

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Psychiatrie,
Psychotherapie und Psychosomatik
der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
(Direktor: Prof. Dr. med. Dan Rujescu)

Genetik paranoiden Denkens

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

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

von Sandra Franziska Buck

geboren am 03. Juni 1991 in Weingarten

Betreuer: PD Dr. rer. nat., rer. medic. habil Stefan Watzke

Gutachter:

1. Prof. Dr. med. Dan Rujescu
2. Prof. Dr. med. Katrin Hoffmann
3. Prof. Dr. med. Jürgen Gallinat (Hamburg)

26.01.2017

28.09.2017

Für Opa und Oma.

„Wenn ich weiter als andere gesehen habe,
dann nur deshalb,
weil ich auf den Schultern von Giganten stand.“

Isaac Newton (1643 - 1727)

Referat

Zielsetzung: Paranoides Denken ist ein psychologisches Phänomen, das einen erheblichen Teil der gesunden Bevölkerung betrifft und entsprechend der von Freeman et al. (2005b) postulierten *Hierarchie der Paranoia* mit den Erkrankungen des psychotischen Formenkreises auf einem Kontinuum liegen soll. Daraus lässt sich die Hypothese ableiten, dass subklinische Paranoia und manifestes Wahnerleben, wie beispielsweise im Rahmen einer Schizophrenie, eine gemeinsame genetische Grundlage aufweisen. Die Prüfung dieser Hypothese stellte das primäre Ziel der vorliegenden Arbeit dar.

Probanden und Methodik: Der gegenwärtigen Kandidatengen-basierten Fall-Kontroll-Studie dienten 126 Genmarker, die von der *Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium* als Schizophrenie-Risikogenvariationen identifiziert worden sind, als genotypische Referenz. Als phänotypisches Merkmal wurde „subklinische Paranoia“ operationalisiert. Die Gesamtstichprobe setzte sich aus 2635 gesunden Probanden zusammen, die sich anhand der eigens dafür konzipierten MMPI-Subskala „Paranoides Denken“ in eine Fall- (Gr. ParH) und Kontrollgruppe (Gr.ParN) einteilen ließ. Von 1174 Probanden ($n_{Gr.ParN}=558$, $n_{Gr.ParH}=616$) des Gesamtkollektivs lagen vollständige Informationen zum Genotyp vor, die für die humangenetischen Analysen verwendet werden konnten.

Wesentliche Ergebnisse: Unter Verwendung eines Regressionsmodells konnten für sechs der untersuchten 126 Schizophrenie-Genmarker signifikante Assoziationen zum phänotypischen Merkmal „subklinische Paranoia“ aufgezeigt werden. Diese Zusammenhänge konnten zwar in einem Extremgruppenvergleich gezeigt, in nachfolgenden Analysen kontinuierlicher Zusammenhänge jedoch nur eingeschränkt bestätigt werden.

Schlussfolgerungen: Trotz diskrepanter Befunde, weist die vorliegende Kandidatengenstudie überwiegend auf eine genetische Prädisposition bei der Entstehung von paranoidem Denken hin.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung – Paranoia: the 21st-Century Fear	1
1.1	Theoretischer Hintergrund	2
1.1.1	Paranoia und Wahn	2
1.1.2	Wahn als psychopathologisches Phänomen	4
1.1.2.1	Kontinuumsmodell psychotischer Erfahrungen (nach van Os)	4
1.1.2.2	Hierarchie paranoiden Gedanken (nach Freeman)	5
1.1.3	Epidemiologie von paranoiden Gedanken und Wahn	7
1.1.3.1	Epidemiologie von Wahn	7
1.1.3.2	Vorkommen von paranoiden Gedanken in der Allgemeinbevölkerung	8
1.1.4	Ätiopathogenese von paranoiden Gedanken und Wahn	9
1.1.4.1	Psychosoziale Bedingungen	10
1.1.4.2	Neurobiologische Bedingungen	13
1.1.4.3	Genetische Bedingungen	15
1.1.5	Genetische Basis von Schizophrenie und paranoidem Denken	17
1.1.5.1	Genetische Basis von paranoidem Denken	17
1.1.5.2	Genetische Basis von Schizophrenie	21
1.1.5.3	Musterbeispiel: Zink Finger Protein 804A – Gen (ZNF804A)	22
1.1.6	Quantitative Erfassung paranoiden Denkens	24
2	Zielstellung	28
2.1	Aktueller Wissensstand und Ableitung der Fragestellung	28
2.2	Methodische Vorüberlegungen	28
3	Material und Methodik	31
3.1	Stichprobenbeschreibung	31
3.1.1	Soziodemographische Zusammensetzung der Studienteilnehmer	32
3.2	Erstellung der MMPI-Subskala „Paranoides Denken“	33
3.3	Laborverfahren	40
3.3.1	DNA-Extraktion	40
3.3.2	Konzentrationseinstellung der DNA	41
3.3.3	Hochdurchsatzgenotypisierung	42
3.4	Untersuchungsdesign	43
3.5	Hypothesen	43
3.6	Statistische Analysen	44

4	Ergebnisse	45
4.1	Ergebnisse zur Hypothese 1	45
4.1.1	Gruppenbildung und -vergleich	46
4.2	Ergebnisse zur Hypothese 2	48
5	Diskussion	56
5.1	Methodenkritik	56
5.1.1	Studiendesign: Kandidatengenstudie	56
5.1.2	Humangenetische Analysen	57
5.1.3	Stichprobe	57
5.1.4	Instrumentarium: MMPI-2	58
5.2	Interpretation der Ergebnisse	59
5.2.1	Hypothese 1: Häufigkeit paranoider Gedanken in der untersuchten Stichprobe	59
5.2.2	Hypothese 2: Genetische Basis von paranoidem Denken und Schizophrenie	61
5.2.3	Bedeutung der Ergebnisse in Hinblick auf die aktuelle Studienlage	65
5.3	Ausblick	67
6	Zusammenfassung	69
	Literaturverzeichnis	70
	Thesen	80
	Erklärungen	i
	Lebenslauf	ii
	Danksagung	iii

Abkürzungsverzeichnis

A1 / A2	Allel mit Effekt / anderes Allel
α	Cronbachs alpha - Interne Konsistenz
bp	Basenpaar (Position)
χ^2	Chi-Quadrat-Teststatistik
Chr	Chromosom
df	degrees of freedom - Freiheitsgrade
DNA	Desoxyribonukleinsäure
dNTP	Desoxynukleotidtriphosphat
DSM	Diagnostisches und Statistisches Manual psychischer Störungen
F	F-Verteilungsparameter in eingesetzten Varianzanalysen
FRQ	Genfrequenz Allel 1
GHCI	Guanidinhydrochlorid
GPTS	Green et al. Paranoid Thoughts Scale
GREML	genome-wide restricted maximum likelihood
Gr. ParH	Gruppe der Probanden mit hohen Werten paranoiden Denkens (Fallgruppe)
Gr. ParN	Gruppe der Probanden mit niedrigen Werten paranoiden Denkens (Kontrollgruppe)
GWAS	genomweite Assoziationsstudie
ICC	Intra Class Correlation - Intraklassen-Korrelationskoeffizient
ICD	International Classification of Disease
JTC	Jumping to Conclusion
kb	Kilobasen
KI	Konfidenzintervall
LD	Linkage Disequilibrium – Kopplungsungleichgewicht
M	Mittelwert
MALDI-TOF-MS	matrix assisted laser desorption/ionisation time of flight mass spectrometry
MMPI	Minnesota Multiphasic Personality Inventory
n	Anzahl der Fälle
NFC	Need for Closure
OR	Odds Ratio
p	probability - Signifikanzniveau
PCR	Polymerasekettenreaktion
PDI	Peters et al. Delusions Inventory
PGC	Psychiatric Genomics Consortium
PS	Paranoia Scale
PSYRATS	Psychotic Symptom Rating Scale
r	Pearsons r - Korrelationskoeffizient
RNA	Ribonukleinsäure
rpm	rotations per minute
RT	Raumtemperatur
SD	Standard Deviation - Standardabweichung
SE	Standard Error - Standardfehler
SKID	Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV
SNP	single nucleotide polymorphism
SPQ	Schizotypal Personality Questionnaire
T	T-Teststatistik
ToM	Theory of Mind
vs.	versus

Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Tab. 1: Kriterien zur Klassifikation als Verfolgungsidee (nach Freeman & Garety 2000).....	3
Tab. 2: Aktuelle Studienlage zur Genetik paranoiden Denkens	19
Tab. 3: Fragenpool „Paranoides Denken“ mit Beurteilungsergebnis des Expertenratings	34
Tab. 4: Itemstatistik für Auswahl (17).....	37
Tab. 5: Rotierte Faktorenmatrix	39
Tab. 6: Subskala „Paranoides Denken“	40
Tab. 7: Standard-DNA-Verdünnungsreihe	41
Tab. 8: Relative Häufigkeiten der Zustimmung zu den Items der MMPI-Subskala „Paranoides Denken“ in der Gesamtstichprobe (n=2635).....	46
Tab. 9: Gruppeneinteilung gemäß Summenscore der Häufigkeit paranoiden Denkens	47
Tab. 10: Verteilung des Bildungsgrades in den Untersuchungsgruppen	47
Tab.11: Assoziation zwischen den 126 genomweit signifikanten Markern der PGC-Studie und der vorliegenden Studienpopulation („Paragroup“).....	49
Tab. 12: Verteilung der MMPI-Skalenwerte auf die Genotypen des SNPs rs4523957.....	54
Tab. 13: Verteilung der MMPI-Skalenwerte auf die Genotypen des Indels CHR6_84280274_D.....	54
Tab. 14: Verteilung der MMPI-Skalenwerte auf die Genotypen des SNPs rs75575209.....	54
Tab. 15: Verteilung der MMPI-Skalenwerte auf die Genotypen des SNPs rs 2909457	55
Tab. 16: Verteilung der MMPI-Skalenwerte auf die Genotypen des Indels CHR5_140143664_I.....	55
Tab. 17: Verteilung der MMPI-Skalenwerte auf die Genotypen des SNPs rs6002655.....	55
Tab. 18: Vergleich der Häufigkeiten bejahter Items zu paranoidem Denken.....	59
Abb. 1: Die Hierarchie der Paranoia (nach Freeman et al. 2005b).....	6
Abb. 2: Vulnerabilitätsmodell (nach Möller 2013).....	9
Abb. 3: Relative Häufigkeitsverteilung des Summenscores der MMPI-Subskala „Paranoides Denken“ in der Gesamtstichprobe (n=2635).....	45

1 Einleitung – Paranoia: the 21st-Century Fear

So betitelte Daniel Freeman sein Buch (Freeman & Freeman 2008), das er 2008 veröffentlichte und in dem er eine prägnante These aufstellte: Paranoia ist längst nicht mehr nur das Leitsymptom psychotischer Erkrankungen, das eine Minderheit von Menschen betrifft, sondern vielmehr ein psychopathologisches Phänomen, das immer häufiger in der Allgemeinbevölkerung vorzufinden ist.

Ging man früher von einer Prävalenz paranoider Symptome um ca. 1 % aus, legen aktuelle Studiendaten nahe, dass fast ein Viertel der Bevölkerung regelmäßig paranoiden Denk- und Verhaltensweisen zeigen (Freeman & Freeman 2008). Als mögliche Trigger für den rasanten Anstieg paranoider Gedanken nennt Freeman die Urbanisation, Globalisierung, Migration und Vermögensungleichheit, sowie die steigende Macht der Medien und des Internets. Es gibt jedoch noch keine exakten Erklärungen für den genauen Entstehungsmechanismus solcher quasi-pathologischer Denkweisen.

Fest steht, dass die Veranlagung zur Entwicklung psychotischer Erkrankungen teilweise hereditär ist. Betroffene, die eine solche genetische Vulnerabilität aufweisen, erkranken im Laufe ihres Lebens mit einer höheren Wahrscheinlichkeit. Voraussetzung ist aber, dass weitere Faktoren hinzukommen, die dann als akute Auslöser der Erkrankung fungieren. In dieser Hinsicht am besten untersucht, ist die genetische Veranlagung der Schizophrenie. Dieses Krankheitsbild stellt die schwerste und gleichzeitig seltenste Ausprägung der Paranoia dar und steht somit in regem Interesse der modernen Genomforschung. Es wurden schon zahlreiche Kandidatengene identifiziert, die mit der Entstehung einer Schizophrenie in Assoziation stehen.

Für die Entstehung von subklinischer Paranoia in der Normalbevölkerung liegen bislang aber kaum empirische Befunde vor. Gibt es möglicherweise auch für dieses Phänomen eine genetische Veranlagung, eine genetische Grundlage paranoiden Denkens? Sollte es sich hierbei um eine ähnliche hereditäre Basis wie die für paranoiden Wahn im Rahmen psychotischer Erkrankungen handeln, hätte dies weitreichende Konsequenzen für das Verständnis der Erkrankung, bis hin zur Schwächung des Stigmas schizophrener Erkrankter, unter einer, nicht mit normalpsychologischen Prozessen verstehbaren Erkrankung zu leiden - "verrückt" zu sein.

Die vorliegende Arbeit soll zur Klärung genau dieser Fragestellung beitragen. Mit dem Wissen um eine genetische Prädisposition für paranoides Denken könnte der zugrunde liegende Pathomechanismus besser nachvollzogen und im besten Fall daraus wesentliche neue Erkenntnisse für die Prävention und Behandlung solcher paranoider Erkrankungsformen gezogen werden.

1.1 Theoretischer Hintergrund

1.1.1 Paranoia und Wahn

Die Begriffe *Paranoia* und *paranoid* sind vieldeutig und nicht klar definiert. Sie werden im Sprachgebrauch nur undeutlich von den Termini Argwohn und Misstrauen, Beziehungsideen und -wahn und anderen Wahnformen, insbesondere Verfolgungswahn abgegrenzt (Kendler 1980).

Unter *Paranoia* versteht man zusammenfassend die unbegründete Überzeugung, dass andere absichtlich versuchen, der eigenen Person Schaden zuzufügen (Freeman et al. 2013b).

Freeman et al. (2005a) beschreiben die paranoide Denkweise als ein komplexes Phänomen, das geprägt ist von den Faktoren Ängstlichkeit und Depression, Wahrnehmungsanomalien, Unbehagen gegenüber Doppeldeutigkeiten, Stress, Fokussierung auf sich selbst und einer fragilen Vorstellung von sich selbst.

Im Vordergrund der vorliegenden Arbeit steht paranoides Denken, das entsprechend der von Freeman et al. (2005b) postulierten Hierarchie in leichteren Ausprägungen substantiell häufig bei psychisch gesunden Personen, in schweren Ausprägungen aber besonders häufig bei Patienten mit Schizophrenie sowie reinen Wahnstörungen vorkommt. Immerhin geht Freeman (2007) davon aus, dass ca. 10 % - 15 % der Allgemeinbevölkerung regelmäßig paranoide Gedanken aufweisen. So gaben in einer kombinierten Längs- und Querschnittsstudie knapp 16 % der Probanden an, schon einmal ein Paranoia ähnliches Symptom erlebt zu haben (Schutters et al. 2012). Man kann also aufgrund einer umfangreichen Studienlage davon ausgehen, dass paranoides Denken nicht nur bei psychiatrischen Patienten, sondern auch in gesunden Kollektiven häufig vorkommt (Verdoux et al. 1998; Peters et al. 1999; Martin & Penn 2001; Green et al. 2008b; Freeman & Fowler 2009; Bebbington et al. 2013)

Beim *Verfolgungswahn* empfindet der Erkrankte alltägliche, harmlose Ereignisse als Bedrohung und Beeinträchtigung. Oft haben die Patienten das Gefühl, beobachtet, gekränkt, beleidigt und verhöhnt, abgehört, bedroht oder gar verfolgt zu werden. Der Erkrankte geht davon aus, dass sein Besitz, seine Gesundheit oder sogar sein Leben in Gefahr sei (Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie 2007).

