman R, Green MF, Gur RC, Lazzaroni LC, Nuechterlein KH, Olincy A, Radant AD, Ray A, Schork NJ, Seidman LJ, Siever LJ, Silverman JM, Stone WS, Sugar CA, Tsuang DW, Tsuang MT, Turetsky BI, Light GA, Braff DL, (2013). Genome-wide linkage analyses of 12 endophenotypes for schizophrenia from the Consortium on the Genetics of Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*.
112. Stone WS, Giuliano AJ, Tsuang MT, Braff DL, Cadenhead KS, Calkins ME, Dobie DJ, Faraone SV, Freedman R, Green MF, Greenwood TA, Gur RE, Gur RC, Light GA, Mintz J, Nuechterlein KH, Olincy A, Radant AD, Roe AH, Schork NJ, Siever LJ, Silverman JM, Swerdlow NR, Thomas AR, Tsuang DW, Turetsky BI, Seidman LJ. (2011). Group and site differences on the California Verbal Learning Test in persons with schizophrenia and their first-degree relatives: findings from the Consortium on the Genetics of Schizophrenia (COGS). *Schizophrenia research*, 128(1), 102-110.
113. Swerdlow, N. R., Gur, R. E., & Braff, D. L. (2015). Consortium on the Genetics of Schizophrenia (COGS) assessment of endophenotypes for schizophrenia: An introduction to this Special Issue of schizophrenia research. *Schizophrenia research*, 163(1), 9-16.
114. Green, M. F., & Nuechterlein, K. H. (1999). Should schizophrenia be treated as a neurocognitive disorder?. *Schizophrenia Bulletin*, 25(2), 309.
115. Kraepelin E: *Dementia Praecox and Paraphrenia*. Robert E. Krieger Publishing Co. Inc., Huntington, NY, 1919/1971
116. Watzke S, Brieger P: *Neuropsychologische Diagnostik in der beruflichen Rehabilitation schizophrener Menschen*. *Fortschr Neurol Psychiat* 72 (2004) 643-651
117. Lepage, M., Bodnar, M., & Bowie, C. R. (2014). Neurocognition: clinical and functional outcomes in schizophrenia. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 59(1), 5-12.
118. Keefe, R. S. (2014). The longitudinal course of cognitive impairment in schizophrenia: an examination of data from premorbid through posttreatment phases of illness. *The Journal of clinical psychiatry*, 75(suppl 2), 1-478.
119. Nuechterlein KH, Barch DM, Gold JM, Goldberg TE, Green MF, Heaton RK. Identification of separable cognitive factors in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 72, Nr. 1 (2004): 29-39.
120. Buchanan RW, Davis M, Goff D, Green MF, Keefe RS, Leon AC, Nuechterlein KH, Laughren T, Levin R, Stover E, Fenton W, Marder SR. (2005). A summary of the FDA-NIMH-MATRICES workshop on clinical trial design for neurocognitive drugs for schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, 31(1), 5-19.
121. Saykin, A. J., Shtasel, D. L., Gur, R. E., Kester, D. B., Mozley, L. H., Stafiniak, P., & Gur, R. C. (1994). Neuropsychological deficits in neuroleptic naive patients with first-episode schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 51(2), 124-131.
122. 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. Neuropsychology of first-episode schizophrenia: initial characterisation and clinical correlates. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 549-559
123. Gold, J. M. (2004). Cognitive deficits as treatment targets in schizophrenia. *Schizophrenia research*, 72(1), 21-28.
124. Keefe, R. S., & Harvey, P. D. (2012). Cognitive impairment in schizophrenia. In *Novel antischizophrenia treatments* (pp. 11-37). Springer, Berlin, Heidelberg.
125. Fatouros-Bergman, H., Cervenka, S., Flyckt, L., Edman, G., & Farde, L. (2014). Meta-analysis of cognitive performance in drug-naive patients with schizophrenia. *Schizophrenia research*, 158(1), 156-162.
126. Désaméricq, G., Schurhoff, F., Meary, A., Szöke, A., Macquin-Mavier, I., Bachoud-Lévi, A. C., & Maison, P. (2014). Long-term neurocognitive effects of antipsychotics in schizophrenia: a network meta-analysis. *European journal of clinical pharmacology*, 70(2), 127-134.
127. Loewy, R., Fisher, M., Schlosser, D. A., Biagiatti, B., Stuart, B., Mathalon, D. H., & Vinogradov, S. (2016). Intensive Auditory Cognitive Training Improves Verbal Memory in Adolescents and Young Adults at Clinical High Risk for Psychosis. *Schizophrenia bulletin*, sbw009.

128. Huston, P. E., & Shakow, D. (1948). Learning in schizophrenia. *Journal of personality*, 17(1), 52-74.
129. Rahmann, H., & Rahmann, M. (2013). *Das Gedächtnis: neurobiologische Grundlagen*. Springer-Verlag. S 205-238
130. Baddeley A: *Human Memory: Theory and Practice*. Psychology Press, Hove, 1997 S. 49-335
131. Exner, C. (2008). Gedächtnis—Psychologie. In *Neuropsychologie der Schizophrenie* (pp. 252-269). Springer Berlin Heidelberg.
132. Puig, O., Penadés, R., Gastó, C., Catalán, R., Torres, A., & Salamero, M. (2008). Verbal memory, negative symptomatology and prediction of psychosocial functioning in schizophrenia. *Psychiatry research*, 158(1), 11-17.
133. Norman, D. A., & Shallice, T. (1986). Attention to action. In *Consciousness and self-regulation* (pp. 1-18). Springer US.
134. Siddiqui, S. V., Chatterjee, U., Kumar, D., Siddiqui, A., & Goyal, N. (2008). Neuropsychology of pre-frontal cortex. *Indian journal of psychiatry*, 50(3), 202.
135. Müller, N. G., & Knight, R. T. (2006). The functional neuroanatomy of working memory: contributions of human brain lesion studies. *Neuroscience*, 139(1), 51-58.
136. Adriano, F., Caltagirone, C., & Spalletta, G. (2012). Hippocampal volume reduction in first-episode and chronic schizophrenia: a review and meta-analysis. *The Neuroscientist*, 18(2), 180-200.
137. Arnold SJ, Ivleva EI, Gopal TA, Reddy AP, Jeon-Slaughter H, Sacco CB, Francis AN, Tandon N, Bidesi AS, Witte B, Poudyal G, Pearlson GD, Sweeney JA, Clementz BA, Keshavan MS, Tamminga CA. Hippocampal volume is reduced in schizophrenia and schizoaffective disorder but not in psychotic bipolar I disorder demonstrated by both manual tracing and automated parcellation (FreeSurfer). *Schizophr Bull*. 2015 Jan;41(1):233-49.
138. Ebner, F, Tepest, R, Dani, I, Pfeiffer, U, Schulze, TG, Rietschel, M, Maier, W, Träber, F, Block, W, Schild, HH, Wagner, M, Steinmetz, H, Gaebel, W, Honer, WG, Schneider-Axmann, T & Falkai, P (2008). The hippocampus in families with schizophrenia in relation to obstetric complications. *Schizophrenia Research*, 104(1-3), 71-78.
139. Baddeley A (1986). *Working Memory*. Clarendon Press :Oxford.
140. Goldman-Rakic, P. S. (1994). Working memory dysfunction in schizophrenia. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*.
141. Norman, D. A. (Ed.). (2013). *Models of human memory*. Elsevier.
142. Miller, G. A. (1956). The magical number seven, plus or minus two: some limits on our capacity for processing information. *Psychological review*, 63(2), 81.
143. Forbes, N. F., Carrick, L. A., McIntosh, A. M., & Lawrie, S. M. (2009). Working memory in schizophrenia: a meta-analysis. *Psychological medicine*, 39(06), 889-905.
144. Baddeley, A. D., & Hitch, G. (1974). Working memory. *Psychology of learning and motivation*, 8, 47-89.
145. Baddeley, A. (2012). Working memory: theories, models, and controversies. *Annual review of psychology*, 63, 1-29.
146. Silver, H., Feldman, P., Bilker, W., & Gur, R. C. (2003). Working memory deficit as a core neuropsychological dysfunction in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 160(10), 1809-1816.
147. Lee, J., & Park, S. (2005). Working memory impairments in schizophrenia: a meta-analysis. *Journal of abnormal psychology*, 114(4), 599.
148. Jacobsen CF. Studies of cerebral function in primates: I. The functions of the frontal association areas in monkeys. *Comp Psychol Monogr* 1936;13:1-60.
149. Lewis, D. A., Volk, D. W., & Hashimoto, T. (2004). Selective alterations in prefrontal cortical GABA neurotransmission in schizophrenia: a novel target for the treatment of working memory dysfunction. *Psychopharmacology*, 174(1), 143-150.
150. Schneider F, Habel U, Reske M, Kellermann T, Stöcker T, Shah NJ, Zilles K, Braus DF, Schmitt A, Schlösser R, Wagner M, Frommann I, Kircher T, Rapp A, Meisenzahl E, Ufer S, Ruhrmann S, Thienel R, Sauer H, Henn FA, Gaebel W. (2007). Neural correlates of working memory dysfunction in first-episode schizophrenia patients: an fMRI multi-center study. *Schizophrenia research*, 89(1), 198-210.