Nach Freeman und Garety (2000) sollten folgende Kriterien erfüllt sein, um als Verfolgungsidee definiert werden zu können (siehe Tabelle 1):

TABELLE 1: KRITERIEN ZUR KLASSIFIKATION ALS VERFOLGUNGSIDEE (NACH FREEMAN & GARETY 2000)

Kriterien A und B müssen erfüllt sein:

A: Der Betroffene glaubt, dass ihm eine Beeinträchtigung bevorsteht oder, dass er bereits beeinträchtigt worden ist.

B: Der Betroffene glaubt, dass der Verfolger die Absicht hat, ihn zu beeinträchtigen.

Einige Punkte, die zur Klärung der Definition beitragen:

I. Als Beeinträchtigungen kommen jegliche Aktionen in Frage, die bei dem Betroffenen Distress auslösen.

II. Alleinige Beeinträchtigung von nahestehenden Personen zählt nicht zum Verfolgungswahn, es sei denn der Verfolger beabsichtigt dies, um wiederum einen negativen Effekt auf den Betroffenen zu haben.

III. Der Betroffene muss davon überzeugt sein, dass der Verfolger zurzeit oder in Zukunft versuchen wird, ihn zu beeinträchtigen.

IV. Bedeutungswahn zählt nicht zur Kategorie des Verfolgungswahns.

Der Begriff *Wahn* ist also von bloßer paranoider Denkweise abzugrenzen.

Wahn kann als eine Fehlbeurteilung der Realität verstanden werden. Von dieser ist der Erkrankte vollkommen und unkorrigierbar überzeugt und hält daran fest, auch wenn sie in Opposition zur Wirklichkeit und vor allem zur Auffassung seiner Mitmenschen steht. Die Wahnvorstellungen treten in der Regel erfahrungsunabhängig auf, sind nicht begründbar und werden von den Erkrankten nicht kritisch hinterfragt (Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie 2007). Nach Jaspers imponieren Wahnideen gerade durch die Unmöglichkeit ihres Inhalts (Hofer & Fleischhacker 2012). Das Hauptmerkmal des Wahns ist „das Nebeneinander von Krankem und Gesundem [...] der Patient ist anders, fremd, fern, des Überstiegs unfähig und ver-rückt, und doch handelt und spricht er im Übrigen ungestört" (Tölle et al. 2012, S. 182).

Während dem Auftreten von Wahn, als zentrales Symptom psychotischer Krankheitsbilder, eine psychopathologische Bedeutung zugemessen wird, kann Paranoia zum einen aus normalpsychologischen Prozessen heraus nachvollzogen werden, zum anderen aber ein Vulnerabilitätsfaktor für die Entwicklung psychischer Erkrankungen darstellen. Paranoide Gedanken erhalten erst dann eine wahnhafte Intensität, wenn sie von kognitiven Fehlern begleitet werden (Freeman et al. 2005a; Watzke & Schwenke 2014).

Der entscheidende Unterschied zwischen paranoidem Wahn und paranoidem Denken ist, dass bei Auftreten paranoider Ideen im Rahmen normalpsychologischer Kognitionen der Betroffene jederzeit „umschalten" kann und in der Lage ist die Situation aus einem anderen Bezugssystem nachzuvollziehen. Dieser Wechsel des Bezugssystems ist bei Wahn nicht mehr möglich. Der Erkrankte kann die erlebte Situation nicht aus einer anderen Perspektive betrachten und von

seiner subjektiven Gewissheit absehen. Es ist ihm unmöglich, die offensichtliche Irrealität und Sinnlosigkeit seiner Wahnideen als solche anzuerkennen.

1.1.2 Wahn als psychopathologisches Phänomen

In den Leitlinien der *DSM-IV* werden Wahnvorstellungen als fest fixierte falsche Überzeugungen definiert. Die traditionell psychopathologische Vorstellung von Präsenz und Absenz des Wahns hat dichotom kategorialen Charakter (Strauss 1969; Lincoln 2007). Jaspers vertrat die Hypothese, dass an der Entstehung von Wahn andere Mechanismen beteiligt seien als bei normalen oder überwertigen Denkweisen und differenzierte explizit zwischen An- und Abwesenheit von Wahnvorstellungen.

Diese dichotome Vorstellung von Wahn wird immer häufiger in Frage gestellt. Lincoln (2007) hat folgende Kritikpunkte zusammengetragen: Erstens beinhalten Wahnideen nicht nur die bloße Anwesenheit von merkwürdigen Überzeugungen, sondern weitere Aspekte, wie beispielsweise den damit assoziierten Disstress, das Vertieftsein in den Wahn und die unterschiedlichen Stufen wahnhafter Überzeugungen. Zweitens wurde gezeigt, dass Wahn entgegen der Definition gemäß *DSM-IV* nicht unveränderlich ist. Drittens zeigen schizophrene Patienten häufig auch Symptome anderer psychiatrischer Krankheitsbilder. Diese hohe Komorbidität lässt auf gemeinsame Pathologien schließen. Viertens haben multiple Studienergebnisse gezeigt, dass Wahn ähnliche Gedanken auch in der gesunden Allgemeinbevölkerung zu finden sind.

Aktuelle Forschungsergebnisse zu paranoider Denkweise gehen über diese klassische Konzeption, in der Paranoia eher als *State* verstanden wird, hinaus. Im Folgenden werden zwei Modelle vorgestellt, in der paranoides Denken als variierendes Merkmal (*Trait*) zwischen normal- und pathopsychologischen Ausprägungen widergespiegelt wird.

1.1.2.1 Kontinuumsmodell psychotischer Erfahrungen (nach van Os)

Van Os (Verdoux & van Os 2002; van Os 2003) postuliert ein sog. *Kontinuum psychotischer Erfahrungen*. Er geht davon aus, dass es eine Kontinuität psychotischer Symptome gibt, zu denen neben Halluzinationen u. a. auch Wahnvorstellungen gezählt werden. Nach van Os et al. (1999) soll ein fließender Übergang von normalen Denkweisen, über depressive Zustände und schizoaffectiven Psychosen, bis zur manifesten Schizophrenie mit steigenden Ausprägungsgraden in der Bevölkerung zu finden sein.

Unterstützt wird diese Hypothese von nachstehenden Forschungsergebnissen (vgl. Hofer & Fleischhacker 2012): Zum einen können in gesunden Kollektiven sowohl halluzinatorische als auch wahnhaftige Erfahrungen angetroffen werden. Zum anderen bestätigen Familien- und Longitudinalstudien, dass Probanden, die in ihrer Vergangenheit solche Erfahrungen gemacht haben, mit höherer Wahrscheinlichkeit durch psychotische Beschwerden auffällig werden. Dies lässt auf gemeinsame ätiologische Grundlagen, wie beispielsweise gemeinsame soziale oder genetische Faktoren, schließen. Zudem häufen sich in Familien schizophrener Patienten auch affektive Störungen. Es besteht eine ausgeprägte intrafamiliäre Überlappung affektiver, schizoaffektiver und schizophrener Erkrankungen (Hofer & Fleischhacker 2012).

All diese Beobachtungen legen eine dimensionale Betrachtungsweise nahe und sekundieren die Hypothese eines Kontinuums, das sich von normalpsychologischen Denkprozessen über affektive zu den schizoaffektiven und schließlich zu den schizophrenen Störungen erstreckt.

Das Kontinuumsmodell macht folglich geltend, dass wahnhaftige Ideen sich lediglich quantitativ von normalen Denkprozessen unterscheiden und nicht, wie in der klassischen Psychopathologie angenommen, in qualitativer Hinsicht. Dieser Ansatz widerspricht der klinischen Praxis, laut der Psychosen als ein Alles-oder-Nichts-Phänomen angesehen werden.

Zukünftig sollen in den überarbeiteten Versionen des *ICD-11* (voraussichtlich ab 2017) und *DSM-V* die schizophrenen Psychosen und die bipolaren Erkrankungen zusammengefasst werden. So wird das Modell eines psychotischen Kontinuums bald Einzug in die klinische Praxis nehmen. Begründet wird dieses Vorgehen mit einer fehlenden Differenzierung der klinischen und neurobiologischen Befunde hinsichtlich beider Erkrankungsgruppen (Möller et al. 2011).

1.1.2.2 Hierarchie paranoider Gedanken (nach Freeman)

Freeman et al. (2005b) sprechen sich für eine *Hierarchie paranoiden Denkens* aus. Als Resultat einer Studie postulierte die Forschungsgruppe, dass fast jeder Dritte der untersuchten Stichprobe regelmäßig merkwürdige, paranoide Ideen aufweist. Ein Mangel an Vertrauen und Argwohn scheinen eine gemeinsame Grundlage für diese Ideen zu bilden (Gromann et al. 2013).

Soziale und zwischenmenschliche Ängste bilden die Basis der hierarchischen Anordnung und lassen sich am häufigsten in der Allgemeinbevölkerung vorfinden. Als zweithäufigste Phänomene werden sog. Beziehungsideen (*ideas of reference*) angeführt. Weniger oft kommen Verfolgungsideen in unterschiedlichen Schweregraden von mild bis schwer in der gesunden Population vor. Stark verbunden mit solchen Ideen ist auch der Bedeutungswahn, bei dem zufälligen Ereignissen eine besondere Bedeutung beigemessen wird. Als äußerst seltene, aber

schwerwiegendste Ausprägungen stehen Verschwörungstheorien, Gedanken über schwere Beeinträchtigungen sowie Verfolgungswahn an der Spitze der Hierarchie. Ihre Dimensionen erfassen die Intensität klinisch manifester Psychosen. Solche Gedanken treten vermutlich mit einer Prävalenz von ungefähr 1,0 % in der Bevölkerung auf.

Demnach besteht also eine hierarchische Anordnung der verschiedenen Dimensionen paranoiden Denkens (siehe Abbildung 1):

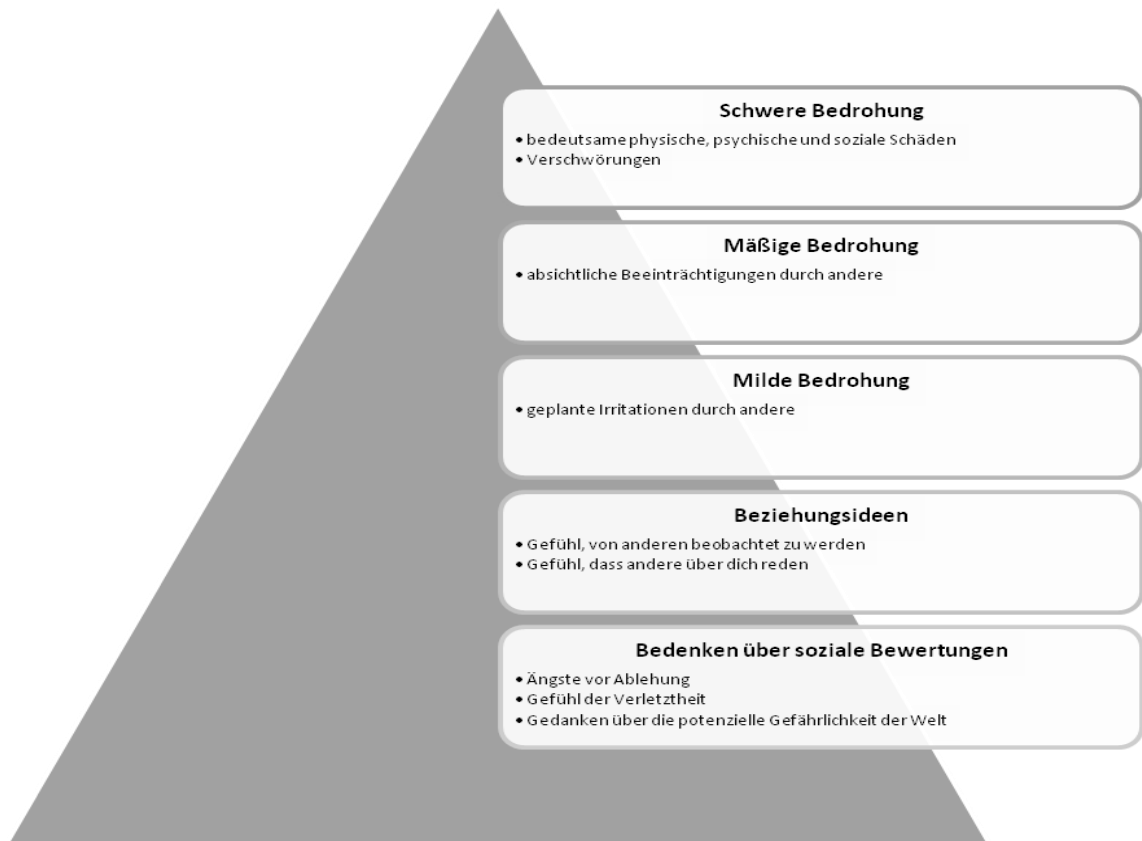


ABBILDUNG 1: DIE HIERARCHIE DER PARANOIA (NACH FREEMAN ET AL. 2005B)

Man kann also von einem multidimensionalen und kontinuierlichen Übergang ausgehen, dessen Spannweite von normalpsychologischen Erfahrungen über irrationale Ideen und paranoide Gedanken bis hin zum Wahn reicht. Verfolgungswahn in Schizophrenien repräsentiert demnach das schwerwiegende Ende des Kontinuums.

1.1.3 Epidemiologie von paranoiden Gedanken und Wahn

1.1.3.1 Epidemiologie von Wahn

Wahnerleben manifestiert sich überwiegend bei verschiedenen psychischen Erkrankungen. Meistens werden dabei Verfolgungs- und Beziehungswahn als Inhalte genannt.

Am häufigsten ist das Phänomen bei schizophrenen Psychosen (gemäß der Einteilung des *ICD-10*: F2). So findet man bei mindestens 50 % aller schizophrenen Patienten einen Beziehungs- oder Verfolgungswahn (Sartorius et al. 1986) und etwa 80 % dieser entwickeln im weiteren Krankheitsverlauf zunehmend wahnhaftige Überzeugungen (Lincoln et al. 2009).

Zudem gibt es reine Wahnerkrankungen, die einzig durch ein andauerndes Wahnsystem definiert sind und denen keine wesentlichen anderen psychopathologischen Störungen zugrunde liegen. Diese werden wahnhaftige Störungen (F2) genannt.

Weiterhin findet man Wahnvorstellungen auch bei affektiven Störungen (F3). Ca. 15 % der an einer unipolaren Depression erkrankten Personen leiden unter Wahnideen und Halluzinationen (Johnson et al. 1991). Zum anderen zeigen auch 29 % der an Manie Erkrankten Verfolgungswahn als ein Symptom (Goodwin & Jamison 2007).

Auch der somatoforme und neurotische Formenkreis (F4) legt wahnhaftes Erleben an den Tag. So weisen Patienten, die unter Angststörungen leiden, erhöhte Werte bei der Angabe von Verfolgungsideen auf (van Os et al. 1999). Und auch bei posttraumatischen Belastungsstörungen können psychotische Phänomene, wie Wahn, als Komorbiditäten eine Rolle spielen (Coentre & Power 2011).

Halluzinationen und Wahn treten auch als gemeinsame Symptome bei allen Formen der Demenzerkrankung (F0) auf. Zwischen 16 % - 70 % der Individuen, die an Alzheimer erkrankt sind, erleben regelmäßig wahnhaftige Vorstellungen. Dabei kommt Verfolgungswahn als Inhalt am häufigsten vor (Cohen-Mansfield et al. 2013). Auch Chorea Huntington (20 % - 83 %) und Parkinson-Patienten (7 % - 54 %) zeigen in ihrem Krankheitsverlauf regelmäßig Wahnerleben (Coltheart et al. 2011).

Ein wahnhaft gestörtes Körperbild ist auch bei Patienten mit Essstörungen (F5) und körperdysmorphen Störungen zu finden. Etwa zwischen 10 % - 24 % anorektischer Patienten einer Stichprobe leiden unter solchen wahnhaften Vorstellungen über ihr Aussehen und Körperbild (Steinglass et al. 2007; Hartmann et al. 2013; Mountjoy et al. 2014).

Darüber hinaus spielt Wahn auch bei nicht-psychischen, somatischen Erkrankungen, z.B. nach Verletzungen des Gehirns, bei epileptischen Anfällen oder im Rahmen von Intoxikationen eine wesentliche Rolle (Bell et al. 2006; Coltheart et al. 2011).

1.1.3.2 Vorkommen von paranoiden Gedanken in der Allgemeinbevölkerung

Das Auftreten von paranoiden Gedanken bei Gesunden wird vielfach belegt (Verdoux et al. 1998; Peters et al. 1999; Martin & Penn 2001; Green et al. 2008b; Freeman & Fowler 2009; Bebbington et al. 2013).

Entsprechend seines Modells der hierarchischen Anordnung paranoiden Denkens (siehe Abbildung 1) postuliert Freeman (Freeman et al. 2005b, Freeman 2006), dass in ca. 10 % - 30 % einer nicht-psychiatrischen Population regelmäßig paranoides Gedankengut zu finden ist. Fast 6 % dieser gesunden Bevölkerung weist wahnhaftes Denken von geringer Schwere auf. Bei ungefähr 1 % - 3 % derselben Population kann ein paranoides Wahnsystem nachgewiesen werden, das vom Schweregrad her einer klinischen Psychose entspricht.

Ähnliche Angaben zur Prävalenz wurden schon als Resultate einer Studie von 1991 (Eaton et al. 1991) geltend gemacht: Ca. 10 % des untersuchten Studienkollektivs zeigten paranoide Überzeugungen. Schwerwiegende bizarre Wahnvorstellungen wurden dagegen nur von ca. 2 % angegeben.

Weitere epidemiologische Untersuchungen unterstreichen die Hypothese, dass in der gesunden Bevölkerung ein gewisses Level an paranoidem Gedankengut vorhanden ist.

So konnte im Rahmen der *Second National Survey of Psychiatric Morbidity* in Großbritannien eine durchschnittliche Prävalenz paranoiden Denkens von 5,5 % dargestellt werden. Bezüglich der Angabe von weniger psychotischen Erfahrungen wurden sogar höhere Häufigkeiten (21 %) gefunden (Johns et al. 2004). Die durchschnittliche Prävalenz von ca. 4 % - 12 % wurde in einer weiteren englischen Studie bestätigt, die als Fragestellung die Häufigkeit psychotischer Symptome im Vergleich verschiedener ethnischer Gruppen untersuchte (King et al. 2005).

In der *Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS)* berichteten ca. 17,5 % der gesunden niederländischen Stichprobe über ein regelmäßiges Vorkommen paranoider Gedanken (van Os et al. 2000).

Eine weitere Longitudinalstudie aus Neuseeland, die im Zusammenhang mit der *Dunedin Multidisciplinary Health and Development Study* durchgeführt wurde, analysierte die prospektiven Daten einer Geburtskohorte, in der die Probanden erstmals im Alter von elf Jahren zu Wahnerleben und halluzinatorischen Erfahrungen befragt wurden, und dann ein zweites Mal im Alter von 26 Jahren. In der Follow-up-Untersuchung gaben ca. 25 % der Probanden mindestens eine wahnhafte oder halluzinatorische Erfahrung in der Vergangenheit an, die nicht mit Drogenabusus oder einer somatischen Erkrankung in Assoziation stand. Nur 3,7 % derselben Stichprobe erfüllten die Kriterien einer schizoformen Störung (Poulton et al. 2000).

In der *US National Comorbidity Survey* konnte sogar eine Prävalenz paranoider Gedanken von 28,4 % dargestellt werden (Kendler 1996).

Die schwankenden Angaben zur Prävalenz paranoiden Denkens zwischen etwa 4 % und 25 % beruhen einerseits auf der Verwendung verschiedener Messverfahren und andererseits auf den unterschiedlichen Spannweiten der Definition „Paranoia“. Dabei steigen die Prävalenzen an, sobald in den epidemiologischen Studien nicht eng definierte psychotische Symptome in den Blick genommen werden, sondern versucht wird, subklinische Phänomene, wie beispielsweise irrationale Überzeugungen, paranoides Denken oder halluzinatorische Erfahrungen zu erfassen. Zwischen diesen subklinischen Auffälligkeiten gibt es keine klaren Grenzen, aber sie unterscheiden sich dennoch "durch Merkmale wie Überzeugungsstärke, Handlungsrelevanz, kulturelle Akzeptanz, zeitliche Dauer und Stabilität von klinischen Symptomen" (Lincoln et al. 2009, S. 30). Im Abschnitt 1.6. *Quantitative Erfassung paranoiden Denkens* wird ein Überblick über die wichtigsten Verfahren zur Quantifizierung von Paranoia und Wahn gegeben.

1.1.4 Ätiopathogenese von paranoiden Gedanken und Wahn

Die Ätiopathogenese paranoid-wahnhafter Phänomene ist noch weitgehend ungeklärt. Verallgemeinert nimmt man an, dass die multifaktorielle Entstehung von Wahn auf dem Vulnerabilitätsmodell (Abbildung 2) beruht: Wird die individuelle Verletzlichkeitsschwelle, die u.a. genetisch determiniert ist, durch Belastungen überschritten, kommt es zur Manifestation der Erkrankung.

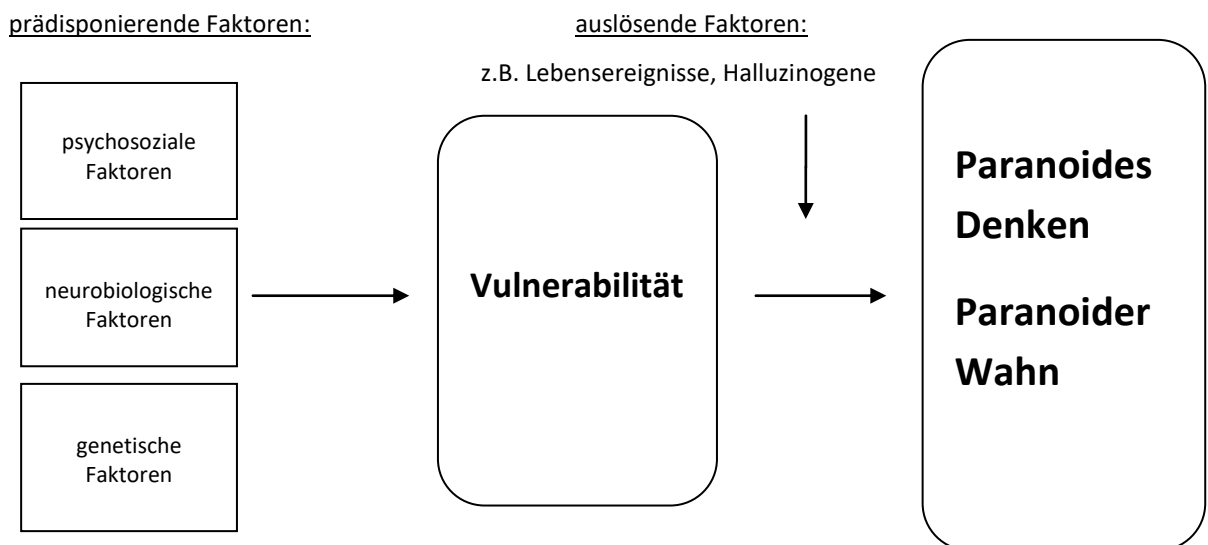


ABBILDUNG 2: VULNERABILITÄTSMODELL (NACH MÖLLER 2013)

1.1.4.1 Psychosoziale Bedingungen

Verschiedene psychosoziale Faktoren können sowohl ursächlich, als auch auslösend für die Manifestation von wahnhaften Ideen sein. Die Forschungsergebnisse auf diesem Gebiet werden teilweise kontrovers diskutiert.

Im Folgenden werden verschiedene kognitive Prozesse vorgestellt, die an der Entstehung paranoider Gedanken und deren mögliche Transformation zu pathologischen Wahnvorstellungen mitbeteiligt sein sollen (vgl. Freeman et al. 2005a):

Theorie der perzeptiv-kognitiven Anomalien

Als eine Ursache für das Entstehen von Verfolgungsideen werden ungewöhnliche innere Erfahrungen postuliert (Maher 1974; Freeman 2007). Dabei wird wie folgt argumentiert: Merkwürdige Erfahrungen führen zu merkwürdigen Ideen, da die Betroffenen nach möglichen Erklärungen für ihre Wahrnehmungen suchen.

Dabei spielt eine gestörte Filterung von Umgebungsreizen in die Kategorien relevant vs. irrelevant eine entscheidende Rolle. Liegt ein Defekt in dieser kognitiven Fähigkeit vor, führt dies zu einer zunehmenden Komplexität der zu verarbeitenden Informationen und gleichzeitig zur Abnahme von Konsistenz und Kohärenz.

Daraus resultiert beim Betroffenen ein Gefühl der Unsicherheit und Desorganisation. Er versucht den Wahrnehmungsveränderungen Bedeutungen beizumessen und Assoziationen herzustellen, um seine Verunsicherung abzumildern.

Bestärkt wird diese theoretische Überlegung durch klinische Beobachtungen. Patienten, die an einer Psychose leiden, berichten oftmals von anormalen Erlebnissen, wie z.B. Halluzinationen, Gedankeneingebung und eine ganze Bandbreite von Veränderungen bezüglich ihrer Wahrnehmung und Aufmerksamkeit. Auch der Missbrauch von Drogen, z.B. Cannabis, verursacht verzerrte Wahrnehmungen und bizarre Erlebnisse und soll auf diese Weise mit der Entstehung und besonders der Auslösung von psychotischen Erkrankungen assoziiert sein (Kendler et al. 2000; Freeman & Fowler 2009; Freeman et al. 2014). Zu einem gewissen Teil könnte auch eine genetisch determinierte Vulnerabilität (z.B. eine Variante des AKT1-Gens) bestehen, welche psychotische Reaktionen nach Cannabis-Konsum bedingen (Freeman et al. 2013a).

Es besteht zudem ein gleichgerichteter Zusammenhang zwischen in der Vergangenheit widerfahrenen Traumata, wie beispielsweise eine schwere Kindheit oder sexueller Missbrauch, und einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von paranoiden Gedanken (Freeman & Fowler 2009). Im weitesten Sinne unterstützt diese Assoziation auch die Hypothese, dass ungewöhnliche innere Erfahrungen die Ausprägung einer Paranoia begünstigen. Als Grundlage

dieses Prozesses werden das Empfinden von Angst, Unsicherheit und Depressivität sowie ein negatives Selbstbild angenommen.

Maher (2005) postuliert, dass es sich bei der paranoiden Informationsverarbeitung um die gesunde Reaktion eines Individuums auf eine abnormale Wahrnehmungserfahrung handelt. Demnach stellen veränderte Wahrnehmungen hinreichende Bedingungen für die Entstehung von paranoiden Phänomenen dar.

Attributions-Selbstrepräsentations-Kreislauf

Bentall et al. (2001) postulieren einen sog. *Attributions-Selbstrepräsentations-Kreislauf* als mögliche Ursache für den Übergang von paranoidem Denken zu paranoidem Wahn. Demnach legen Betroffene eine erhöhte Aufmerksamkeit auf bedrohliche Reize, welche sie dann auf externe Quellen attribuieren. So können eigene negative Impulse und Handlungen geleugnet und das fragile Selbstwertgefühl stabilisiert werden.

Die Arbeitsgruppe um Bentall differenziert dabei zwischen *Externalisierungsbias*, also der allgemeinen Neigung einer externalen Attribution im Rahmen negativer Ereignisse, und einem *Personalisierungsbias*, einer spezifischen Neigung andere für negative Ereignisse zu beschuldigen. Sowohl Externalisierungs- als auch Personalisierungsbias sind durchweg bei Patienten mit Wahnvorstellungen und auch in nicht-wahnenden Individuen mit paranoiden Charakterzügen und klinisch unauffälligen Probanden zu finden (Bell et al. 2006). Allerdings wird auch angegeben, dass in mäßigen und schweren Ausprägungen des Verfolgungswahns ein Externalisierungsbias gefunden wird, nicht aber in milden Verlaufsformen. Dies deutet an, dass der Effekt dieser Neigung zur externalen Attribution spezifisch für den jeweiligen Schweregrad einer Psychose ist (Langdon et al. 2006). Aufgrund dieser Resultate kann man davon ausgehen, dass Externalisierungsbias und Personalisierungsbias gemeinsame Vulnerabilitätsfaktoren für die Entstehung von Verfolgungswahn darstellen.

Theory-of-Mind-Defizit

Unter *Theory of Mind (ToM)*, versteht man die Fähigkeit sich in die Gedanken und Gefühle anderer hineinversetzen und so ihr jeweiliges Verhalten vorhersagen und verstehen zu können. Es ist ein Aspekt sozialer Wahrnehmung und setzt das Vermögen mit anderen zu kooperieren und sich in andere einfühlen zu können, voraus. ToM wird normalerweise um das vierte Lebensjahr erworben und spielt eine wesentliche Rolle in sozialen Interaktionen.

Defizite bei der ToM wurden bei schizophrenen Patienten gefunden (Koelkebeck et al. 2010; Cassetta & Goghari 2014). Zusätzlich gibt es Anhaltspunkte, dass Familienmitglieder schizo-

phrener Patienten auch zu Störungen im ToM tendieren. Dies lässt vermuten, dass dem Problem eine genetisch determinierte Vulnerabilität zugrunde liegt (Cassetta & Goghari 2014). Weiter sollen auch schizotype Züge mit ToM-Problemen assoziiert sein und auch bei Individuen mit subklinischen Erfahrungen und Charakterzügen, aber ohne eine konkrete Diagnose, werden Störungen dieser sozialen Fähigkeit gefunden (Barragan et al. 2011).

Man kann also davon ausgehen, dass paranoide Gedanken und so auch Verfolgungswahn auf Schwierigkeiten beim Ausführen von ToM basieren. Die Betroffenen scheinen Überzeugungen, Gedanken und Absichten anderer Menschen nicht sinnhaft zu interpretieren.

Need for Closure (NFC)

Need for Closure (NFC) beschreibt ein erhöhtes Bedürfnis nach irgendeiner beliebigen Antwort auf ungeklärte Erfahrungen und Wahrnehmungen. Diese Antwort soll an Stelle von Verwirrung und Ambiguität treten und diese abmildern. Die betroffenen Individuen wollen eine Erklärung für ihre anormalen Erlebnisse und entwickeln dafür potentiell wahnhaftige Überzeugungen. Aus diesem Drang nach abschließender Interpretationssicherheit bzw. der Ambiguitätsintoleranz entwickelt sich die Tendenz, Wahrgenommenes bedingungslos als wahr zu akzeptieren, ohne sich kritisch damit auseinander zu setzen und Irreales möglicherweise in Frage zu stellen.

NFC wurde signifikant öfters bei Probanden, die anfällig für Wahn sind, gefunden. Dies lässt darauf schließen, dass NFC ein weiterer Faktor für die Entstehung wahnhafter Vorstellungen darstellt (Colbert & Peters 2002). Insbesondere Verfolgungswahn soll mit dem NFC-Bias fest assoziiert sein und zwar unabhängig vom Phänomen des JTC (McKay et al. 2007).