151. Wheeler AL, Chakravarty MM, Lerch JP, Pipitone J, Daskalakis ZJ, Rajji TK, Mulsant BH, Voineskos AN. Disrupted prefrontal interhemispheric structural coupling in schizophrenia related to working memory performance. *Schizophr Bull.* 2014 Jul;40(4):914-24.
152. Thermenos, H. W., Keshavan, M. S., Juelich, R. J., Molokotos, E., Whitfield-Gabrieli, S., Brent, B. K., Makris, N., & Seidman, L. J. (2013). A review of neuroimaging studies of young relatives of individuals with schizophrenia: a developmental perspective from schizotaxia to schizophrenia. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 162(7), 604-635.
153. Sawaguchi, T., & Goldman-Rakic, P. S. (1991). D1 dopamine receptors in prefrontal cortex: involvement in working memory. *Science*, 251(4996), 947-950.
154. Abi-Dargham, O. Mawlawi, I. Lombardo, R. Gil, D. Martinez, Y. Huang, D.-R. Hwang, J. Keilp, L. Kochan, R. Van Heertum, J. M. Gorman, M. Laruelle (2002). Prefrontal dopamine D1 receptors and working memory in schizophrenia. *J. Neurosci.* 22, 3708–3719
155. Touloupoulou, T., Picchioni, M., Rijdsdijk, F., Hua-Hall, M., Ettinger, U., Sham, P. & Murray, R. (2007) Substantial genetic overlap between neurocognition and schizophrenia: genetic modeling in twin samples. *Arch Gen Psychiatry*, 64, 1348-1355.
156. Ando, J., Ono, Y., & Wright, M. J. (2001). Genetic structure of spatial and verbal working memory. *Behavior genetics*, 31(6), 615-624.
157. Barrantes-Vidal N, Aguilera M, Campanera S, Fatjó-Vilas M, Guitart M, Miret S, Valero S, Fañanás L. (2007). Working memory in siblings of schizophrenia patients. *Schizophrenia research*, 95(1), 70-75.
158. Seidman LJ, Meyer EC, Giuliano AJ, Breiter HC, Goldstein JM, Kremen WS, Thermenos HW, Toomey R, Stone WS, Tsuang MT, Faraone SV. Auditory working memory impairments in individuals at familial high risk for schizophrenia. *Neuropsychology*. 2012 May;26(3):288-303.
159. Alvarez, J. A., & Emory, E. (2006). Executive function and the frontal lobes: a meta-analytic review. *Neuropsychology review*, 16(1), 17-42.
160. Minzenberg, M. J., Laird, A. R., Thelen, S., Carter, C. S., & Glahn, D. C. (2009). Meta-analysis of 41 functional neuroimaging studies of executive function in schizophrenia. *Archives of general psychiatry*, 66(8), 811-822.
161. Nee, D. E., Brown, J. W., Askren, M. K., Berman, M. G., Demiralp, E., Krawitz, A., & Jonides, J. (2013). A meta-analysis of executive components of working memory. *Cerebral Cortex*, 23(2), 264-282.
162. Stratta, P., Daneluzzo, E., Bustini, M., Prosperini, P., & Rossi, A. (2000). Processing of context information in schizophrenia: relation to clinical symptoms and WCST performance. *Schizophrenia research*, 44(1), 57-67.
163. Hill, K., Mann, L., Laws, K. R., Stephenson, C. M. E., Nimmo-Smith, I., & McKenna, P. J. (2004). Hypofrontality in schizophrenia: a meta-analysis of functional imaging studies. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 110(4), 243-256.
164. Pedersen, A., Wilmsmeier, A., Wiedl, K. H., Bauer, J., Kueppers, K., Koelkebeck, K., Kohl, W., Kugel, H., Arolt, V., & Ohrmann, P. (2012). Anterior cingulate cortex activation is related to learning potential on the WCST in schizophrenia patients. *Brain and cognition*, 79(3), 245-251.
165. Ohrmann, P., Kugel, H., Bauer, J., Siegmund, A., Koelkebeck, K., Suslow, T., et al. (2008). Learning potential on the WCST in schizophrenia is related to the neuronal integrity of the anterior cingulate cortex as measured by proton magnetic resonance spectroscopy. *Schizophrenia Research*, 106(2–3), 156–163
166. Dempster, K., Norman, R., Théberge, J., Densmore, M., Schaefer, B., & Williamson, P. (2015). Glutamate metabolite correlations with neuropsychological tests in first episode schizophrenia. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 233(2), 180-185
167. Mesholam-Gately, R. I., Giuliano, A. J., Goff, K. P., Faraone, S. V., & Seidman, L. J. (2009). Neurocognition in first-episode schizophrenia: a meta-analytic review. *Neuropsychology*, 23(3), 315.
168. Wobrock, T, Ecker, UK, Scherk, H, Schneider-Axmann, T, Falkai, P, & Gruber, O (2009). Cognitive impairment of executive function as a core symptom of schizophrenia. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 10(4-2), 442-451.
169. Watzke, S., Brieger, P., Kuss, O., Schoettke, H., & Wiedl, K. H. (2008). Learning potential and rehabilitation outcome in schizophrenia: A longitudinal study. *Psychiatric Services*, 59, 248-255.

170. Schulze-Rauschenbach S, Lennertz L, Ruhrmann S, Petrovsky N, Ettinger U, Pukrop R, Dreher J, Klosterkötter J, Maier W, Wagner M (2015). Neurocognitive functioning in parents of schizophrenia patients: Attentional and executive performance vary with genetic loading. *Psychiatry Research*, 230(3), 885-891..
171. Kathmann, N., & Reuter, B. (2008). Aufmerksamkeit—Psychologie. In *Neuropsychologie der Schizophrenie* (pp. 166-179). Springer Berlin Heidelberg.
172. Voß, B., & Thienel, R. (2008). Aufmerksamkeit—Bildgebung. In *Neuropsychologie der Schizophrenie* (pp. 180-193). Springer Berlin Heidelberg.
173. Cornblatt, B. A., & Keilp, J. G. (1994). Impaired attention, genetics, and the pathophysiology of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 20(1), 31-46.
174. Wiedl, K. H., Schöttke, H., & Garcia, M. (2001a). Dynamic assessment of cognitive rehabilitation potential in schizophrenic persons and in elderly persons with and without dementia. *European Journal of Psychological Assessment*, 17(2), 112.
175. Cornblatt, B. A., & Malhotra, A. K. (2001). Impaired attention as an endophenotype for molecular genetic studies of schizophrenia. *American journal of medical genetics*, 105(1), 11-15.
176. Diaz-Asper, C. M., Goldberg, T. E., Kolachana, B. S., Straub, R. E., Egan, M. F., & Weinberger, D. R. (2008). Genetic variation in catechol-O-methyltransferase: effects on working memory in schizophrenic patients, their siblings, and healthy controls. *Biological psychiatry*, 63(1), 72-79.
177. Weickert, T. W., Goldberg, T. E., Mishara, A., Apud, J. A., Kolachana, B. S., Egan, M. F., & Weinberger, D. R. (2004). Catechol-O-methyltransferase val108/158met genotype predicts working memory response to antipsychotic medications. *Biological psychiatry*, 56(9), 677-682.
178. Meyer-Lindenberg, A., Nichols, T., Callicott, J. H., Ding, J., Kolachana, B., Buckholtz, J., Mattay, V.S., Egan, M & Weinberger, D. R. (2006). Impact of complex genetic variation in COMT on human brain function. *Molecular psychiatry*, 11(9), 867-877.
179. Burdick, K. E., Hodgkinson, C. A., Szeszko, P. R., Lencz, T., Ekholm, J. M., Kane, J. M. & Malhotra, A. K. (2005). DISC1 and neurocognitive function in schizophrenia. *Neuroreport*, 16(12), 1399-1402.
180. Blokland, G. A., McMahon, K. L., Thompson, P. M., Martin, N. G., de Zubicaray, G. I., & Wright, M. J. (2011). Heritability of working memory brain activation. *Journal of Neuroscience*, 31(30), 10882-10890.
181. Yu, P., Chen, X., Zhao, W., Zhang, Z., Zhang, Q., Han, B. & Ji, F. (2016). Effect of rs1063843 in the CAMKK2 gene on the dorsolateral prefrontal cortex. *Human brain mapping*.
182. Callicott JH, Straub RE, Pezawas L, Egan MF, Mattay VS, Hariri AR, Verchinski BA, Meyer-Lindenberg A, Balkissoon R, Kolachana B, Goldberg TE, Weinberger DR. Variation in DISC1 affects hippocampal structure and function and increases risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005 Jun 14;102(24):8627-32.
183. Krug, A., Markov, V., Eggermann, T., Krach, S., Zerres, K., Stöcker, T., Shah, N.J., Schneider, F., Nöthen M.M., Treutlein, J., Kirchner, T. & Rietschel, M. (2008). Genetic variation in the schizophrenia-risk gene neuregulin1 correlates with differences in frontal brain activation in a working memory task in healthy individuals. *Neuroimage*, 42(4), 1569-1576.
184. Paunio, T., Tuulio-Henriksson, A., Hiekkalinna, T., Perola, M., Varilo, T., Partonen, T., Cannon, T.D., Lönngvist, J., & Peltonen, L. (2004). Search for cognitive trait components of schizophrenia reveals a locus for verbal learning and memory on 4q and for visual working memory on 2q. *Human Molecular Genetics*, 13(16), 1693-1702.
185. Cirillo, M. A., & Seidman, L. J. (2003). Verbal declarative memory dysfunction in schizophrenia: from clinical assessment to genetics and brain mechanisms. *Neuropsychology review*, 13(2), 43-77.
186. Christensen, B. K., Patrick, R. E., Stuss, D. T., Gillingham, S., & Zipursky, R. B. (2013). Verbal episodic memory impairment in schizophrenia: a comparison with frontal lobe lesion patients. *The Clinical Neuropsychologist*, 27(4), 647-666.
187. Wechsler, D. (1997). Wechsler memory scale (WMS-III). San Antonio, TX: Psychological Corporation.
188. Helmstaedter, C., Lendt, M., & Lux, S. (2001). VLMT: Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest. Beltz Test.
189. Heubrock, D. (1992). Der Auditiv-Verbale Lerntest (AVLT) in der klinischen und experimentellen Neuropsychologie. Durchführung, Auswertung und Forschungsergebnisse. *Zeitschrift für Differentielle und Diagnostische Psychologie*.