Jumping-to-Conclusions (JTC)

Die Betroffenen suchen nach Gründen und Ursachen für ihre jeweiligen Wahrnehmungen und Erfahrungen. Dabei sammeln Menschen, die anfällig für wahnhaftige Verfolgungsideen sind, meist weniger Informationen als die gesunde Allgemeinbevölkerung (Warman et al. 2007; Startup et al. 2008; Bristow et al. 2014). Sie ziehen voreilige Schlussfolgerungen und verallgemeinern ihre Beobachtungen und Wahrnehmungen ohne alternative Erklärungen zu suchen. Dieses Phänomen wird im Fachjargon *Jumping to conclusions (JTC)* genannt.

Betroffene Personen beurteilen Situationen ohne alle Fakten zu kennen. Ihre einzige Absicht besteht darin, eine Bestätigung ihrer voreiligen falschen Erklärungsansätze zu finden. Möglicherweise spielt JTC besonders in Situationen eine Rolle, in denen man sich selbst im Mittelpunkt des Geschehens sieht oder die von Misstrauen gegenüber anderen und Bedrohungen geprägt sind. Es darf davon ausgegangen werden, dass paranoide Patienten vermehrt zum JTC-Bias neigen (Freeman et al. 2008; Lincoln et al. 2011).

Zusammengefasst lässt sich postulieren, dass paranoide Gedanken erst eine wahnhafte Intensität annehmen, wenn sie von den oben genannten kognitiven Fehlern begleitet werden. Darüberhinaus gehen Freeman et al. (2005a) von einem direkten Einfluss der Emotionen auf die Bildung von Wahnvorstellungen aus. Im Vordergrund stehen hier Angst und Depression. Vor allem in depressiven Episoden spielt eine perservative Denkweise, die sich u.a. durch übermäßiges Grübeln auszeichnet, eine potentielle Rolle in der Entstehung, Aufrechterhaltung und Exazerbation von paranoiden Gedanken (Martinelli et al. 2013).

In Addition dazu betonen Bentall et al. (2009), dass paranoides Denken mit einer pessimistischen Denkweise, einem geringen Selbstwertgefühl und negativen Emotionen einher geht.

1.1.4.2 Neurobiologische Bedingungen

Über die neurobiologischen Entstehungsbedingungen des Wahns ist noch nichts Bestimmtes bekannt. Gesichert ist nur, dass zum Teil eine erworbene Hirnschädigung ein Cofaktor der Pathogenese darstellt. So soll nach einer traumatische Hirnschädigung das Risiko zur Entwicklung von Wahn zwei- bis dreimal höher sein als das in der Allgemeinbevölkerung (Coltheart et al. 2011). Man vermutet also, dass verschiedene Funktionsstörungen in bestimmten Arealen des Gehirns für die Entstehung von Wahnphänomenen verantwortlich sind.

So nimmt die Funktionsfähigkeit der verschiedenen Strukturen des limbischen Systems eine zentrale Rolle in der Pathologie psychotischer Erkrankungen ein. Allerdings ist das limbische System nicht allein dafür verantwortlich; auch funktionale Störungen in den frontalen und parietalen Arealen des Gehirns, vor allem der linken Hemisphäre, sollen mit der Entwicklung der Schizophrenie, als Musterbeispiel psychotischer Erkrankungen, assoziiert sein. Zudem scheint neben einer Schädigung des Gehirns auch dessen gestörte Entwicklung, wie z.B. die kortikale Dysgenese oder die Volumenreduktion im linksseitigen Hippocampus, an deren Entstehung beteiligt zu sein (Oyebode 2008; Hass et al. 2013).

Sogar der physiologische Reifungsprozess des Gehirns wird als neurobiologische Grundlage für eine kritische Periode im frühen Erwachsenenalter angenommen, in der über erhöhtes Auftreten von paranoiden Ideen in der Normalbevölkerung berichtet wird (Verdoux et al. 1998). Der genaue Mechanismus kann jedoch noch nicht nachvollzogen werden.

Auch die verschiedenen biochemischen Transmittersysteme des Gehirns scheinen eine Relevanz für die Entwicklung psychotischer Erkrankungen zu haben:

Dopamin-Hypothese

Ursprünglich hatte man angenommen, dass der Ausprägung von Schizophrenie eine dopaminerge Überfunktion im ZNS zugrunde liegt. Gestützt wurde diese Annahme durch klinische Erfahrungen mit Neuroleptika, die als Dopamin-Rezeptor-Antagonisten wirksam gegen produktiv psychotische Symptome sind. Außerdem rufen Substanzen, die die Dopamin-Freisetzung fördern, wie z.B. Amphetamine, die Leitsymptome der Erkrankung, nämlich Halluzinationen und Wahnvorstellungen hervor (Meltzer & Stahl 1976).

Demgegenüber gehen neuere Vorstellungen von einer ungleichen Verteilung der Aktivität des dopaminergen Transmittersystems aus. Während es im mesolimbischen Bereich vorrangig zu einer Hyperaktivität kommt, soll im frontalen Kortex eine Hypoaktivität des Systems dominieren (Laruelle 2014). Die Forschungsergebnisse zur Dopamin-Hypothese werden kontrovers diskutiert und man zieht vermehrt ein komplexes Zusammenwirken der gesamten Transmitter-Netzwerke in Betracht (Lau et al. 2013).

Glutamat-Hypothese

Bei der Glutamat-Hypothese geht man von einer Unterfunktion des glutamatergen Transmittersystems aus. Auch dies wurde klinisch durch den Einsatz von Glutamat antagonistisch wirkenden Pharmaka, wie z.B. dem Anästhetikum Ketamin, belegt (Javitt 2010). Zudem hat es den Anschein, als wären dopaminerges und glutamaterges System eng miteinander gekoppelt (Laruelle 2014).

Serotonin-Hypothese

Auch dem Neurotransmitter Serotonin wird eine Bedeutung in der Entstehung von Psychosen eingeräumt (Eggers 2013). Diese Annahme basiert wiederum auf der pharmakologischen Beeinflussung des Serotonin-5HT_{2A}-Rezeptors u.a. durch die Droge Lysergsäurediethylamid (LSD).

Zudem soll auch das Belohnungssystem des Gehirns, das vor allem von dem Neurotransmitter Dopamin getragen wird, für die Entwicklung psychotischer Erkrankungen von Bedeutung sein. Spekulativ wird angenommen, dass besonders eine abnorme Aktivität des Nucleus caudatus und des Areals um den temporo-parietalen Übergang für solche Patienten typisch ist. Das hat laut Gromann et al. (2013) zur Folge, dass psychotisch Erkrankte soziale Würdigungen nicht als solche wahrnehmen und schlussendlich einen ausgeprägten Mangel an Vertrauen in andere Personen entwickeln. Dieses Misstrauen wiederum führt zu gestörten sozialen Interaktionen, die charakteristisch für paranoides Denken und Verfolgungswahn sind.

Ein weiteres neurokognitives Modell über die Entstehung von Wahnvorstellungen postuliert Braun und Suffren (2011): Sie vermuten, dass eine rechtsseitige Hemisphärenschädigung, die ursächlich für Defizite in der Wahrnehmung und Kognition sein soll, weniger an der Entstehung von wahnhaften Störungen beteiligt ist. Viel mehr gehen sie von einer Überaktivität der linken Hemisphäre aus, die zu den oben genannten kognitiven Prozessen, insbesondere zu JTC und exzessiven Selbstbezug, führen soll.

Inwieweit solche Veränderungen der neuronalen Strukturen diese kognitiven Denkprozesse beeinflussen bzw. bedingen, bedarf allerdings noch der weiteren Klärung und Untersuchung. Einen ersten Ansatz dazu bietet die Studie von Brent et al. (2014). Die Autoren gehen davon aus, dass Störungen in der Selbst- und Fremdreiflexion (*social reflection*) und die oben genannten psychologischen Prozesse, wie z.B. ToM, einen wesentlichen Beitrag zur Symptomatik und sozialen Dysfunktion der Schizophrenie leisten. Den Ursprung solcher kognitiven Fehler vermutet sie u.a. in Alternationen neuronaler Schaltkreise. Brent und Mitarbeiter (2014) postulieren als Resultat ihrer Studie, dass Verwandte ersten Grades von Schizophrenen im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant erniedrigte Aktivitäten in bestimmten Bezirken des Gehirns (posteriorer cingulärer Cortex und superiorer Temporalgyrus) aufweisen. Dies soll laut Brent et al. (2014) nicht nur mit Veränderungen in der sozialen Reflektion einhergehen, sondern auch mit einem erhöhten Maß an paranoider Ideation assoziiert sein.

Der Zusammenhang zwischen subklinischem Wahn und *social reflection* assoziierter neuronaler Aktivität soll möglicherweise bei Menschen mit genetischer Vorbelastung für Schizophrenie ein anderes Muster aufweisen als bei Menschen ohne diese Prädisposition.

Diese Studienergebnisse unterstreichen somit die Hypothese, dass aberrante Funktionen in neuronalen Schaltkreisen, in denen Selbst- und Fremdreiflexion vermittelt wird, mit einer veränderten genetischen Ausstattung in Zusammenhang stehen.

Auf diese Weise sollen bestimmte genetischen Variationen nicht nur zu einer erhöhten Vulnerabilität für Schizophrenie, sondern auch zu wahnhaften Überzeugungen beitragen.

1.1.4.3 Genetische Bedingungen

Auch klinische Beobachtungen legen die Annahme einer genetischen Veranlagung zur Wahnbildung nahe. Allerdings sind die genetischen Faktoren von Wahn im Einzelnen noch unverständlich.

In dieser Hinsicht am besten untersucht, ist die Entstehung von Schizophrenie. Familien-, Zwillings- und Adoptionsstudien haben zahlreiche Hinweise für eine genetische Teilverursachung der Erkrankung geliefert. Die Vererbungswahrscheinlichkeit liegt bei ca. 80 % (Sullivan et al.

2003; Giegling et al. 2008). Andere Studien schätzen dieses Risiko niedriger, auf ca. 64 % (Lichtenstein et al. 2009; Tiwari et al. 2010).

Da es sich nicht um ein einzelnes, bestimmtes Gen handelt, das als Basis der Erkrankung identifiziert werden kann, ist die psychiatrisch-genetische Forschung bestrebt, immer neue potenziell verantwortliche Gene oder Genregionen zu lokalisieren. An dieser Stelle kommen genetische Marker zum Einsatz.

Genetische Marker werden definiert als Variationen der DNA-Sequenz, deren genaue Lage auf dem Gen bekannt ist und die dazu dienen, bestimmte Genregionen lokalisieren zu können - "analog zu Fähnchen auf einer Landkarte" (Schulze et al. 2012, S. 514). In molekulargenetischen Studien werden hierzu häufig *single nucleotide polymorphisms* (SNPs) - einzelne Substitutionen der Basen - eingesetzt (Schulze et al. 2012).

So sind bereits einige vielversprechende Suszeptibilitätsgene erforscht worden. Viele dieser DNA-Sequenzen codieren u.a. für die Entwicklung neuronaler Strukturen.

Zu beachten gilt, dass die genetische Prädisposition von psychologischen Merkmalen bzw. psychiatrischen Krankheiten keine 100 %ige Penetranz zeigt. So gibt es keinen Hauptgenlocus, der maßgebend für die Ätiologie der Erkrankung ist. Kein Gen scheint weder ausreichend noch notwendig für die Entwicklung einer Schizophrenie zu sein (Tandon et al. 2008).

Entsprechend Abbildung 2 müssen zur genetischen Disposition weitere Umwelteinflüsse hinzukommen, um die Manifestation einer psychischen Erkrankung auszulösen. Man spricht in einem solchen Fall von einer multifaktoriellen polygenen Vererbung.

Untersuchungen von epigenetischen Einflüssen auf die Entstehung psychotischer Störungen könnten dabei helfen, einen übergeordneten Zusammenhang zwischen den einzelnen Faktoren Genetik, Neurobiologie, Psychologie und Umwelt herzustellen.

Genauso wie Risikogenvariationen, können auch epigenetischen Mechanismen von verschiedenen Umwelteinflüssen (z.B. prä- und perinatale Faktoren, Stress, städtische Umgebung) beeinflusst werden. Im Unterschied zu den genetischen Variationen, die in der Regel stabil weiter vererbt werden, können epigenetische Auffälligkeiten postpartal als Resultate von Umwelteinflüssen und Lebenserfahrungen erworben werden.

Dieses Netzwerk aus Genvariationen und modifizierter Genexpression legt die Anatomie und die Aktivität der neuronalen Schaltkreise fest und könnte auf diese Weise die Expression von psychotischen Symptomen im Wesentlichen mitbestimmen (Pishva et al. 2014).

1.1.5 Genetische Basis von Schizophrenie und paranoidem Denken

1.1.5.1 Genetische Basis von paranoidem Denken

Die kontemporäre Datenlage zur Genetik subklinischer Paranoia ist äußerst inkonsistent.

Tabelle 2 gibt einen Überblick über aktuellen Publikationen, die eine genetische Veranlagung paranoiden Denkens im weitesten Sinne unterstreichen. Im Folgenden werden zudem drei Studien detaillierter beschrieben, um die Datenlage gerecht widerzuspiegeln:

Zavos et al. (2014) postulieren im Rahmen einer Zwillingsstudie, dass psychotische Erfahrungen zu 15 % - 59 % hereditär sind. Dabei wurden psychotische Erfahrungen dimensional erfasst und die Vererbbarkeit für jede einzelne der sechs Dimensionen analysiert. Paranoides Denken, als ein Merkmal psychotischer Erfahrungen, zeigte die höchsten Erblichkeit (50 % [KI 41-54 %]; bivariate Heritabilität Paranoia-kognitive Disorganisation 71 % [KI 66-76 %]).

Eine daran anknüpfende Studie (Sieradzka et al. 2015) untersuchte an derselben Studienpopulation die auf SNPs basierende Heritabilität mittels *genome wide complex trait analysis*. Hierin wurden zur Auswertung verschiedene statistische Ansätze gewählt. Gemessen und verglichen wurde das Ausmaß der phänotypischen Varianz, das durch gemeinsame genetische Faktoren ($n = 1.700.285$ SNPs) erklärt werden kann. Auf diese Weise konnten Sieradzka und Kollegen (2015) allerdings keine signifikante SNP-Heritabilität für die Dimension „Paranoia“ herausarbeiten. Die Standard *GREML (genome-wide restricted maximum likelihood)* Analyse ergab, dass 14 % des Phänotyps „Paranoia“ durch geläufige Genvariationen erklärbar sein sollen. Doch dieses Ergebnis wird durch einen großen Standardfehler ($SE = 0,13$; $p = 0,139$) in seiner Aussagekraft stark eingeschränkt. Beachtet werden muss auch, dass aus den beiden anderen statistischen Ansätzen noch geringere SNP-Heritabilitäten, nämlich 6 % bzw. 3 %, hervorgingen ($SE = 0,25$; $p = 0,307$ bzw. $SE = 0,18$; $p = 0,425$).

Desweiteren ist in der einschlägigen Literatur folgende Studie zu dieser Thematik zu finden: In einer genomweiten Assoziationsstudie (GWAS) versuchten Zammit et al. (2014) direkt Genloci zu identifizieren, die einer Veranlagung psychotischer Erfahrungen zugrunde liegen. Darüber hinaus wurde untersucht, ob schon bekannte Risikogenvariationen für Schizophrenie mit psychotischen Erfahrungen in einem gesunden Studienkollektiv in Zusammenhang stehen.

Als Ergebnisse der GWAS wurde angegeben, dass keine der untersuchten SNPs genomweit signifikant mit psychotischen Erfahrungen assoziiert waren. 121 SNPs zeigten wenigstens einen moderaten Trend, erreichten aber das gewünschte α -Niveau nicht ($p < 5 \times 10^{-5}$). Zudem spielten diese suggestiven Treffer keine Rolle im Kontext der aktuell geläufigen Risikogene für Schizophrenie (Binominaltest $p > 0,99$).

Auch die durchgeführte Polygenic Score Analyse, die u.a. auf Daten des *Schizophrenia Psychiatric Genome Wide Association Study Consortium* basierte, erbrachte keinen Anhalt dafür, dass Genvariationen, die mit Schizophrenie assoziiert sind, auch mit psychotischen Erfahrungen in Verbindung stehen. De facto zeigte diese Analyse, dass Individuen, die eine erhöhte Anzahl an Risikoallelen aufwiesen, eine geringere Neigung zu psychotischem Erleben zeigten. In einem weiteren Ansatz wurde versucht eine direkte Assoziation zwischen ausgewählten SNPs und dem Phänotyp „psychotische Erfahrung“ herzustellen. Dazu wurden 17 SNPs gewählt, die u.a. durch Studien des PGCs als genomweit signifikante Schizophrenie-Genvariationen deklariert werden können. Drei dieser untersuchten SNPs zeigten signifikante Korrelationen hinsichtlich psychotischer Erfahrungen:

rs1625579 (MIR137, Chr. 1; p = 0,012)
rs17662626 (PCGEM1, Chr. 2; p = 0,017)
rs11191580 (NT5C2, Chr. 10; p = 0,036)

Für jeden dieser drei SNPs konnte jedoch das Risikoallel für Schizophrenie nur in reduzierter Häufigkeit im Genpool der untersuchten Population wiedergefunden werden. Demnach wurden vielmehr widersinnige Zusammenhänge zwischen dem „protektiven“ Allel für Schizophrenie und psychotischen Erfahrungen gefunden.

Mit dem gleichen methodischen Vorgehen untersuchten Zammit und Mitarbeiter (2014) noch weitere 61 Schizophrenie-Risiko-SNPs. Auch bei dieser Analyse konnten sechs SNPs mit dem *Trait* psychotische Erfahrungen in Assoziation gebracht werden. Allerdings erreichten diese Ergebnisse nach Korrektur für multiples Testen das Signifikanzniveau nicht.

Zusammenfassend dürfen diese Resultate als gewisse, wenn auch eher provisorische Belege verstanden werden, die auf eine genetische Veranlagung zu paranoider Ideation in der Allgemeinbevölkerung hinweisen. Inwiefern es sich hierbei um dieselben Genvariantionen handelt, die auch in die Entstehung der Schizophrenie involviert sind, muss noch durch weitere Studien überprüft werden.

TABELLE 2: AKTUELLE STUDIENLAGE ZUR GENETIK PARANOIDEN DENKENS

Publikation	Gen und Chromosom	SNP	Genfunktion	Zusammenfassung der Studie
Shakoor et al. 2016				Zwillingsstudie: gemeinsame genetische Einflüsse erklären das häufige Co-Auftreten von abhängigen Life events und Paranoia (bivariate Heritabilität 86 %)
Shakoor et al. 2014				Zwillingsstudie: gemeinsame genetische Risikofaktoren für Mobbing der Kindheit und Paranoia; Mobbing und Paranoia sind hereditär (zu 35 % und 52 %)
Stefanis et al. 2013	ZNF804A; Chr. 2	rs7597593 rs1344706	Genexpression	Single-Marker-Analysen: gesunde männliche Stichprobe; vier bereits in Vorstudien genotypisierten SNPs (rs7597593, rs1344706, rs4667001, rs3731834)
Stefanis et al. 2011	SLC6A4 (Promotorregion: 5-HTTLPR S-/L-Allel)	Biallelischer 5-HTTLPR-Polymorphismus (S-/L-Allel); triallelischer rs25531 (S-/L _a -/L _s -Allel)	Serotonin-System	GWAS: gesunde männliche Stichprobe; signifikanter Effekt bzgl. paranoider Denkweise im Vgl. 5-HTTLPR-S/L-Allelträgern (p=0,0005) → S-Allel-Träger reagieren auf Stress mit defensiver Denkweise (Misstrauen, Paranoia)

Merjonen et al. 2011	EVL; Chr. 14	rs378337 rs7158754 rs3783332 rs2181102 rs7159195 rs1160570 rs941898		GWAS (Dimensionen von Feindseligkeit): gesunde gemischte Stichprobe; Assoziation mit Paranoia ($p < 3,9 \cdot 10^{-8}$)
	RAP1GAP2; Chr. 7	rs12936442 rs894664 rs6502671 rs7216028		Assoziation mit Paranoia und Zynismus
	KIAA1644; Chr. 22	rs7510759 rs7510924 rs7290560		
Schulze et al. 2005	DAO/G30; Chr. 13	rs1341402 (M12) rs2391191 (M15) rs3918342 (M23) rs1421292 (M24)	Glutamat-Signalweg	Genotyp-Phänotyp-Studie: SNPs assoziiert mit Schizophrenie und bipolar-affektiven Störungen → Assoziation DAO/G30-Lokus und bipolaren Störungen auf der Ebene "Verfolgungswahn"
Wood et al. 2002	DBH; Chr. 9	Exon 2-Polymorphismus DBH*444 G/A	Dopamin-System	GWAS: Stichprobe depressiver Patienten; → Patienten mit einem A-Allel zeigen signifikant höhere Scores für interpersonelle Sensitivität und Paranoia ($p = 0,004$ und $p = 0,048$)

1.1.5.2 Genetische Basis von Schizophrenie

In der jüngeren Zeit ist das Interesse am Nachweis biologischer und damit genetischer Grundlagen psychischer Störungen deutlich gewachsen. Die einschlägige Forschung konzentriert sich dabei aber im Wesentlichen auf die Identifikation von Risikogenen für einzelne psychische Erkrankungen und weniger auf die Suche nach genetischen Ursachen für psychopathologische Syndrome oder einzelne psychopathologische Phänomene.

Da der größte Fortschritt in der psychiatrischen Genetik-Forschung aktuell den Erkrankungskreis der Schizophrenie betrifft, wird in der vorliegende Arbeit auch auf die aktuelle Datenlage dazu eingegangen. Einerseits liefern die mittlerweile zahlreichen genetischen Untersuchungen zur Schizophrenie eine Vielzahl von Informationen, andererseits ist paranoides Denken am ehesten mit dem Syndromkomplex der Schizophrenie assoziiert. Aus diesem Grund werden die Ergebnisse einiger Studien zur Schizophrenie an dieser Stelle analysiert, da sich aus ihnen mit hoher Wahrscheinlichkeit die genetische Grundlagen von Wahn, paranoidem Denken und irrationalen Überzeugungen ableiten lassen.

Im Jahr 2011 umfasste die damals aktuelle Studienlage 1008 Gene und 8788 Polymorphismen, die an der Ausprägung der Erkrankung mitverantwortlich sein sollen (SzGene database). Seit-her ist diese Zahl stetig gestiegen.

Zwar sind die konkreten Pathomechanismen und beteiligten Gensequenzen für die Ausprägung der Schizophrenie noch nicht vollständig bekannt und somit direkte Sequenzanalyse nicht möglich, doch ermöglichen moderne Genotypisierungsverfahren die genomweite Bestimmung individueller Polymorphismen. Auf diese Weise können solche Genmarker von Patienten und gesunden Kontrollpersonen analysiert und anschließend die relativen Krankheitsrisiken für die einzelnen Genotypen berechnet werden. Solche hypothesenfreien Ansätze sind das Grundprinzip von genomweiten Assoziationsstudien.

Obwohl die Häufigkeit genetischer Risikovarianten von weit verbreitet bis extrem selten schwankt, geht man davon aus, dass ein Drittel bis zur Hälfte des genetischen Risikos der Schizophrenie durch häufig vorkommende Allelen indiziert wird. Diese Genallele konnten durch aktuelle GWAS genotypisiert werden (Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium 2014).

Das höchste Ziel einer GWAS liegt darin, genetische Risikofaktoren sicher als solche zu bestimmen und somit Voraussagen treffen zu können, welche Personen gefährdet sind zu erkranken und gleichzeitig die biologischen Bedingungen der Krankheit zu verstehen, um mit diesem Wissen neue präventive und therapeutische Strategien entwickeln zu können (Bush & Moore 2012).

Neue Erkenntnisse zur Genetik der Schizophrenie liefert auf diese Weise auch eine groß angelegte internationale GWAS der *Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium* (2014): Die Arbeitsgruppe untersuchte in einem mehrstufigen Verfahren die DNA von 38.131 Patienten und 114.674 Kontrollpersonen, die verschiedene ethnische Hintergründe aufweisen. Dahingehend konnten 128 Polymorphismen identifiziert werden. Diesen konnten 108 LD-unabhängige Genloci zugeordnet werden, die mit der Erkrankung Schizophrenie in Zusammenhang stehen. Bis dato waren 83 dieser Loci nicht bekannt, fünf andere Loci wurden bereits in früheren Studien identifiziert und konnten in der multizentrischen GWAS repliziert werden.

Von diesen 108 Loci erfassen 75% kodierenden Genen und weitere 8% liegen innerhalb 20 kb eines Gens. Viele dieser Gene sind im Rahmen der Ätiopathogenese der Schizophrenie relevant.

GRM3, GRIN2A, SRR und GRIA1 sind beispielsweise an der glutamatergen Neurotransmission beteiligt. Andere Gene wie z.B. NLGN4X und SNAP91 beeinflussen die synaptische Plastizität und Funktion. DRD2 hingegen ist in die G-Protein-Rezeptor vermittelte Signalkaskade involviert und stellt so einen pharmakologischen Angriffspunkt dar. Von wieder anderen Gene ist bekannt, dass sie im Rahmen der neuronalen Entwicklung eine Rolle spielen (z.B. FXR1 und SATB2). Die meisten solcher Gene sind in Zellen des Gehirns angereichert, aber es konnten auch einige DNA-Sequenzen identifiziert werden, die vor allem in Geweben zu finden sind, die für die immunologische Abwehr von Belang sind. Dieses Resultat bestärkt die Hypothese, dass das Immunsystem auch in die Entwicklung einer Schizophrenie involviert ist (Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium 2014, supplementary table).

Die Ergebnisse der Studie des PGC dienen der vorliegenden Arbeit als Referenz.

1.1.5.3 Musterbeispiel: Zink Finger Protein 804A-Gen (ZNF804A)

An dieser Stelle soll genauer auf das *Zink Finger Protein 804A-Gen* eingegangen werden, da es nicht nur im Zentrum der aktuellen Schizophrenie-Forschung steht, sondern weil weitere Studien zeigen konnten, dass bestimmte Polymorphismen dieses Gens auch mit paranoider Ideation assoziiert sind. Zudem gibt es Ansätze, die ausgehend von dem Wissen um die genetischen Auffälligkeiten, Bezüge zu daraus resultierenden neurobiologischen und psychosozialen Veränderungen herzustellen versuchen. Somit gilt ZNF804A nicht nur als Musterbeispiel für ein mögliches Zusammenspiel von genetischen, neurobiologischen und psychosozialen Bedingungen im Sinne des Vulnerabilitätsmodells, sondern auch als Musterbeispiel für ein genetisches Kontinuum zwischen subklinischer Paranoia und manifester Schizophrenie (Yasuda et al. 2011).

O' Donovan et al. (2008) halten derzeit das ZNF804A-Gen auf Chromosom 2 für eines der wichtigsten Risikogene für die Entstehung einer Schizophrenie.

Die genaue Funktion des kodierten Proteins ist noch weitgehend ungeklärt. Es könnte eine Rolle als Regulatorprotein in der Genexpression einnehmen. ZNF804A wird überwiegend in dem sich entwickelnden Gehirn und dort vor allem in hippocampalen Strukturen und dem Cortex, aber auch im erwachsenen Cerebellum exprimiert (Lencz et al. 2010).

Eine weitere Studie verfeinert und ergänzt die Resultate der GWAS von O' Donovan et al. und postuliert einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem ZNF804A-Gen und dem Auftreten einer Paranoia und Sinneswahrnehmungsstörungen (Stefanis et al. 2013).

So wird angenommen, dass Variabilitäten im ZNF804A mit einem schizotypen Phänotyp assoziiert sind (Yasuda et al. 2011), der in erster Linie Positivsymptome wie paranoide Gedanken und Beziehungsideen umfasst. Die genannten Variabilitäten betreffen die beiden SNPs rs7597593 und rs1344706, die zugleich Suszeptibilitätspolymorphismen für Schizophrenie darstellen. Der Zusammenhang zwischen Paranoia und ZNF804A wird auf dem Haplotyp-Niveau bestärkt.

Vor allem rs1344706 soll die Ausbildung neuronaler Verbindungen und kognitiver Fähigkeiten beeinflussen (Yasuda et al. 2011). Verschiedene neurobiologischen Studien aus den Jahren 2009, 2010 und 2011 (Esslinger et al. 2009; Hashimoto et al. 2010; Walters et al. 2010; Walter et al. 2011; Balog et al. 2011) lassen darauf schließen, dass Veränderungen im rs1344706 nicht nur mit Unterschieden in der funktionalen Verbindung von Nervenzellen im Gehirn assoziiert sind, sondern auch mit Auffälligkeiten in der neuronalen Aktivität während ToM und neuropsychologischen Leistungen, wie beispielsweise visuelles Gedächtnis, episodisches und Arbeitsgedächtnis sowie Aufmerksamkeit im Zusammenhang stehen. In Addition dazu, stellt dieser SNP vermutlich ein Risikoallel für die Entstehung des Personalisierungsbias dar (Stefanis et al. 2013). Diese Eigenschaften sind eng mit der Entwicklung von paranoidem Denken vergesellschaftet.

Darüber hinaus können die beiden SNPs gleichzeitig auch mit Wahrnehmungsstörungen in Verbindung gebracht werden, welche wiederum der Entstehung von Wahn und Halluzinationen zugrunde liegen können (Stefanis et al. 2013).

Zusammenfassend deutet dies darauf hin, dass paranoides Denken und Beziehungsideen möglicherweise wichtige phänotypische Ziele der Variabilitäten im ZNF804A-Lokus sind. So sind wohl die beiden psychologischen Merkmale mit der genetischen Vulnerabilität von Psychosen verbunden. Yasuda et al. (2011) sprechen sogar von einem genetischen Kontinuum, das von schizotypen Persönlichkeitsstörungen, die auch in der gesunden Allgemeinbevölkerungen zu finden sind, bis zur Erkrankung Schizophrenie reicht.

1.1.6 Quantitative Erfassung paranoiden Denkens

Wie unter 1.3.2 aufgeführt, stellt die valide und reliable Erfassung von paranoiden Gedankeninhalten ein methodisches Problem dar, das z.B. in differenziellen Prävalenzwerten - je nach definitorischer Spannweite - resultiert.

So müssen zur Registrierung von subklinischer Paranoia und Wahn in der Normbevölkerung gesonderte Screening-Messinstrumente verwendet werden. Diese Messverfahren sollen bestenfalls Items enthalten, die so formuliert sind, dass sich auch Personen damit identifizieren, die nicht den Diagnosekriterien einer klinischen manifesten Psychose entsprechen und gleichzeitig sollen sie sowohl in der Itemauswahl als auch in den Antwortkategorien möglichst engmaschige Abstufungen aufweisen, um die volle Komplexität der Symptomausprägung wieder spiegeln zu können.