190. Delis, D. C., Kramer, J. H., Kaplan, E., & Ober, B. A. (2000). CVLT-II: California verbal learning test: adult version. Psychological Corporation.
191. Wiedl, K. H., Wienobst, J., Schöttke, H. H., Green, M. F., & Nuechterlein, K. H. (2001b). Attentional characteristics of schizophrenia patients differing in learning proficiency on the Wisconsin Card Sorting Test. *Schizophrenia Bulletin*, 27, 687–695
192. Heckers, S., Curran, T., Goff, D., Rauch, S. L., Fischman, A. J., Alpert, N. M., & Schacter, D. L. (2000). Abnormalities in the thalamus and prefrontal cortex during episodic object recognition in schizophrenia. *Biological psychiatry*, 48(7), 651-657.
193. Boyer, P., Phillips, J. L., Rousseau, F. L., & Ilivitsky, S. (2007). Hippocampal abnormalities and memory deficits: new evidence of a strong pathophysiological link in schizophrenia. *Brain research reviews*, 54(1), 92-112.
194. Toulopoulou T, Goldberg TE, Rebollo Mesa I, Picchioni M, Rijdsdijk F, Stahl D, PhD; Cherny SS, Sham P, Faraone SV, Tsuang M, Weinberger DR, Seidman LJ, Robin M, Murray RM: Impaired Intellect and Memory – A missing link between genetic risk and schizophrenia? *FRCPsych Arch Gen Psychiatry*. 2010;67(9):905-913.
195. Klaus, K., Butler, K., Durrant, S. J., Ali, M., Inglehearn, C. F., Hodgson, T. L., Gutierrez, H., & Pennington, K. (2017). The effect of COMT Val158Met and DRD2 C957T polymorphisms on executive function and the impact of early life stress. *Brain and behavior*, 7(5).
196. Koiliari, E., Roussos, P., Pasparakis, E., Lencz, T., Malhotra, A., Siever, L. J., Giakoumaki S.G. & Bitsios, P. (2014). The CSMD1 genome-wide associated schizophrenia risk variant rs10503253 affects general cognitive ability and executive function in healthy males. *Schizophrenia research*, 154(1), 42-47.
197. Barnett, J. H., Jones, P. B., Robbins, T. W., & Müller, U. (2007). Effects of the catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism on executive function: a meta-analysis of the Wisconsin Card Sort Test in schizophrenia and healthy controls. *Molecular psychiatry*, 12(5), 502-509.
198. Liu YL, Fann CS, Liu CM, Chen WJ, Wu JY, Hung SI, Chen CH, Jou YS, Liu SK, Hwang TJ, Hsieh MH, Ouyang WC, Chan HY, Chen JJ, Yang WC, Lin CY, Lee SF, Hwu HG. (2006). A single nucleotide polymorphism fine mapping study of chromosome 1q42.1 reveals the vulnerability genes for schizophrenia, GNPAT and DISC1: association with impairment of sustained attention. *Biological psychiatry*, 60(6), 554-562.
199. Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Fukumoto M, Nemoto K, Ohnishi T, Yamamori H, Takahashi H, Iike N, Kamino K, Yoshida T, Azechi M, Ikezawa K, Tanimukai H, Tagami S, Morihara T, Okochi M, Tanaka T, Kudo T, Iwase M, Kazui H, (2013a). The AKT1 gene is associated with attention and brain morphology in schizophrenia. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 14(2), 100-113.
200. Hui, L., Han, M., Huang, X. F., Ye, M. J., Zhang, X., He, J. C., Lv, M.H., Soares J.C. & Zhang, X. Y. (2016). Association between D β H 5'-insertion/deletion polymorphism and cognition in patients with chronic schizophrenia. *The Journal of clinical psychiatry*, 77(3), 379-385.
201. Hill, S. K., Beers, S. R., Kmiec, J. A., Keshavan, M. S., & Sweeney, J. A. (2004). Impairment of verbal memory and learning in antipsychotic-naïve patients with first-episode schizophrenia. *Schizophrenia research*, 68(2), 127-136.
202. Heinrichs, R. W. (2005). The primacy of cognition in schizophrenia. *American Psychologist*, 60(3), 229.
203. Manglam, M. K., & Das, A. (2013). Verbal learning and memory and psychopathology in schizophrenia. *Asian journal of psychiatry*, 6(5), 417-420.
204. Rémillard, S., Pourcher, E., & Cohen, H. (2008). Long-term effects of risperidone versus haloperidol on verbal memory, attention, and symptomatology in schizophrenia. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 14(01), 110-118.
205. Choi, KH, Wykes, T, & Kurtz, MM. (2013). Adjunctive pharmacotherapy for cognitive deficits in schizophrenia: meta-analytical investigation of efficacy. *The British Journal of Psychiatry*, 203(3), 172-178.
206. Goff, D. C., Hill, M., & Barch, D. (2011). The treatment of cognitive impairment in schizophrenia. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 99(2), 245-253.
207. Moritz, S., Heeren, D., Andresen, B., & Krausz, M. (2001). An analysis of the specificity and the syndromal correlates of verbal memory impairments in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 101(1), 23-31.