Nachfolgend wird eine Auswahl wichtiger Messinstrumente vorgestellt, die in einschlägigen Arbeiten Verwendung fanden:

Der am weitesten verbreitete Fragebogen zur Beurteilung von Paranoia ist die *Paranoia Scale (PS)* (Fenigstein & Venable 1992). Dieser Selbstbeurteilungstest setzt sich aus 20 Items zusammen und wurde für den Einsatz in der gesunden Allgemeinbevölkerung entwickelt. Allerdings erfasst die *PS* nur Gedankeninhalte, welche eher dem traditionellen Alles-oder-Nichts-Modell paranoider Gedanken und nicht dem aktuell verfolgten Kontinuumsmodell entsprechen. Zudem zielt dieser Test inhaltlich auf eine sehr allgemeine, ungenaue Definition der Paranoia ab. Weitere Einschränkungen der *PS* sind die Unfähigkeit des Testes zur Differenzierung der Hauptdimensionen von paranoiden Gedanken (Überzeugungsstärke, Vertieftsein in das Thema und damit assoziierter Distress) und der Unfähigkeit zur Erfassung von Änderungen des Schweregrades einer Paranoia (Green et al. 2008b).

Als weiteres psychometrisches Verfahren zur gezielten Erfassung von irrationalen, wahnhaften Ideen in der Allgemeinbevölkerung wurde von der Arbeitsgruppe um Peters (1999; deutsche Version: Lincoln & Keller 2008, Lincoln et al. 2009) das *Peters et al. Delusions Inventory (PDI)* entwickelt. Es basiert auf der *Present State Examination* und erfasst multidimensional wahnhaftes Denken in der Normalbevölkerung. Der Fragebogen besteht aus 40 Items, die mehrere Erscheinungsformen von Wahn abfragen. Um der Multidimensionalität gerecht zu werden, gibt es neben den dichotomen Antwortmöglichkeiten „Ja/Nein“ auch die Beurteilung der Items entlang der Dimensionen Besorgnis, zeitliche Beschäftigung mit dem Thema und Überzeugungsstärke mittels Likert-Skala.

Sowohl in der Originalversion, als auch in der Kurzform des *PDI* wiesen durchschnittlich ca. 25 % der jeweiligen Stichprobe wahnähnlichen Überzeugungen auf (Peters et al. 1999; Peters et al. 2004). Psychotische Patienten bejahten die Items häufiger und zeigten zudem höhere Werte in Bezug auf Besorgnis, zeitliche Beschäftigung und Überzeugungsstärke.

Dies veranschaulicht, dass nicht nur die Quantität von Wahnideen, sondern auch weitere Facetten von Wahn für die Unterscheidung zwischen gesunden Probanden und Patienten mit Schizophrenie beleuchtet werden sollten.

Ein weiteres Screening-Verfahren stellt der *Schizotypal Personality Questionnaire (SPQ)* dar (Raine 1991). Der *SPQ* besteht aus 74 Items und wird in der Allgemeinbevölkerung sowie auch in klinischen Populationen eingesetzt. Der Fragebogen setzt sich aus neun Subskalen zusammen, die weitgehend die Kriterien des *DSM-III-R*-Schizotypiekonzepts umfassen.

Die Wahn-Subskala der *Psychotic Symptom Rating Scales (PSYRATS)* (Haddock et al. 1999) stellt ein etwas anderes Verfahren zur Messung der drei Hauptdimensionen von Wahn dar: es werden nur Wahninhalte analysiert, die in Bezug zur einer vergangenen Woche stehen und basiert auf Daten, die aus Interviews mit Probanden gewonnen werden.

Ein weiteres Verfahren zur Erfassung von paranoider Ideation stellt die *Paranoia Checklist* (Freeman et al. 2005b) dar. Diese wurde konstruiert, um paranoide Gedanken mehr im Sinne ihrer klinischen Natur zu untersuchen, als dies mit der *PS* möglich ist. Desweiteren soll mit der Etablierung dieses Fragebogens der multidimensionale Zugang zu Paranoia reflektiert werden, indem es die ganze Spannweite klinischer und subklinischer Paranoia misst. Die Checkliste besteht aus 18 Items. Jede dieser Testfrage wird wiederum mittels Likert-Skala nach den Kriterien Häufigkeit, Überzeugungsstärke und ausgelöster Distress bewertet. Freeman et al. (2005b) postulieren eine konvergente Validität der *Paranoia Checklist* in Relation zur *PS*.

Genannt werden müssen an dieser Stelle auch die *Green et al. Paranoid Thought Scales (GPTS)* (Green et al. 2008b) als eines der aktuellsten Verfahren zur empirischen Evaluation paranoiden Denkens. Dieser Fragebogen besteht insgesamt aus 32 Angaben zu paranoiden Gedanken und lässt sich unterteilen in jeweils 16 Angaben zu den beiden Themen „soziale Referenz“ und „Verfolgungsideen“, die mittels Likert-Skala bestätigt/abgelehnt werden können.

Ziel der Entwicklung des *GPTS* war es, ein neues Verfahren zu entwerfen, welches der aktuellen Definition von Paranoia nach den Kriterien von Freeman und Garety (2000; siehe Tab. 1) entspricht, inhaltlich die verschiedenen Dimensionen und Schweregrade paranoider Gedanken erfasst, valide und reliabel sowohl in einer klinischen, als auch nicht-klinischen Population eingesetzt werden kann und gleichzeitig sensitiv klinische Änderungen erfasst.

Die Items der *GPTS* entstammen aus verschiedenen Messverfahren zur Erfassung von Paranoia und allgemeiner Psychopathologie, u.a. *PS*, *PDI*, *SPQ* und *PSYRAT*.

So steht mit der *GPTS* ein psychometrisches Instrument zur Verfügung, das paranoides Denken multidimensional entsprechend des Kontinuumsmodells erfasst. Die Unterteilung des Tests in „Ideen sozialer Referenz“ und „Verfolgungsideen“ macht ihn flexibel und gleichzeitig ausführlich. Ein weiterer Vorteil ist darin zu sehen, dass der Fragebogen einfach und schnell zu beantworten und somit ökonomisch einsetzbar ist. Allerdings stellt die *GPTS*, insbesondere in ihrer deutschen Version (Watzke & Schwenke 2014), ein sehr junges Verfahren mit eingeschränkter Datenlage dar. Der Validierungsprozesse der deutschen Übersetzung ist zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht vollständig abgeschlossen.

In der systematischen Erfassung von Denk- und Erlebnisinhalten kamen traditionell eher inhaltlich breit aufgestellte Fragebögen zur Erhebung von Persönlichkeitsmerkmalen (*Traits*) und zeitlich instabilen Zuständen (*States*) zum Einsatz.

Das *Minnesota Multiphasic Personality Inventory-2 (MMPI)* stellt dabei eine besonders häufig eingesetzte Alternative dar.

Dieser Fragebogen „ist ein Breitbandtest zur Beschreibung wichtiger Persönlichkeitseigenschaften und psychischer Störungen“ (Hathaway & MacKinley 2000, S. 1). Weltweit gehört er zu den am häufigsten verwendeten Tests in der Psychiatrie (Handel et al. 2011). Erstmals wurde dieser im Jahr 2000 in einer deutschsprachigen Version veröffentlicht und gilt heute als deutsche Standardversion für Erwachsene ab 18 Jahren.

Das MMPI wurde ursprünglich Ende der 1930er Jahren im Rahmen des Zweiten Weltkrieges in der Universitätsklinik Minnesota von Hathaway und McKinley entwickelt (Buchanan 1994). Die Untersucher zielten damals inhaltlich vor allem auf ein ganzes Spektrum psychiatrischer, medizinischer und neurologischer Störungen ab.

Der Persönlichkeitstest MMPI-2 umfasst aktuell 567 Items, die dichotom mit „trifft zu/trifft nicht zu“ beantwortet werden können. Viele Items wurden invertiert formuliert, um die Wahrscheinlichkeit einer gleichförmigen Antworttendenz in eine Richtung zu minimieren. Der Test verfügt also über interne Kontrollmechanismen. Inhaltlich besteht das MMPI aus 120 Skalen, darunter zehn klinische Basisskalen, u.a. Skala 6 Paranoia und Skala 8 Schizophrenie (MMPI-2 - University of Minnesota Press).

Im Rahmen einer Studie von Horton und Mitarbeiter (2014) wurden verschiedene Messverfahren zur Erfassung von Paranoia, sozialer Angst und Schizotypie an einer Stichprobe ($n = 862$) miteinander korreliert. Dabei konnte gezeigt werden, dass die Subskala „Verfolgungsideen“ der Skala 6 des MMPI-2 jeweils eine mittlere bivariate Korrelation mit der *Paranoia Checklist* (r

= 0,54; $p < 0,001$) und den beiden *SPQ*-Subskalen „Beziehungsideen“ ($r = 0,52$; $p < 0,001$) und „Argwohn“ ($r = 0,65$; $p < 0,001$) aufweist.

Da die Datenbasis der vorliegenden Arbeit auf einer repräsentativen Bevölkerungsstichprobe beruht, die bei einer großen Zahl an Probanden eben den *MMPI* einsetzte, wurde dieser auf das Vorliegen von Subskalen zur Erfassung quasipsychotischer Phänomene, Paranoia und Wahn untersucht (siehe 3.2.1. *Erstellung der MMPI - Subskala „Paranoides Denken“*).

2 Zielstellung

2.1 Aktueller Wissensstand und Ableitung der Fragestellung

Als Ausgangspunkt der vorliegenden Studie dient die Definition von Paranoia nach Freeman et al. (2013b). Diese beinhaltet unter anderem, dass paranoides Denken auf einem Kontinuum mit verschiedenen starken Ausprägungen von Wahnerleben liegt. Daraus lässt sich die Hypothese ableiten, dass subklinischer Paranoia und manifestem Wahn, z.B. im Rahmen einer Schizophrenie, eine analoge Entstehungsweise zugrunde liegt.

Einen Ansatz zur Klärung dieser Entstehungshypothese liefern Untersuchungen der genetischen Komponente des Vulnerabilitätsmodells. Bisher gibt es jedoch nur wenige empirische Daten, die belegen, dass es eine genetische Veranlagung zu paranoidem Denken in der Allgemeinbevölkerung gibt. Desweiteren bleibt unbeantwortet, inwieweit die genetischen Variationen, die mit Paranoia assoziiert sind, auch im Kontext der Schizophrenie eine Rolle spielen. Genau an diesem Punkt soll die gegenwärtige Studie zur Klärung beitragen.

Das primäre Ziel dieser Arbeit ist es also, zu klären, ob subklinische Paranoia und Schizophrenie eine gemeinsame Grundlage auf genetischer Ebene teilen. Ein weiteres Augenmerk der Arbeit liegt darin, die möglichen identifizierten Genvariationen in Hinblick auf den aktuellen Wissensstand zu beleuchten, um die gewonnenen Resultate übergreifend in ihrer Aussagekraft bewerten zu können.

2.2 Methodische Vorüberlegungen

Im Rahmen der psychiatrischen Genetik vollzog sich in den letzten Jahren ein Wandel der Methodenentwicklung. Mit dem Wissen um die genetische Heterogenität und den komplexen Wechselwirkungen zwischen Genetik und Umwelt wuchsen die Herausforderungen an das Studiendesign solcher Untersuchungen.

Die klassisch epidemiologischen Studien, mit denen man alleinig die Heritabilität eines Merkmals belegen kann, wurden erweitert durch sog. *gene finding methods* (Lux 2012). Hierbei ermöglichen moderne gentechnologische Verfahren die gezielte Suche nach einzelnen Risikogenen.

Bei diesem methodischen Ansatz lassen sich zwei Designs unterscheiden: Kopplungs- und Assoziationsstudien. Während Kopplungsanalysen durchgeführt werden, um eine Vererbung des Kandidatengens in vorbelasteten Familien zu untersuchen, werden in Assoziationsstudien bestimmte krankheitsverursachende Allelfrequenzen für einen SNP oder Haplotypen durch eine Gegenüberstellung zwischen Fall- und Kontrollgruppe analysiert (Hofer & Fleischhacker 2012;

Lux 2012). Ziel beider Verfahren ist es, über eine signifikante Korrelation zwischen Genotyp (bekannte DNA-Sequenz) und Phänotyp (gesuchtes Merkmal) mögliche Risikogene erfassen zu können, nachdem zuvor die signifikante DNA-Sequenz mittels molekulargenetischer Verfahren ermittelt wurde. Dabei werden insbesondere Genorte gesucht, die für Proteine kodieren, welche sehr wahrscheinlich die Entwicklung des gesuchten Merkmals beeinflussen.

Assoziationsstudien werden wiederum unterteilt in Kandidatengenstudien und genomweite Assoziationsstudien. Im Rahmen von Kandidatengenstudien werden DNA-Sequenzen an einem bestimmten Genlocus bzw. DNA-Marker (z.B. SNPs oder INDELS) zwischen einem Kollektiv von Merkmalsträgern und einem merkmalsfreien Kollektiv verglichen. Dahingegen wird bei einer GWAS ein solcher Vergleich nicht nur an potenziell relevanten Genorten durchgeführt, sondern das gesamte Genom beleuchtet (Lux 2012).

Weil die Datenbasis der vorliegenden Arbeit durch Studienteilnehmer gebildet wird, die nicht miteinander verwandt sind, scheidet eine Kopplungsanalyse als Studiendesign von Vorneherein aus.

Für die Konzeptualisierung einer Studie als GWAS spricht die Möglichkeit, das gesamte Genom zu untersuchen und somit neue potenzielle Genvariationen, die mit dem Merkmal „subklinische Paranoia“ assoziiert sind, identifizieren zu können. Ein methodisch zu berücksichtigender Umstand dieser weitestgehend hypothesenfreien Untersuchungsmethode stellt aber die Überlegung dar, der Vielzahl der durchzuführenden Einzelvergleiche durch eine Korrektur des α -Fehler-Niveaus begegnen zu müssen. In der Folge können mit einer solchen Konzeption gerade seltene Genvariationen nicht statistisch signifikant erfasst werden.

Aus methodisch konservativen Überlegungen wird daher in der hier dargestellten Arbeit dem Design einer Kandidatengenstudie Vorzug gewährt.

Die vorliegende Studie nutzte zur Überprüfung ihrer Hypothesen nicht Marker des vollständigen menschlichen Genoms, sondern reduziert diese auf die für Schizophrenie aktuell relevanten 108 voneinander unabhängigen Genstellen.

Jedoch führt auch dieses Vorgehen zu einer erhöhten Anzahl durchgeführter statistischer Einzelvergleiche der Gruppen. Die aus diesen Einzelvergleichen resultierenden p-Werte informieren darüber, mit welcher Irrtumswahrscheinlichkeit eine Nullhypothese zu verwerfen ist. Erst wenn diese Irrtumswahrscheinlichkeit sehr gering (unter $\alpha=5\%$) ist, gilt die Annahme der Alternativhypothese, also die Annahme eines Unterschieds zwischen den Gruppen, als gerechtfertigt (Bortz & Döring 2002).

Dieser methodische Usus geht mit folgender Limitation einher: Bei der Prüfung der Alternativhypothese über einen *globalen* Unterschied zwischen zwei Gruppen mittels χ^2 Signifikanztests, kumuliert das α -Niveau aufgrund multipler Testung derart, dass die Wahrscheinlichkeit einer

fälschlichen Ablehnung der *globalen* Nullhypothese durch mindestens einen der x durchgeführten Tests auf $p=1-(1-\alpha)^x$ steigt. Dieser Problematik wird in der Inferenzstatistik mit der Anpassung des α -Niveaus durch die sog. Bonferroni-Korrektur ($\alpha' = \alpha/x$) begegnet (Bortz 2005). Demnach müsste in der vorliegenden Studie das α -Niveau bei 108 voneinander unabhängig zu prüfenden Loci auf $\alpha' = 0,00046$ angepasst werden.

Während Bender und Lange (1998) eine Korrektur des kumulierten α -Niveaus bei multiplen Tests auch für *spezifische* Alternativhypothesen für zwingend erforderlich halten, argumentieren Perneger (1998) und Morgan (2007), dass eine exzessive Korrektur die Wahrscheinlichkeit erhöht, eine eigentlich gültige *spezifische* Alternativhypothese als ungültig zurückzuweisen (Typ II-Fehler). Somit wären bei Anwendung der Bonferroni-Korrektur differenzierte Unterschiede zwischen Fall- und Kontrollgruppe schwerer zu identifizieren.

Da die vorliegende Arbeit nicht das Ziel verfolgt, eine *globale* Nullhypothese zu verwerfen, sondern *spezifische* genetische Unterschiede zwischen den beiden Gruppen herauszuarbeiten, wurde das α -Niveau von 0,05 nicht korrigiert. Allerdings wurden die statistischen Parameter nicht auf p-Werte reduziert, sondern es erfolgte eine Interpretation der Befunde in Form von Risikokonstellationen und tendenziellen Merkmalszusammenhängen.

3 Material und Methodik

Diese Studie wurde im Rahmen der Arbeitsgruppe um Frau PD Dr. rer. biol. hum. Ina Giegling erstellt. Das übergeordnete Projekt dieser Arbeitsgruppe untersucht die genetische Basis der Schizophrenie.

Die erhobenen Daten bilden die Grundlage für eine Vielzahl von Studien, die einerseits zur Prüfung genetischer Unterschiede zwischen psychisch kranken Personen und Gesunden, u.a. im Rahmen des *Psychiatric Genomics Consortiums* (PGC) (Ripke et al. 2011; Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium 2014) und andererseits zur Evaluation genetischer Grundlagen verschiedener Persönlichkeitsmerkmale und Fähigkeitsaspekten (de Moor et al. 2012; Calati et al. 2014) ermittelt wurden. In der geplanten Arbeit findet derjenige Datenausschnitt Verwendung, der zur Prüfung genetischer Grundlagen von Persönlichkeitsvariablen und subsyndromaler Psychopathologie an einer repräsentativen Bevölkerungsstichprobe erhoben wurde.

Die vorliegende Arbeit wurde mit Zustimmung der Ethikkommission der datenerhebenden Universität (Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München) durchgeführt. Mittels einer Einverständniserklärung wurden die Teilnehmer über die Zielsetzung der Studie aufgeklärt. Die Teilnahme war freiwillig und die gewonnenen Daten und Blutproben wurden anonymisiert. Anhand dieser Blutproben konnten humangenetischen Untersuchungen durchgeführt werden.

3.1 Stichprobenbeschreibung

Die Gesamtstichprobe der Untersuchung setzte sich ursprünglich aus $n = 3000$ Personen deutscher Abstammung zusammen, die nach dem Zufallsprinzip aus öffentlichen Registern der Stadt München im ungefähren Zeitraum der vergangenen 15 Jahre rekrutiert wurden. Sie erhielten auf dem Postweg ein Einladungsschreiben zur Studienteilnahme. Bei positiver Rückmeldung erfolgte ein standardisiertes Telefonscreening. Hierbei wurde u.a. nach dem Vorliegen einer bekannten psychiatrischen oder neurologischen Erkrankung, Alkohol-, Drogen- oder Medikamentenabusus, Suizidalität oder Suizid bei den Probanden selbst oder Angehörigen ersten Grades gefragt. Wenn zu diesem Zeitpunkt keine dieser Ausschlusskriterien vorlagen, wurde dem potentiellen Studienteilnehmer ein Anamnesebogen zugesandt, welcher weitere allgemeine Angaben (Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht, etwaige Geburtskomplikationen, somatische und psychiatrische Krankheiten des Probanden und seiner Familie, Nikotin-, Alkohol- und Drogenkonsum, etc.) abfragte. Nach Rückerhalt der Fragebögen wurden die Proban-

den, falls sie weiterhin den Voraussetzungen zur Studienteilnahme gerecht wurden, zu einem ausführlichen Interview, welches dem Strukturierten Klinischen Interview für *DSM-IV* entsprach, eingeladen. Da diese Stichprobe als Kontrolle für verschiedene klinischen Stichproben dient, wurden psychopathologische Auffälligkeiten differenziert mit Hilfe verschiedener neuropsychologischer Assessments erfasst.

So wurden zunächst $n = 82$ Personen ausgeschlossen, da im Screening frühere oder akute psychische Erkrankungen festgestellt wurden. Weitere $n = 163$ Personen wurden aufgrund von suizidalen Handlungen in der Vorgeschichte aus dem Stichprobenkollektiv ausgeschlossen, da Suizidalität bei Menschen ohne relevante psychische Erkrankungen ein seltenes Phänomen darstellt (McLean et al. 2008).

Damit standen für die vorliegende Arbeit zunächst $n = 2755$ Personen der psychisch gesunden Allgemeinbevölkerung zur Verfügung. Damit muss eine Limitierung des Spektrums paranoider Gedanken konstatiert werden, da bei sorgfältigem Ausschluss von Personen mit psychischen Erkrankungen naturgemäß diejenige Klientel von der Studie ausgeschlossen wurde, die erhöhte Werte paranoiden Denkens berichtet (Watzke & Schwenke 2014). Jedoch zeigen die Daten von Freeman (2007), sowie von Watzke & Schwenke (2014), dass auch in psychisch gesunden Populationen paranoides Denken im gesamten Spektrum anzutreffen ist.

Von weiteren 120 Personen lagen die erforderlichen Fragebogendaten nicht vollständig vor, so dass die hier berichtete Studienpopulation letztlich $n = 2635$ Probanden umfasst.

3.1.1 Soziodemographische Zusammensetzung der Studienteilnehmer

Diese Gesamtstichprobe war im Mittel $M = 48,39$ Jahre ($SD = 16,53$) mit einem Range von 18 bis 79 Jahren. Aus der Studienpopulation waren $n = 1434$ Personen (54,4 %) weiblichen und $n = 1201$ Personen (45,6 %) männlichen Geschlechts. Diese Zahlen weichen sowohl von einer Gleichverteilung der Geschlechter ($\chi^2 [df = 1] = 20,603$; $p < 0,001$) ab, als auch von der tatsächlichen Geschlechterverteilung der deutschen Gesamtbevölkerung (Statistisches Bundesamt Deutschland 2014a) mit 51,1 % Frauen und 48,9 % Männern ($\chi^2 [df = 1] = 11,071$; $p < 0,001$).

Die schulische Bildung der untersuchten Probanden lag bei $n = 560$ Personen (21,3 %) im niedrigen Bereich (max. Hauptschulabschluss), bei $n = 783$ Personen (29,7 %) im mittleren Bereich (max. Real- oder Mittelschulabschluss) und bei $n = 1291$ Personen (49,0 %) im hohen Bereich (Abitur oder Fachabitur). Von einer Person lagen keine Bildungsdaten vor.

3.2 Erstellung der MMPI – Subskala „Paranoides Denken“

Unter 1.6 wurde der MMPI-2 bereits vorgestellt. Das Testheft umfasst 567 Items, die ein weites Spektrum an psychiatrischen und medizinischen Auffälligkeiten abfragen. Aus diesem Fragenkatalog und einer assoziierten Arbeit (Kropidlowski 2015) wurde eine eigene Subskala konstruiert, die spezifisch auf die Erfassung von paranoider Denkweise abzielen soll. Da dieser Prozess einen zentralen Schritt in der Methodik der vorliegenden Abhandlung darstellt, wird die Konstruktion der MMPI-Subskala als Operationalisierung paranoiden Denkens an dieser Stelle beschrieben.

Das MMPI liefert in seiner Originalversion und Überarbeitung durch Engels (Hathaway & MacKinley 2000) zahlreiche, sich überlappende Subskalen und extrahierte Faktoren, die „quasi-psychotische“ Phänomene erfassen. Zusätzlich zu den Basisskalen „Paranoia“ und „Schizophrenie“ bilden Subskalen zu „Bizarren Sinneswahrnehmungen“, Inhaltskomponentenskalen zu „Psychotischer Symptomatik“, „Schizotypischen Kennzeichen“ und „Misstrauen“ sowie Zusatzskalen zu „Verfolgungsideen“, „Schizotypie“ und „Denkstörungen“ Inhalte ab, die mit paranoidem Denken semantisch verknüpft und psychopathologisch assoziiert sind. Jedoch repräsentieren diese Subskalen des MMPI nicht exklusiv „paranoides Denken“ im Sinne des hier vorgestellten latenten Merkmals, sondern beziehen Phänomene von Ich-Identitätsstörungen (z.B. Paranoia-Basisskala: *„Jemand hat versucht, meine Gedanken zu beeinflussen“* [Item 361] oder Zusatzskala „Paranoide Persönlichkeitsstörung“: *„Es gibt Leute, die meine Gedanken und Ideen zu stehlen versuchen“* [Item 226]), Wahrnehmungsveränderungen (z.B. Paranoia-Basisskala: *„Ich habe Ohrensummen oder -läuten“* [Item 255]) und Verhaltensauffälligkeiten (z.B. Paranoia-Basisskala: *„Ich weine leicht“* [Item 146]) in die Erfassung ein.

Dies macht es notwendig, aus semantisch nahen Konzepten des MMPI eine Subskala „Paranoides Denken“ zu extrahieren, die ausschließlich inhaltsrelevante Merkmale nach der Definition Freemans (Freeman & Garety 2000; Freeman et al. 2013b) ohne weitere psychopathologische Auffälligkeiten abbildet.

Aus den Items der genannten Skalen wurde in einem ersten Schritt ein Fragenpool gebildet, der 62 Items umfasste. Die entsprechenden Fragen und Zuordnungen zu den Originalskalen finden sich in Tabelle 3.

TABELLE 3: FRAGENPOOL „PARANOIDES DENKEN“ MIT BEURTEILUNGSERGEBNIS DES EXPERTENRATINGS

MMPI - Item - Nr.	Iteminhalt	Ergebnis - Exper- tenrating	Beurteilung
Basicscale "Paranoia" (True und False)			
16	Manchmal denke ich an Dinge, die zu schlecht sind, um darüber zu reden.	0/3	Nein
17	Ich glaube, dass das Leben mich hart ranpackt.	0/3	Nein
22	Niemand scheint mich zu verstehen.	0/0	Nein
23	Manchmal habe ich Lach- oder Weinanfälle, die ich nicht beherrschen kann.	0/0	Nein
24	Manchmal bin ich von bösen Gedanken besessen.	0/0	Nein
42	Wenn man nicht so gegen mich eingestellt wäre, wäre ich viel erfolgreicher gewesen.	2/3	Fraglich
99	Jemand ist mir feindlich gesinnt.	3/3	Ja
113	Ich weiß, wer an den meisten meiner Schwierigkeiten Schuld ist.	3/3	Ja
138	Ich glaube, man hat sich gegen mich verschworen.	3/3	Ja
144	Ich glaube, man spioniert mir nach.	3/3	Ja
145	Ich glaube, dass ich oft ohne Grund bestraft worden bin.	0/0	Nein
146	Ich weine leicht.	0/0	Nein
152	Ich ermüde nicht schnell.	0/0	Nein
234	Ich glaube, ich bin ein verdammter Mensch.	0/0	Nein
259	Ich glaube bestimmt, dass man über mich spricht.	3/3	Ja
271	Ich glaube, ich empfinde stärker und tiefer, als die meisten anderen Menschen.	0/0	Nein
277	Ich fühle mich oft einsam, sogar wenn ich unter Leuten bin.	0/0	Nein
285	Ich bin empfindsamer als die meisten anderen Menschen.	0/0	Nein
305	Ich habe bestimmt mehr als genug Sorgen gehabt.	0/0	Nein
307	Manchmal höre ich so gut, dass es mich stört.	0/0	Nein
333	Man sagt gemeine und beleidigende Dinge über mich.	3/3	Ja
334	In Gebäuden fühle ich mich unbehaglich.	0/0	Nein
336	Irgendjemand hat Kontrolle über meine Gedanken.	0/0	Nein
355	Einmal oder mehrmals in meinem Leben habe ich gefühlt, dass jemand mich durch Hypnose dazu brachte, etwas zu tun.	0/0	Nein
361	Jemand hat versucht meine Gedanken zu beeinflussen.	0/0	Nein
8	Ich glaube, die meisten Leute würden Lügen, wenn sie dadurch Vorteile hätten.	0/0	Nein
95	Ich bin meistens glücklich.	0/0	Nein
98	Manche Leute sind so anmaßend, dass ich am liebsten das Gegenteil davon tun würde, was sie verlangen, selbst wenn ich weiß, dass sie Recht haben.	0/0	Nein
100	Ich habe niemals der Aufregung zuliebe etwas Gefährliches getan.	0/0	Nein
104	Die meisten Leute sind vor allem deshalb ehrlich, weil sie Angst	0/0	Nein

	haben erwischt zu werden.		
110	Die meisten Leute würden eher zu etwas unfairen Mitteln greifen als sich einen Gewinn oder Vorteil entgehen zu lassen.	0/0	Nein
244	Wenn ich mich bedrückt fühle, kann mich etwas Aufregendes fast immer wieder aufheitern.	0/0	Nein
255	Ich habe selten Ohrensummen oder -läuten.	0/0	Nein
266	Ich bin nie mit dem Gesetz in Konflikt geraten.	0/0	Nein
283	Leute, die andere dadurch in Versuchung bringen, dass sie wertvolle Gegenstände herumliegen lassen, die dann gestohlen werden, sind fast ebenso daran Schuld, wie die Diebe selbst.	0/0	Nein
284	Ich glaube, fast jeder würde Lügen erzählen, um Schwierigkeiten zu vermeiden.	0/0	Nein
286	Den meisten Leuten widerstrebt es innerlich, sich Mühe zu machen, um anderen zu helfen.	0/0	Nein
297	Meine Mutter oder mein Vater zwangen mich oft zu gehorchen, selbst wenn ich dachte, dass es unvernünftig sei.	0/0	Nein
314	Ich habe keine Feinde, die mir wirklich schaden wollen.	3/3	Ja
315	Ich neige dazu, vor Leuten auf der Hut zu sein, die mir zu freundlich erscheinen.	2/3	Fraglich
Basicscale "Schizophrenia"			
60	Wenn ich mit anderen Menschen beisammen bin, werde ich dadurch gestört, dass ich sehr merkwürdige Dinge höre.	0/0	Nein
96	Ich sehe um mich herum Dinge, Tiere oder Menschen, die andere nicht sehen.	0/0	Nein
198	Ich höre oft Stimmen, ohne zu wissen, woher sie kommen.	0/0	Nein
226	Es gibt Leute, die meine Gedanken und Ideen stehlen wollen.	0/0	Nein
255	Ich habe selten Ohrensummen oder -läuten.	0/0	Nein
271	Ich glaube, ich empfinde stärker und tiefer, als die meisten anderen Menschen.	0/0	Nein
285	Ich bin empfindsamer als die meisten anderen Menschen.	0/0	Nein
298	Manchmal kommen mir sonderbare Gerüche.	0/0	Nein
301	Ich habe fast immer Angst um irgendetwas oder irgendjemanden.	0/0	Nein
307	Manchmal höre ich so gut, dass es mich stört.	0/0	Nein
319	Ich höre seltsame Dinge, wenn ich alleine bin.	0/0	Nein
336	Irgendjemand hat Kontrolle über meine Gedanken.	0/0	Nein
361	Jemand hat versucht meine Gedanken zu beeinflussen.	0/0	Nein
466	Manchmal bin ich sicher, dass andere Leute erraten können, was ich denke.	0/0	Nein
Inhaltsskala "Ideas of External Influence/Persecutory Ideas" (True und False)			
17	Ich glaube, dass das Leben mich hart ranpackt.	0/0	Nein
22	Niemand scheint mich zu verstehen.	0/0	Nein
42	Wenn man nicht so gegen mich eingestellt gewesen wäre, wäre ich	2/3	Fraglich