208. Skelley, S. L., Goldberg, T. E., Egan, M. F., Weinberger, D. R., & Gold, J. M. (2008). Verbal and visual memory: characterizing the clinical and intermediate phenotype in schizophrenia. *Schizophrenia research*, 105(1), 78-85.
209. Rund, B. R. (2009). Is schizophrenia a neurodegenerative disorder? *Nordic journal of psychiatry*, 63(3), 196-201.
210. Gómez-Benito, J., Guilera, G., Pino, O., Tabarés-Seisdedos, R., & Martínez-Arán, A. (2014). Comparing neurocognitive impairment in schizophrenia and bipolar I disorder using the Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry Scale. *International Journal of Clinical and Health Psychology*, 14(2), 128-136.
211. Tuulio-Henriksson, A., Haukka, J., Partonen, T., Varilo, T., Paunio, T., Ekelund, J., Cannon, T.D., Meyer, J.M. & Lönngqvist, J. (2002). Heritability and number of quantitative trait loci of neurocognitive functions in families with schizophrenia. *American journal of medical genetics*, 114(5), 483-490.
212. Pukrop, R., Ruhrmann, S., Schultze-Lutter, F., Bechdolf, A., Brockhaus-Dumke, A., & Klosterkötter, J. (2007). Neurocognitive indicators for a conversion to psychosis: comparison of patients in a potentially initial prodromal state who did or did not convert to a psychosis. *Schizophrenia research*, 92(1), 116-125.
213. Hoseth, EZ, Westlye, LT, Hope, S, Dieset, I, Aukrust, P, Melle, I, Haukvik, UK, Agartz I, Ueland T, Ueland T, & Andreassen, OA (2016). Association between cytokine levels, verbal memory and hippocampus volume in psychotic disorders and healthy controls. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 133(1), 53-62.
214. Pietiläinen OP, Paunio T, Loukola A, Tuulio-Henriksson A, Kieseppä T, Thompson P, Toga AW, van Erp TG, Silventoinen K, Soronen P, Hennah W, Turunen JA, Wedenoja J, Palo OM, Silander K, Lönngqvist J, Kaprio J, Cannon TD, Peltonen L. Association of AKT1 with verbal learning, verbal memory, and regional cortical gray matter density in twins. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2009 Jul 5;150B(5):683-92.
215. Bigos KL, Mattay VS, Callicott JH, Straub RE, Vakkalanka R, Kolachana B, Hyde TM, Lipska BK, Kleinman JE, Weinberger DR. Genetic variation in CACNA1C affects brain circuitries related to mental illness. *Arch Gen Psychiatry*. 2010 Sep;67(9):939-45.
216. Hori H, Yamamoto N, Fujii T, Teraishi T, Sasayama D, Matsuo J, Kawamoto Y, Kinoshita Y, Ota M, Hattori K, Tatsumi M, Arima K, Kunugi H (2012). Effects of the CACNA1C risk allele on neurocognition in patients with schizophrenia and healthy individuals. *Scientific reports*, 2, 634.
217. Erk, S., Meyer-Lindenberg, A., Schmierer, P., Mohnke, S., Grimm, O., Garbusow, M., Haddad, L., Pöhlend, L., Mühleisen, T.W., Witt, S.H., Tost, H., Kirsch, P., Romanczuk-Seiferth, N., Schott, B.H., Cichon, S., Nöthen, M.M., Rietschel, M., Heinz, A., & Walter, H. (2014). Hippocampal and Frontolimbic Function as Intermediate Phenotype for Psychosis: Evidence from Healthy Relatives and a Common Risk Variant in CACNA1C. *Biological Psychiatry*, 76, 466-475.
218. Green EK, Grozeva D, Jones I, Jones L, Kirov G, Caesar S, Gordon-Smith K, Fraser C, Forty L, Russell E, Hamshere ML, Moskvina V, Nikolov I, Farmer A, McGuffin P; Wellcome Trust Case Control Consortium, Holmans PA, Owen MJ, O'Donovan MC (2010). The bipolar disorder risk allele at CACNA1C also confers risk of recurrent major depression and of schizophrenia. *Molecular psychiatry*, 15(10), 1016-1022.
219. Nyegaard M, Demontis D, Foldager L, Hedemand A, Flint TJ, Sørensen KM, Andersen PS, Nordentoft M, Werge T, Pedersen CB, Hougaard DM, Mortensen PB, Mors O, Børglum AD (2010). CACNA1C (rs1006737) is associated with schizophrenia. *Molecular psychiatry*, 15(2), 119.
220. Dietsche B, Backes H, Laneri D, Weikert T, Witt SH, Rietschel M, Sommer J, Kircher T, Krug A. (2014). The impact of a CACNA1C gene polymorphism on learning and hippocampal formation in healthy individuals: a diffusion tensor imaging study. *Neuroimage*, 89, 256-261.
221. Lennertz L, Rujescu D, Wagner M, Frommann I, Schulze-Rauschenbach S, Schuhmacher A, Landsberg MW, Franke P, Möller HJ, Wölwer W, Gaebel W, Häfner H, Maier W, Mössner R. (2011). Novel schizophrenia risk gene TCF4 influences verbal learning and memory functioning in schizophrenia patients. *Neuropsychobiology*, 63(3), 131-136.
222. Wirgenes KV, Sønderby IE, Haukvik UK, Mattingsdal M, Tesli M, Athanasiu L, Sundet K, Røssberg JI, Dale AM, Brown AA, Agartz I, Melle I, Djurovic S, Andreassen OA. TCF4 sequence variants and mRNA levels are associated with neurodevelopmental characteristics in psychotic disorders. *Transl Psychiatry*. 2012 May 8;2(5):e112. doi: 10.1038/tp.2012.39. PubMed PMID: 22832956; PubMed Central PMCID: PMC3365258.

223. Brinkmeyer, J., Riesbeck, M., Freimüller, L., Klimke, A., Wagner, M., Möller, H. J. & German Study Group on First Episode Schizophrenia. (2008). Neuropsychological impairments predict the clinical course in schizophrenia. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 258(5), 28-34.
224. Guthke, J., & Wiedl, K. H. (1996). *Dynamisches Testen - Zur Psychodiagnostik der intraindividuellen Variabilität*. Göttingen: Hogrefe.
225. Watzke, S., Galvao, A., & Brieger, P. (2009). Vocational rehabilitation for subjects with severe mental illnesses in Germany. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*, 44(7), 523-531.
226. Guthke, J.; Beckmann, J.F.; Wiedl, K.H. (2003). Dynamik im dynamischen Testen. *Psychologische Rundschau*, 54 (2003), 4, 225-232.
227. Wölwer W, Brinkmeyer J, Riesbeck M, Freimüller L, Klimke A, Wagner M, Möller H-J, Klingberg S, Gaebel W for the German Study Group on First Episode Schizophrenia Neuropsychological impairments predict the clinical course in schizophrenia. *Eur Arch Psych Clin Neuroscience* 2008; 258 Suppl 5: 28-34
228. Kuroki, N., Kubicki, M., Nestor, P. G., Salisbury, D. F., Park, H. J., Levitt, J. J., Woolston, S., Frumin, M., Niznikiewicz, M., Westin, C.F., McCarley, R.W., Shenton, M.E. & Maier, S. E. (2006). Fornix integrity and hippocampal volume in male schizophrenic patients. *Biological psychiatry*, 60(1), 22-31.
229. Pohlack, S. T., Meyer, P., Cacciaglia, R., Liebscher, C., Ridder, S., & Flor, H. (2014). Bigger is better! Hippocampal volume and declarative memory performance in healthy young men. *Brain Structure and Function*, 219(1), 255-267.
230. Rametti, G., Segarra, N., Junqué, C., Bargalló, N., Caldú, X., Ibarretxe, N., & Bernardo, M. (2007). Left posterior hippocampal density reduction using VBM and stereological MRI procedures in schizophrenia. *Schizophrenia research*, 96(1), 62-71.
231. Ragland, J. D., Gur, R. C., Raz, J., Schroeder, L., Kohler, C. G., Smith, R. J., Alavi, A., & Gur, R. E. (2001). Effect of schizophrenia on frontotemporal activity during word encoding and recognition: a PET cerebral blood flow study. *American Journal of Psychiatry*, 158(7), 1114-1125.
232. Juuhl-Langseth, M., Hartberg, C. B., Holmén, A., Thormodsen, R., Groote, I. R., Rimol, L. M., Emblem, K.E., Agartz, I., B & Rund, B. R. (2015). Impaired Verbal Learning Is Associated with Larger Caudate Volumes in Early Onset Schizophrenia Spectrum Disorders. *PloS one*, 10(7), e0130435.
233. Johnson, J. K., Tuulio-Henriksson, A., Pirkola, T., Huttunen, M. O., Lönnqvist, J., Kaprio, J., & Cannon, T. D. (2003). Do schizotypal symptoms mediate the relationship between genetic risk for schizophrenia and impaired neuropsychological performance in co-twins of schizophrenic patients?. *Biological psychiatry*, 54(11), 1200-1204.
234. Wiedl, K. H., Wienöbst, J., Schöttke, H., & Kauffeldt, S. (1997). Kognitive Remediation und die Abschätzung des Rehabilitationspotentials schizophrener Patienten [Cognitive remediation and the estimation of rehabilitation potential in schizophrenia], *Forschungsberichte aus dem Fachbereich Psychologie der Universität Osnabrück*. Osnabrück: Universität Osnabrück, Fachbereich Psychologie.
235. Goldberg, T. E., Weinberger, D. R., Berman, K. F., Pliskin, N. H., & Podd, M. H. (1987). Further evidence for dementia of the prefrontal type in schizophrenia?: A controlled study of teaching the wisconsin card sorting test. *Archives of General Psychiatry*, 44(11), 1008-1014.
236. Grigorenko, E. L., & Sternberg, R. J. (1998). Dynamic testing. *Psychological Bulletin*, 124(1), 75.
237. Wiedl, K. H. (1999). Rehab rounds: Cognitive modifiability as a measure of readiness for rehabilitation. *Psychiatric services*.
238. Guthke, J., Beckmann, J. F., & Dobat, H. (1997). Dynamic testing—problems, uses, trends and evidence of validity. *Educational and Child Psychology*.
239. Weingartz, S., Wiedl, K. H., & Watzke, S. (2008). Dynamic assessment of executive functioning:(how can we measure change?. *Journal of Cognitive Education and Psychology*, 7(3), 368-387.
240. Woonings, F. M., Appelo, M. T., Kluiters, H., Slooff, C. J., & van den Bosch, R. J. (2003). Learning (potential) and social functioning in schizophrenia. *Schizophrenia research*, 59(2), 287-296.
241. Harris, C. W. (1963). *Problems in measuring change*. Madison: University of Wisconsin Press
242. Schöttke, H., Bartram, M., & Wiedl, K.H. (1993). Psychometric implications of learning potential assessment: A typological approach. In J.H.M. Hamers, K. Sijtsma & A.J. J.M. Ruissenaars (Eds.). *Learning potential assessment: Theoretical, methodological, and practical issues* (pp. 153-173). Amsterdam: Swets & Zeitlinger.

243. Schöttke, H. & Wiedl, K. H. (1991). Kontrollierte und automatische Informationsverarbeitung bei Schizophrenen: Typikalitätslogische Erfassung, Verhaltens- und Symptomebene. *Zeitschrift für Klinische Psychologie*, 20, 343-355.
244. Green, M. F., Ganzell, S., Satz, P., & Vaclav, J. F. (1990). Teaching the Wisconsin Card Sorting Test to schizophrenic patients. *Archives of General Psychiatry*, 47(1), 91-92.
245. Stratta, P., Mancini, F., Mattei, P., Casacchia, M., & Rossi, A. (1994). Information processing strategy to remediate Wisconsin Card Sorting Test performance in schizophrenia: a pilot study. *American Journal of Psychiatry*, 151(6), 915-918.
246. Wiedl, K. H. (2003). Dynamic testing: A comprehensive model and current fields of application. *Journal of Cognitive Education and Psychology*, 3(2), 93-119.
247. Waldorf, M. (2010). *Krankheitseinsicht, dynamisch getestete Exekutivfunktionen und defensive Bewältigung bei Schizophrenie*. Unveröffentlichte Dissertation, Universität Osnabrück.
248. Rempfer, M. V., McDowd, J. M., & Brown, C. E. (2012). Assessing learning potential in people with schizophrenia using the Rey Osterrieth Complex Figure Test.
249. Fiszdon, J. M., McClough, J. F., Silverstein, S. M., Bell, M. D., Jaramillo, J. R., & Smith, T.E. (2006). Learning potential as a predictor of readiness for psychosocial rehabilitation in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 143, 159-166
250. Carlson, J., & Wiedl, K. H. (2000). The validity of dynamic assessment.
251. Davidson, C. A., Johannesen, J. K., & Fiszdon, J. M. (2016). Role of learning potential in cognitive remediation: Construct and predictive validity. *Schizophrenia research*, 171(1), 117-124.
252. Sergi, M. J., Kern, R. S., Mintz, J., & Green, M. F. (2005). Learning potential and the prediction of work skill acquisition in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 31, 67-72
253. Rempfer, M., Brown, C., & Hamera, E. (2011). Learning potential as a predictor of skill acquisition in people with serious mental illness. *Psychiatry research*, 185(1), 293-295.
254. Pedersen, A., Wiedl, K. H., & Ohrmann, P. (2009). Neurobiological correlates of learning potential in healthy subjects and in schizophrenic patients. *Journal of Cognitive Education and Psychology*, 8(1), 81-90.
255. Green, M. F., Llerena, K., & Kern, R. S. (2015). The "right stuff" revisited: what have we learned about the determinants of daily functioning in schizophrenia?. *Schizophrenia bulletin*, 41(4), 781-785.
256. Kurtz, M. M., Jeffrey, S. B., & Rose, J. (2010). Elementary neurocognitive function, learning potential and everyday life skills in schizophrenia: what is their relationship? *Schizophrenia research*, 116(2), 280-288.
257. Yuan, P., & Raz, N. (2014). Prefrontal cortex and executive functions in healthy adults: a meta-analysis of structural neuroimaging studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 42, 180-192.
258. Jung, R. E., Brooks, W. M., Yeo, R. A., Chiulli, S. J., Weers, D. C., & Sibbitt, W. L., Jr. (1999). Biochemical markers of intelligence: A proton MR spectroscopy study of normal human brain. *Proceedings: Biological Sciences*, 266(1426), 1375-1379.
259. Heinze, S., Sartory, G., Müller, B. W., de Greiff, A., Forsting, M., & Jüptner, M. (2006). Neural activation during successful and unsuccessful verbal learning in schizophrenia. *Schizophrenia research*, 83(2), 121-130.
260. Eyler, L. T., Jeste, D. V., & Brown, G. G. (2008). Brain response abnormalities during verbal learning among patients with schizophrenia. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 162(1), 11-25.
261. Ohrmann, P., Siegmund, A., Suslow, T., Pedersen, A., Spitzberg, K., Kersting, A., Rothermundt, M., Arolt, V., Heindel, W., & Pfleiderer, B. (2007). Cognitive impairment and in vivo metabolites in first-episode neuroleptic-naïve and chronic medicated schizophrenic patients: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *Journal of psychiatric research*, 41(8), 625-634.
262. Wittchen, H. U., Zaudig, M., & Fydrich, T. (1997). SKID. Strukturiertes klinisches Interview für DSM-IV. Achse I und II. Handanweisung.
263. Lux, S., Helmstaedter, C., & Elger, C. E. (1999). Normative study on the "Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest" (VLMT). *Diagnostica*, 45(4), 205-211.
264. Wiedl, K. H., Schöttke, H. & Gediga, G. (1985). Zur Analyse von Performanzveränderungen im Rahmen dynamischer Testprozeduren: Die Anwendung der latenten Klassenanalyse, *Forschungsberichte aus dem Fachbereich Psychologie der Universität Osnabrück*. Osnabrück: Universität Osnabrück, Fachbereich Psychologie.

265. Purcell SCC, PLINK 1.9. <https://www.cog-genomics.org/plink2>.
266. Hattersley, A. T., & McCarthy, M. I. (2005). What makes a good genetic association study?. *the Lancet*, 366(9493), 1315-1323.
267. Mendrek, A., & Mancini-Marie, A. (2016). Sex/gender differences in the brain and cognition in schizophrenia. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 67, 57-78
268. Galea, S., & Tracy, M. (2007). Participation rates in epidemiologic studies. *Annals of epidemiology*, 17(9), 643-653.
269. Duarte, R. R., Troakes, C., Nolan, M., Srivastava, D. P., Murray, R. M., & Bray, N. J. (2016). Genome-wide significant schizophrenia risk variation on chromosome 10q24 is associated with altered cis-regulation of BORCS7, AS3MT, and NT5C2 in the human brain. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 171(6), 806-814.
270. <https://www.selfdecode.com/snp/rs11191419>, Abruftdatum: 21.07.2018
271. Schizophrenia Psychiatric Genome-Wide Association Study (GWAS) Consortium (2011). Genome-wide association study identifies five new schizophrenia loci. *Nature genetics*, 43(10), 969-976. doi:10.1038/ng.940
272. Li, M., Jaffe, A. E., Straub, R. E., Tao, R., Shin, J. H., Wang, Y., Chen, Q., Li, C., Jia, Y., Ohi, K., Maher, B.J., Brandon, N.J., Cross, A., Chenoweth, J.G., Hoepfner, D.J., Wei, H., Hyde, T.M., McKay, R., Kleinman, J.E., Weinberger, D.R., (2016). A human-specific AS3MT isoform and BORCS7 are molecular risk factors in the 10q24. 32 schizophrenia-associated locus. *Nature medicine*, 22(6), 649.
273. Pu, J., Guardia, C. M., Keren-Kaplan, T., & Bonifacino, J. S. (2016). Mechanisms and functions of lysosome positioning. *J Cell Sci*, 129(23), 4329-4339.
274. Aberg, KA, Liu, Y, Bukszár, J, McClay, JL, Khachane, AN, Andreassen, OA, Blackwood, D, Corvin, A, Djurovic, S, Gurling, H, Ophoff, R, Pato, CN, Pato, MT, Riley, B, Webb, T, Kendler, K, O'Donovan, M, Craddock, N, Kirov, G, Owen, M, Rujescu, D, St Clair, D, Werge, T, Hultman, CM, Delisi, LE, Sullivan, P & Van Den Oord, EJ 2013, 'A comprehensive family-based replication study of schizophrenia genes' *JAMA Psychiatry*, vol. 70, no. 6, pp. 573-581.
275. Carroll, C. R., Noonan, C., Garrouette, E. M., Navas-Acien, A., Verney, S. P., & Buchwald, D. (2017). Low-level inorganic arsenic exposure and neuropsychological functioning in American Indian elders. *Environmental research*, 156, 74-79.
276. Edwards, M., Hall, J., Gong, G., & O'Bryant, S. E. (2014). Arsenic exposure, AS3MT polymorphism, and neuropsychological functioning among rural dwelling adults and elders: a cross-sectional study. *Environmental Health*, 13(1), 15.
277. Erk, S., Mohnke, S., Ripke, S., Lett, T. A., Veer, I. M., Wackerhagen, C., et al. (2017). Functional neuroimaging effects of recently discovered genetic risk loci for schizophrenia and polygenic risk profile in five RDoC subdomains. *Translational Psychiatry*, 7, e997.
278. Caputo, V, Ciolfi, A, Macri, S, & Pizzuti, A (2015). The emerging role of MicroRNA in schizophrenia. *CNS & Neurological Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders)*, 14(2), 208-221.
279. Sekar A, Bialas AR, de Rivera H, Davis A, Hammond TR, Kamitaki N, Tooley K, Presumey J, Baum M, Van Doren V, Genovese G, Rose SA, Handsaker RE; Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, Daly MJ, Carroll MC, Stevens B, McCarroll SA. Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4. *Nature*. 2016 Feb 11;530(7589):177-83
280. Hatzimanolis A, Bhatnagar P, Moes A, Wang R, Roussos P, Bitsios P, Stefanis CN, Pulver AE, Arking DE, Smyrnis N, Stefanis NC, Avramopoulos D. Common genetic variation and schizophrenia polygenic risk influence neurocognitive performance in young adulthood. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2015 Jul;168B(5):392-401
281. Ishisaka, M., & Hara, H. (2014). The roles of diacylglycerol kinases in the central nervous system: review of genetic studies in mice. *Journal of pharmacological sciences*, 124(3), 336-343.
282. Shirai, Y., & Saito, N. (2014). Diacylglycerol kinase as a possible therapeutic target for neuronal diseases. *Journal of biomedical science*, 21(1), 28.

283. Ali H, Nakano T, Saino-Saito S, Hozumi Y, Katagiri Y, Kamii H, Sato S, Kayama T, Kondo H, Goto K. (2004). Selective translocation of diacylglycerol kinase ζ in hippocampal neurons under transient fore-brain ischemia. *Neuroscience letters*, 372(3), 190-195.
284. Athanasiu, L., Giddaluru, S., Fernandes, C., Christoforou, A., Reinvang, I., Lundervold, A. J., Nilsson, Kauppi, Adolfsson, Eriksson, Djurovic, Espeseth, Nyberg, Steen, Andreassen, Hellard & Sundet, K. (2017). A genetic association study of CSMD1 and CSMD2 with cognitive function. *Brain, behavior, and immunity*, 61, 209-216.
285. Rose, EJ, Morris, DW, Hargreaves, A, Fahey, C, Greene, C, Garavan, H, Gill, M, Corvin, A & Donohoe, G 2013, 'Neural effects of the CSMD1 genome-wide associated schizophrenia risk variant rs10503253' *American Journal of Medical Genetics, Part B: Neuropsychiatric Genetics*, vol. 162, no. 6, pp. 530-537.
286. Donohoe G¹, Walters J, Hargreaves A, Rose EJ, Morris DW, Fahey C, Bellini S, Cummins E, Giegling I, Hartmann AM, Möller HJ, Muglia P, Owen MJ, Gill M, O'Donovan MC, Tropea D, Rujescu D, Corvin A. (2013). Neuropsychological effects of the CSMD1 genome-wide associated schizophrenia risk variant rs10503253. *Genes, Brain and Behavior*, 12(2), 203-209.
287. Kawano, H., Nakatani, T., Mori, T., Ueno, S., Fukaya, M., Abe, A., Kobayashi, M., Toda, F., Watanabe, M., & Matsuoka, I. (2004). Identification and characterization of novel developmentally regulated neural-specific proteins, BRINP family. *Molecular brain research*, 125(1-2), 60-75.
288. <https://www.selfdecode.com/gene/brinp2/> Abrufdatum: 23.07.2018
289. Stoney PN, Fragoso YD, Saeed RB, Ashton A, Goodman T, Simons C, Gomaa MS, Sementilli A, Sementilli L, Ross AW, Morgan PJ, McCaffery PJ. Expression of the retinoic acid catabolic enzyme CYP26B1 in the human brain to maintain signaling homeostasis. *Brain Struct Funct*. 2016;221(6):3315-26.
290. Topletz, A. R., Thatcher, J. E., Zelter, A., Lutz, J. D., Tay, S., Nelson, W. L., & Isoherranen, N. (2012). Comparison of the function and expression of CYP26A1 and CYP26B1, the two retinoic acid hydroxylases. *Biochemical pharmacology*, 83(1), 149-163.
291. Chenery, A., Burrows, K., Antignano, F., Underhill, T. M., Petkovich, M., & Zaph, C. (2013). The retinoic acid-metabolizing enzyme Cyp26b1 regulates CD4 T cell differentiation and function. *PLoS One*, 8(8), e72308.
292. Maden, M. (2007). Retinoic acid in the development, regeneration and maintenance of the nervous system. *Nature Reviews Neuroscience*, 8(10), 755.
293. McCaffery, P., Zhang, J., & Crandall, J. E. (2006). Retinoic acid signaling and function in the adult hippocampus. *Journal of neurobiology*, 66(7), 780-791.
294. Sodhi, R. K., & Singh, N. (2014). Retinoids as potential targets for Alzheimer's disease. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 120, 117-123.
295. Arjona, F. J., De Baaij, J. H., Schlingmann, K. P., Lameris, A. L., Van Wijk, E., Flik, G. & Reintjes, N. (2014). CNNM2 mutations cause impaired brain development and seizures in patients with hypomagnesemia. *PLoS genetics*, 10(4), e1004267.
296. Wang, CY, Shi, JD, Yang, P, Kumar, PG, Li, QZ, Run, QG, Su, YC, Scott, HS, Kao, KJ & She, JX (2003). Molecular cloning and characterization of a novel gene family of four ancient conserved domain proteins (ACDP). *Gene*, 306, 37-44.
297. <https://www.ebi.ac.uk/gxa/experiments/E-MTAB-513/Results?geneQuery=ENSG00000148842> Abrufdatum 07.11.2018)
298. Rose, E. J., Hargreaves, A., Morris, D., Fahey, C., Tropea, D., Cummings, E. & Spalletta, G. (2014). Effects of a novel schizophrenia risk variant rs7914558 at CNNM2 on brain structure and attributional style. *The British Journal of Psychiatry*, 204(2), 115-121.
299. Paparelli, A, Iwata, K, Wakuda, T, Iyegbe, C, Murray, R. M., & Takei, N. (2017). Perinatal Asphyxia in Rat Alters Expression of Novel Schizophrenia Risk Genes. *Frontiers in molecular neuroscience*, 10, 341.
300. DeMichele-Sweet MAA, Weamer EA, Klei L, Vrana DT, Hollingshead DJ, Seltman HJ, Sims R, Foroud T, Hernandez I, Moreno-Grau S, Tárraga L, Boada M, Ruiz A, Williams J, Mayeux R, Lopez OL, Sibille EL, Kambouh MI, Devlin B, Sweet RA. Genetic risk for schizophrenia and psychosis in Alzheimer disease. *Mol Psychiatry*. 2018 Apr;23(4):963-972.

301. Borkowska, A., & Rybakowski, J. K. (2002). Does risperidone act better in schizophrenic patients who have a family or obstetric history?. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 26(7-8), 1349-1353.
302. Mañeru, C., Serra-Grabulosa, J. M., Junqué, C., Salgado-Pineda, P., Bargalló, N., Olondo, M., Botet-Mussons, F., Tallada, M., Mercader, J.M., (2003). Residual hippocampal atrophy in asphyxiated term neonates. *Journal of Neuroimaging*, 13(1), 68-74.
303. Andérica-Romero, A. C., González-Herrera, I. G., Santamaría, A., & Pedraza-Chaverri, J. (2013). Cullin 3 as a novel target in diverse pathologies. *Redox biology*, 1(1), 366-372.
304. Werner A, Iwasaki S, McGourty CA, Medina-Ruiz S, Teerikorpi N, Fedrigo I, Ingolia NT, Rape M. Cell-fate determination by ubiquitin-dependent regulation of translation. *Nature*. 2015 Sep 24;525(7570):523-7.
305. McGourty, CA, Akopian, D, Walsh, C, Gorur, A, Werner, A, Schekman, R., Bautista Rape, M (2016). Regulation of the CUL3 ubiquitin ligase by a calcium-dependent co-adaptor. *Cell*, 167(2), 525-538
306. Bitanhirwe, B. K., & Woo, T. U. W. (2011). Oxidative stress in schizophrenia: an integrated approach. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 35(3), 878-893.
307. Albanna A, Choudhry Z, Harvey PO, Fathalli F, Cassidy C, Sengupta SM, Iyer SN, Rho A, Lepage M, Malla A, (2014). TCF4 gene polymorphism and cognitive performance in patients with first episode psychosis. *Schizophrenia research*, 152(1), 124-129.
308. Hui, L, Rao, WW, Yu, Q, Kou, C, Wu, JQ, He, JC, Ye, MJ, Liu, JH, Xu XJ, Zheng, K, Ruan LN, Liu, HY, Hu, WM, Shao TN, Ang Rabanes MB, Soares JC, Zhang XY (2015). TCF4 gene polymorphism is associated with cognition in patients with schizophrenia and healthy controls. *Journal of psychiatric research*, 69, 95-101.
309. Greenaway, M. C., Lacritz, L. H., Binegar, D., Weiner, M. F., Lipton, A., & Cullum, C. M. (2006). Patterns of verbal memory performance in mild cognitive impairment, Alzheimer disease, and normal aging. *Cognitive and Behavioral Neurology*, 19(2), 79-84.
310. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/132200> Abrufdatum: 07.11.2018)
311. Wu, M., Michaud, E. J., & Johnson, D. K. (2003). Cloning, functional study and comparative mapping of *Luzp2* to mouse chromosome 7 and human chromosome 11p13-11p14. *Mammalian Genome*, 14(5), 323-334.
312. Stepanov, V., Vagaitseva, K., Bocharova, A., Marusin, A., Markova, V., Minaycheva, L., & Makeeva, O. (2018). Analysis of Association of Genetic Markers in the *LUZP2* and *FBXO40* Genes with the Normal Variability in Cognitive Performance in the Elderly. *International Journal of Alzheimer's Disease*, 2018.
313. Seshadri S, DeStefano AL, Au R, Massaro JM, Beiser AS, Kelly-Hayes M, Kase CS, D'Agostino RB Sr, Decarli C, Atwood LD, Wolf PA. Genetic correlates of brain aging on MRI and cognitive test measures: a genome-wide association and linkage analysis in the Framingham Study. *BMC Med Genet*. 2007 Sep 19;8 Suppl 1(Suppl 1):S15.
314. Swaminathan S, Kim S, Shen L, Risacher SL, Foroud T, Pankratz N, Potkin SG, Huentelman MJ, Craig DW, Weiner MW, Saykin AJ, The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative Adni. Genomic Copy Number Analysis in Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment: An ADNI Study. *Int J Alzheimers Dis*. 2011;729478.
315. Swaminathan S, Shen L, Kim S, Inlow M, West JD, Faber KM, Foroud T, Mayeux R, Saykin AJ; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative; NIA-LOAD/NCRAD Family Study Group. Analysis of copy number variation in Alzheimer's disease: the NIALOAD/ NCRAD Family Study. *Curr Alzheimer Res*. 2012 Sep 1;9(7):801-14.
316. Patel, C., Cooper-Charles, L., McMullan, D. J., Walker, J. M., Davison, V., & Morton, J. (2011). Translocation breakpoint at 7q31 associated with tics: further evidence for *IMMP2L* as a candidate gene for Tourette syndrome. *European Journal of Human Genetics*, 19(6), 634.
317. Tesli, M., Wirgenes, K. V., Hughes, T., Bettella, F., Athanasiu, L., Hoseth, E. S., Nerhus, M., Lagerberg, T. V., Steen, N. E., Agartz, I., Melle, I., Dieset, I., Djurovic, S. and Andreassen, O. A. (2016) "VRK2 gene expression in schizophrenia, bipolar disorder and healthy controls," *British Journal of Psychiatry*, Cambridge University Press, 209(2), pp. 114-120.
318. Monsalve, D. M., Merced, T., Fernández, I. F., Blanco, S., Vázquez-Cedeira, M., & Lazo, P. A. (2013). Human VRK2 modulates apoptosis by interaction with Bcl-xL and regulation of BAX gene expression. *Cell death & disease*, 4(2), e513.

319. Blanco, S., Sanz-García, M., Santos, C. R., & Lazo, P. A. (2008). Modulation of interleukin-1 transcriptional response by the interaction between VRK2 and the JIP1 scaffold protein. *PLoS one*, 3(2), e1660.
320. Li M, Wang Y, Zheng XB, Ikeda M, Iwata N, Luo XJ, Chong SA, Lee J, Rietschel M, Zhang F, Müller-Myhsok B, Cichon S, Weinberger DR, Mattheisen M, Schulze TG, Martin NG, Mitchell PB, Schofield PR, Liu JJ, Su B; MoodS Consortium (2012). Meta-analysis and brain imaging data support the involvement of VRK2 (rs2312147) in schizophrenia susceptibility. *Schizophrenia research*, 142(1-3), 200-205.
321. Sohn, H., Kim, B., Kim, K. H., Kim, M. K., Choi, T. K., & Lee, S. H. (2014). Effects of VRK2 (rs2312147) on white matter connectivity in patients with schizophrenia. *PLoS one*, 9(7), e103519.
322. Glantz, L. A., Gilmore, J. H., Lieberman, J. A., & Jarskog, L. F. (2006). Apoptotic mechanisms and the synaptic pathology of schizophrenia. *Schizophrenia research*, 81(1), 47-63.
323. Möller, M. (2017): Assoziationsstudie zum Einfluss von 37 Polymorphismen auf die Schizophrenie und das verbale Gedächtnis, Halle an der Saale.
324. <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000156103-MMP16/tissue> Abrufdatum: 07.11.18
325. Huntley, G. W. (2012). Synaptic circuit remodelling by matrix metalloproteinases in health and disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 13(11), 743.
326. Berretta, S. (2012). Extracellular matrix abnormalities in schizophrenia. *Neuropharmacology*, 62(3), 1584-1597.
327. Pietersen CY, Mauney SA, Kim SS, Lim MP, Rooney RJ, Goldstein JM, Petryshen TL, Seidman LJ, Shenton ME, McCarley RW, Sonntag KC, Woo TU. Molecular profiles of pyramidal neurons in the superior temporal cortex in schizophrenia. *J Neurogenet*. 2014 Jun;28(1-2):53-69.
328. Nicodemus, K. K., Marengo, S., Batten, A. J., Vakkalanka, R., Egan, M. F., Straub, R. E., & Weinberger, D. R. (2008). Serious obstetric complications interact with hypoxia-regulated/vascular-expression genes to influence schizophrenia risk. *Molecular psychiatry*, 13(9), 873.
329. Sullivan, P. F. (2007). Spurious genetic associations. *Biological psychiatry*, 61(10), 1121-1126.
330. Möller H-J: Development of DSM-V and ICD-11: Tendencies and potential of new classifications in psychiatry at the current state of knowledge. *Psychiat Clin Neuros* 63 (2009) 595–612
331. Ohi, K, Hashimoto, R, Yamamori, H, Yasuda, Y, Fujimoto, M, Umeda-Yano, S, Fukunaga, M, Watanabe, Y, Iwase, M, Kazui, H, Takeda, M (2013b). The impact of the genome-wide supported variant in the cyclin M2 gene on gray matter morphology in schizophrenia. *Behavioral and Brain Functions*, 9(1), 40.
332. Papassotiropoulos, A, Stephan, DA, Huentelman, MJ, Hoernkli, FJ, Craig, DW, Pearson, JV, Huynh, KD, Brunner, F, Corneveaux, J, Osborne, D, Wollmer, MA, Aerni, A, Coluccia, D, Hänggi, J, Mondadori, CRA, Buchmann, A, Reiman, EM, Caselli, RJ, Henke, K & De Quervain, DJF 2006, 'Common Kibra alleles are associated with human memory performance' *Science*, vol. 314, no. 5798, pp. 475-478.
333. Franks, K. H., Summers, M. J., & Vickers, J. C. (2014). KIBRA gene polymorphism has no association with verbal or visual episodic memory performance. *Frontiers in aging neuroscience*, 6, 270.
334. Donohoe G, Morris DW, Robertson IH, McGhee KA, Murphy K, Kenny N, Clarke S, Gill M, (2007). DAOA ARG30LYS and verbal memory function in schizophrenia. *Molecular psychiatry*, 12(9), 795-796.
335. Grant & Berg 1948 – WCST
336. Antoniadou, M., Schoeler, T., Radua, J., Valli, I., Allen, P., Kempton, M. J., & McGuire, P. (2018). Verbal learning and hippocampal dysfunction in schizophrenia: A meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 86, 166-175.
337. Zubin, J. (1950). Symposium on statistics for the clinician. *Journal of Clinical Psychology*, 6, 1-6.
338. Braunewell, K. H., Dwary, A. D., Richter, F., Trappe, K., Zhao, C., Giegling, I., et al. (2011). Association of VSNL1 with schizophrenia, frontal cortical function, and biological significance for its gene product as a modulator of cAMP levels and neuronal morphology. *Translational psychiatry*, 1, e22.
339. Ingason, A., Giegling, I., Cichon, S., Hansen, T., Rasmussen, H. B., Nielsen, J., et al. (2010). A large replication study and meta-analysis in European samples provides further support for association of AHI1 markers with schizophrenia. *Human molecular genetics*, 19(7), 1379–1386.
340. Ingason, A., Giegling, I., Hartmann, A. M., Genius, J., Konte, B., Friedl, M., et al. (2015). Expression analysis in a rat psychosis model identifies novel candidate genes validated in a large case-control sample of schizophrenia. *Translational psychiatry*, 5, e656.

8 Thesen

1. Menschen mit der Diagnose Schizophrenie weisen eine erhöhte Prävalenz kognitiver Defizite, insbesondere Einschränkungen des *sekundären verbalen Gedächtnisses* (SVG) auf. Diese erschweren es den Betroffenen, im Alltag, in der eigenständigen Lebensführung, in der Arbeitswelt und in sozialen Kontakten zurecht zu kommen.
2. Für das sekundäre verbale Gedächtnis werden genetische Grundlagen vermutet. Dies wird durch Befunde belegt, nach denen auch Verwandte von Schizophreniepatienten Defizite im sekundären verbalen Gedächtnis aufweisen - dies zwar in geringerem Ausmaß, jedoch stärker als Personen, die keine Verwandten mit Schizophrenie haben.
3. Für das sekundäre verbale Gedächtnis konnten in der vorliegenden Arbeit die Endophänotypen-Kriterien nach Gottesmann und Gould [11] mittels Literaturrecherche erneut bestätigt werden.
4. Das *dynamische Testkonzept* stellt eine Variante kognitiver Testung dar. Hier wird keine „statische Einpunktmessung“ vorgenommen, sondern eine „Lernfähigkeitsbeurteilung“. Diese ist laut aktueller Studienlage prognostisch aussagekräftiger als die Ergebnisse aus statischen Tests.
5. Im Rahmen des dynamischen Testkonzeptes können die Testteilnehmer gemäß ihrer Fähigkeit, von Hilfestellungen und Übungsdurchgängen zu profitieren, in Lernergruppen eingeteilt werden. Diese sind die sogenannten Highscorer, Lerner und die Nichtlerner. Auch die Patienten der vorliegenden Studie ließen sich gemäß ihren Leistungen theoriekonform anhand ihrer Ergebnisse im Verbalen Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT) in diese drei Lernergruppen einordnen. Post-hoc durchgeführte Einzelvergleiche (Bonferroni-Korrektur) zeigten, dass sich die Probanden in der VLMT-Leistung signifikant ($p < 0,001$) in ihren Lernleistungen unterschieden.
6. Durch die humangenetische Analyse konnte gezeigt werden, dass sich die Gruppen nicht nur anhand ihrer Testergebnisse, sondern auch anhand ihrer genetischen Basis unterschieden. Von den 108 untersuchten Genmarkern, die von der Schizophrenia Working Group of the PGC als Schizophrenie-Risikogenvariationen vorgestellt wurden [1], konnten signifikante Assoziationen für verbales Lernpotential aufgedeckt werden. Unterschiede zeigten sich zwischen Highscorern und Lernern sowie zwischen Highscorern und Nichtlernern. Weiterhin zeigte sich, dass sich Nichtlerner auf genetischer Ebene sowohl von Highscorern als auch von Lernern unterscheiden.
7. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass der Schizophrenie und dem sekundären verbalen Gedächtnis eine zum Teil gemeinsame genetische Basis zugrunde liegt.
8. Die identifizierten Risikogenmarker sind möglicherweise mit der Hirnreifung assoziiert.
9. Trotz der sehr vorsichtig zu deutenden Ergebnisse unterstützt die vorliegende Kandidatengenstudie die Annahme einer genetischen Basis für das Paradigma einer differenzierten Betrachtung kognitiver Lernfähigkeit mittels dynamischer Testverfahren.

9 Selbstständigkeitserklärung

Eidesstaatliche Erklärung (gemäß Amtsblatt der MLU Nr. 2, 23.02.2016)

Ich erkläre an Eides statt, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe. Alle Regeln der guten wissenschaftlichen Praxis wurden eingehalten; es wurden 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.

Ich erkläre, die Angaben wahrheitsgemäß gemacht und die wissenschaftliche Arbeit an keiner anderen wissenschaftlichen Einrichtung zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht zu haben.

Ich erkläre, dass ich mich an keiner anderen Hochschule einem Promotionsverfahren unterzogen bzw. eine Promotion begonnen habe.

Ort, Datum

Sophie Wenzel

10 Erklärung über frühere Promotionsversuche

Ich versichere, dass von mir, Sophie Wenzel, keine früheren Promotionsversuche mit dieser oder einer anderen Dissertation erfolgt sind. Es wurde nur dieser Antrag auf Eröffnung eines Promotionsverfahrens eingereicht.

Ort, Datum

Sophie Wenzel

11 Lebenslauf

Name Rosmarie Eva Sophie Wenzel

Geburtsdatum 22.01.1990

Geburtsort Leipzig

Schulbildung

1996-2009 Schülerin am Evangelischen Schulzentrum Leipzig

2006-2007 Auslandsjahr am Colegio de Bachilleres del Estado de Baja California, Plantel Tecate, Mexiko (Rotary Exchange Program)

Juli 2009 Abitur am Evangelischen Schulzentrum Leipzig

Studium

2009-2010 Studium der Psychologie, Philipps-Universität Marburg

2010-2017 Studium der Humanmedizin und Approbation an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

Beruf

seit April 2018 Assistenzärztin in Weiterbildung, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Albertinen-Krankenhaus Hamburg

12 Danksagung

Mein erster Dank gilt den Probanden der Studie.

Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Dr. Dan Rujescu für die Möglichkeit, an der von ihm geleiteten Universitäts- und Poliklinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik promoviert haben zu dürfen.

Vielen Dank an alle Mitarbeiter der Klinik, die während der Datenerhebung hilfsbereit zur Seite standen und stets ein offenes Ohr hatten. Auch den zeitgleich mit mir beschäftigten Doktoranden möchte ich an dieser Stelle sagen, dass es eine schöne Zeit und gute Zusammenarbeit war.

Mein größter Dank gilt Herrn apl. Prof. Dr. Stefan Watzke zunächst einmal für die Bereitstellung des Themas. Seine Begeisterung dafür ist auf mich übergesprungen und mein Durchhaltevermögen war sicherlich hierin begründet. Nicht zuletzt hat es mich in meiner Berufswahl bestärkt. Die Zusammenarbeit habe ich immer als wertschätzend und motivierend empfunden. Seine nicht enden wollende Geduld bei der Beantwortung von Fragen, die freundschaftliche Atmosphäre und die immer konstruktive, zielorientierte Art während der Bearbeitung meiner Dissertation sind mit nichts aufzuwiegen. Danke auch für die Idee und Möglichkeit, die Arbeit im Rahmen von EN-PAIR in Granada vorzustellen. Es war für mich nicht selbstverständlich und ein Erlebnis, das ich noch lange in schöner Erinnerung behalten werde.

Von ganzem Herzen danke ich meinen Eltern Kerstin und Hans-Christian Wenzel dafür, dass sie mich während meines Studiums bedingungslos finanziell und menschlich unterstützt haben. An dieser Stelle möchte ich aber auch meine lieben Großeltern und alle anderen Verwandten meiner wunderbaren Familie erwähnen, die immer für mich da sind.

Meinem guten Freund Johannes Markert danke ich für die großzügige Bereitstellung seines fachmännischen Wissens zu allen Fragen rund um Rechtschreibung, Interpunktion und Grammatik.

Nicht zuletzt danke ich Philipp dafür, dass er mich während der gesamten Zeit begleitet hat.