	viel erfolgreicher geworden.		
99	Jemand ist mir feindlich gesinnt.	3/3	Ja
113	Ich weiß, wer an den meisten meiner Schwierigkeiten Schuld ist.	3/3	Ja
138	Ich glaube, man hat sich gegen mich verschworen.	3/3	Ja
144	Ich glaube, man spioniert mir nach.	3/3	Ja
145	Ich glaube, dass ich oft ohne Grund bestraft worden bin.	0/0	Nein
162	Jemand hat versucht mich zu vergiften.	3/3	Ja
234	Ich glaube, ich bin ein verdammter Mensch.	0/0	Nein
259	Ich glaube bestimmt, dass man über mich spricht.	3/3	Ja
305	Ich habe bestimmt mehr als genug Sorgen gehabt.	0/0	Nein
333	Man sagt beleidigende und gemeine Dinge über mich.	3/3	Ja
336	Irgendjemand hat Kontrolle über meine Gedanken.	0/0	Nein
355	Einmal oder mehrmals in meinem Leben habe ich gefühlt, dass jemand mich durch Hypnose dazu brachte, etwas zu tun.	0/0	Nein
361	Jemand hat versucht meine Gedanken zu beeinflussen.	0/0	Nein
314	Ich habe keine Feinde, die mir wirklich schaden wollen.	3/3	Ja
Weitere Items aus verschiedenen Skalen, über die entschieden wurde.			
19	Wenn ich eine neue Stelle anrete, bringe ich gerne in Erfahrung, zu wem man nett sein sollte.	0/0	Nein
124	Ich frage mich häufig, welche versteckten Gründe jemand haben könnte, etwas Gutes für mich zu tun.	1/3	Fraglich
216	Jemand hat versucht mich zu berauben.	3/3	Ja
225	Meine Art, etwas zu tun, wird von anderen leicht missverstanden.	0/0	Nein
251	Ich habe oft das Gefühl gehabt, dass Fremde mich kritisch betrachten.	3/3	Ja
241	Es ist sicherer, niemandem zu trauen.	3/3	Ja
424	Es stört mich, dass mich Leute in der Öffentlichkeit (z.B. auf der Straße, in Geschäften usw.) beobachten.	3/3	Ja
22	Niemand scheint mich zu verstehen.	0/0	Nein
32	Ich habe sehr seltsame und fremdartige Erlebnisse gehabt.	0/0	Nein
79	Es macht mir nichts aus, wenn man sich über mich lustig macht.	3/3	Ja
225	Meine Art, etwas zu tun, wird von anderen leicht missverstanden.	0/0	Nein
234	Ich glaube, ich bin ein verdammter Mensch.	0/0	Nein
316	Ich habe seltsame und fremdartige Gedanken.	0/0	Nein
355	Einmal oder mehrmals in meinem Leben habe ich gefühlt, dass jemand mich durch Hypnose dazu brachte, etwas zu tun.	0/0	Nein
463	Mehrmals in der Woche habe ich das Gefühl, als ob sich irgendetwas Schreckliches ereignen könnte.	0/0	Nein
487	Ich habe gerne Haschisch oder Marihuana geraucht.	0/0	Nein
549	Bei allem, was ich in letzter Zeit tue, habe ich das Gefühl, als ob ich geprüft werde.	1/3	Fraglich

Über diesen Itempool wurde in einem zweiten Schritt ein Expertenrating durchgeführt. Grundlage dieses Ratings bildete die Definition paranoider Denkweise gemäß Freeman (Freeman et al. 2013b) und den Kriterien für Verfolgungsideen von Freeman und Garety (2000; siehe Tabelle 1).

In einem Gremium von drei Beurteilern erfolgte die Diskussion der genannten Definitionen und darauf folgend eine Selektion der Einzelitems nach folgendem Ausschlussprinzip: Eine Frage wurde dann aus dem Itempool ausgeschlossen, wenn alle drei Rater unabhängig voneinander konsensuell diese als nicht der Definition entsprechend bewerteten.

Dabei wurden 45 Fragen von allen drei Beurteilern als sicher nicht definitionsgemäß eingestuft. Bei 13 Fragen kamen die Bewerter übereinstimmend zu dem Urteil, dass der Frageninhalt den Kriterien Freemans entspricht. Zwei Fragen wurden von zwei der drei Rater als relevant eingeschätzt, zwei weitere Fragen lediglich von je einem Beurteiler. Die Ergebnisse des Experten - Rating und die daraus resultierende Beurteilung sind in Tabelle 3 ersichtlich.

Dieses Beurteilungsmuster wurde anhand von Intraklassenkorrelationen (2-way-mixed) überprüft und zeigt mit ICC = 0,958 eine sehr hohe Übereinstimmung der Expertenurteile. Um keine vorschnelle Reduktion des Skalenumfanges zu erzielen, wurden alle Items in die weiteren Analysen aufgenommen, die von mindestens einem Beurteiler als kriteriumsrelevant bewertet wurden.

Auf diese Weise konnten 17 Items ausgewählt werden, die zum einen von den Beurteilern als definitionsgemäß beurteilt und zum anderen in verschiedenen Folgeschritten itemstatistisch auf ihre Eignung zur Erfassung des Konstruktes „Paranoides Denken“ geprüft wurden.

In der Gesamtstichprobe (n = 2635) lag die Interne Konsistenz (Cronbachs alpha, α) für diese anfängliche Itemauswahl (17) bei 0,616. Die entsprechende Itemstatistik findet sich in Tabelle 4.

TABELLE 4: ITEMSTATISTIK FÜR AUSWAHL (17)

MMPI - Item - Nr.	Iteminhalt	Item - Skala - Korrelation	α , wenn Item weggelassen
42	Wenn man nicht so gegen mich eingestellt gewesen wäre, wäre ich viel erfolgreicher geworden.	0,253	0,568
79	Es macht mir nichts aus, wenn man sich über mich lustig macht.	0,045	0,613
99	Jemand ist mir feindlich gesinnt.	0,295	0,558
113	Ich weiß, wer an den meisten meiner Schwierigkeiten Schuld ist.	0,131	0,594
124	Ich frage mich häufig, welche versteckten Gründe jemand	0,304	0,555

	dafür haben könnte, etwas Gutes für mich zu tun.		
138	Ich glaube, man hat sich gegen mich verschworen.	0,182	0,580
144	Ich glaube, man spioniert mir nach.	0,155	0,583
162	Jemand hat versucht, mich zu vergiften.	0,044	0,588
216	Jemand hat versucht, mich zu berauben.	0,112	0,586
241	Es ist sicherer, niemandem zu trauen.	0,286	0,557
251	Ich habe oft das Gefühl gehabt, dass Fremde mich kritisch betrachten.	0,361	0,542
259	Ich glaube bestimmt, dass man über mich spricht.	0,339	0,544
314	Ich habe keine Feinde, die mir wirklich schaden wollen.	0,173	0,577
315	Ich neige dazu, vor Leuten auf der Hut zu sein, die mir zu freundlich erscheinen.	0,316	0,550
333	Man sagt beleidigende und gemeine Dinge über mich.	0,241	0,575
424	Es stört mich, dass mich Leute in der Öffentlichkeit (z.B. auf der Straße, in Geschäften usw.) beobachten.	0,266	0,563
549	Bei allem, was ich in letzter Zeit tue, habe ich das Gefühl, als ob ich geprüft werde.	0,252	0,572

In einem nächsten Schritt wurde versucht, die theoretische Konzeption paranoiden Denkens nach Green et al. (2008b) an der getroffenen Itemauswahl nachzuvollziehen. Die Autoren gehen von zwei miteinander assoziierten Subfacetten paranoiden Denkens aus, die sie als „soziale Referenz“ und „Verfolgungsideen“ benennen.

Um die vorliegenden Daten auf diese theoretische Struktur hin zu prüfen, wurde in einem nächsten Schritt eine explorative Faktorenanalyse (Hauptkomponentenanalyse) durchgeführt. Dabei ergaben sich zunächst fünf Faktoren mit Eigenwerten >1 , die 42 % der Gesamtvarianz aufklärten. Auf diese Faktoren luden 13 der ausgewählten 17 Items mit Faktorenladungen $> 0,20$. Die Items 79; 113; 162 und 216 konnten keinem Faktor zugeordnet werden.

Theoriegeleitet wurden anschließend eine zweifaktorielle Lösung erstellt. Auch wenn die Autoren der *GPTS* (Green et al. 2008b) nicht von einer statistischen Unabhängigkeit der beiden Subskalen „soziale Referenz“ (*GPTS-A*) und „Verfolgungsideen“ (*GPTS-B*) ausgehen, wurde an dieser Stelle eine Rotation der Faktoren vorgenommen, um zu prüfen, ob sich unter den extrahierten Items inhaltlich voneinander trennbare Subfacetten paranoiden Denkens identifizieren lassen.

Diese Faktorenanalyse (Hauptkomponenten, Quartimax - Rotation) ergab eine Anfangslösung über zwei Faktoren mit Eigenwerten > 1 (Faktor 1: Eigenwert = 2,57; Faktor 2: Eigenwert = 1,34), die gemeinsam eine kumulierten Varianzanteil von 23 % aufklären. Die dazugehörige rotierte Faktorenmatrix wird in Tabelle 5 wiedergegeben.

TABELLE 5: ROTIERTE FAKTORENMATRIX

MMPI - Item - Nr.	Faktorladungen	
	Auf Faktor	
	1	2
315	0,510	
241	0,449	
251	0,424	0,207
124	0,422	
259	0,380	0,224
424	0,278	
79		
333		0,449
138		0,394
99		0,369
42		0,331
314		0,324
144		0,322
549		0,315
216		
113		
162		

Beide Lösungen zeigen an, dass die Items 79; 113; 162 und 216 aus der MMPI-Subskala im Sinne der Erzielung eines homogenen, der Theorie einer Hierarchie paranoiden Denkens folgenden Konzepts ausgeschossen werden können.

Aus inhaltlichen Überlegungen heraus, lassen sich die verbliebenen Items in ihrer Aufteilung auf die beiden extrahierten Faktoren entsprechend der theoretischen Vorgaben Freemans et al. (2005b) in „Soziale Bedenken“ (Faktor 1) und „Bedrohungserleben“ (Faktor 2) kategorisieren.

Die resultierende Gesamtskala über 13 Items (siehe Tabelle 6) weist nunmehr eine interne Konsistenz von 0,636 auf, die als befriedigend bewertet werden kann.

In einer parallel zu dieser Arbeit durchgeführten Studie (Kropidlowski 2015) wurden diese 13 Items gemeinsam mit der *GPTS* (Green et al. 2008b) einer Stichprobe von $n = 96$ Personen (hauptsächlich Studierende der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg) vorgelegt. Auch hier ergab sich eine befriedigende interne Konsistenz ($\alpha = 0,70$) sowie eine substantielle Korrelation mit der Gesamtskala ($r = 0,607$) und den Subskalen der *GPTS* (Soziale Referenz: $r = 0,637$; Verfolgungsideen: $r = 0,498$; jeweils $p < 0,001$).

TABELLE 6: SUBSKALA "PARANOIDES DENKEN"

MMPI -		
Item - Nr.	Faktor	Iteminhalt
259	Soziale Bedenken	Ich glaube bestimmt, dass man über mich spricht.
315		Ich neige dazu, vor Leuten auf der Hut zu sein, die mir zu freundlich erscheinen.
241		Es ist sicherer, niemandem zu trauen.
251		Ich habe oft das Gefühl gehabt, dass Fremde mich kritisch betrachten.
124		Ich frage mich häufig, welche versteckten Gründe jemand dafür haben könnte, etwas Gutes für mich zu tun.
424		Es stört mich, dass mich Leute in der Öffentlichkeit (z.B. auf der Straße, in Geschäften usw.) beobachten.
99	Bedrohungserleben	Jemand ist mir feindlich gesinnt.
314		Ich habe keine Feinde, die mir wirklich schaden wollen.
42		Wenn man nicht so gegen mich eingestellt gewesen wäre, wäre ich viel erfolgreicher geworden.
549		Bei allem, was ich in der letzten Zeit tue, habe ich das Gefühl, als ob ich geprüft würde.
333		Man sagt beleidigende und gemeine Dinge über mich.
138		Ich glaube, man hat sich gegen mich verschworen.
144		Ich glaube, man spioniert mir nach.

3.3 Laborverfahren

3.3.1 DNA-Extraktion

Bei allen Probanden wurde ca. 7 ml venöses Blut unter Verwendung von EDTA-Monovetten (Fa. Sarstedt, Nürnberg) abgenommen. Die Proben wurden anonymisiert und bei -80°C gelagert. Die anschließende Gewinnung der genomischen DNA erfolgte nach dem Protokoll des *Qiagen DNA Blood Maxi Kits* (Fa. Qiagen, Hilden):

Nach Auftauen der Blutproben wurden ca. 5-10 ml mit 500 µl *Qiagen Protease* (Proteinkinase K) versetzt, um die Leukozyten zu lysieren und die Nukleinsäuren freizusetzen. Die Zugabe von 12 ml Guanidinhydrochlorid (GHCl)-haltigen Lysepuffer sorgte für ideale Reaktionsbedingungen. Für eine vollständige Zelllyse wurde die Mischlösung mittels Vortexer (Fa. Scientific Industries, New York, USA) homogenisiert. Danach wurde die Lösung für 30 Minuten bei 70°C im Wasserbad inkubiert, um einen optimalen DNA-Ertrag zu gewährleisten.

Die anschließende Extraktion des Erbgutes aus der Lösung erfolgte durch Bindung an eine Silikamembran. Um der DNA die Hydrathülle zu entziehen und sie so auf das Säulenmaterial zu fällen, wurden der Probe 10 ml Ethanol hinzugegeben und nochmals gevortext.

Die gemischte Lösung wurde auf eine *QIAamp Maxi Säule* übertragen, welche sukzessiv bei 3000 Umdrehung pro Minute (rpm) für 3 Minuten bei Raumtemperatur (RT) zentrifugiert wurde. Dies führte zur selektiven Bindung der DNA an die Silikagelmembran. Die hierbei vorherrschenden Salz- und pH - Bedingungen sorgten dafür, dass die RNA- und DNA- bindenden Proteine ungebunden blieben.

Im Anschluss erfolgte der erste Waschschrift mit 5 ml eines GHCl-haltigen Puffers und eine nachfolgende Zentrifugation bei 4000 rpm für 2 Minuten bei RT, um die restlichen Protein- und RNA - Kontaminationen zu entfernen.

Um die Guanidiniumsalze zu entfernen, erfolgte ein weiterer Waschschrift. Hierbei wurde die Probe mit 5 ml ethanolhaltigem, salzarmen Puffer versehen und wieder für 15 Minuten bei 4000 rpm zentrifugiert. So konnten die GHCl-Salze ausgewaschen und die Silicagelmembran getrocknet werden.

Es schloss sich die Elution der DNA von der Silikamembran an. Dazu erfolgte eine Inkubation mit insgesamt 1,5 ml AE-Puffer für jeweils 5 Minuten bei RT und eine anschließende Zentrifugation für 2 Minuten bei 5000 rpm bei RT.

Die so gewonnen DNA konnte nach Einstellung der Konzentration für die Genotypisierung verwendet werden.

3.3.2 Konzentrationseinstellung der DNA

Für die Hochdurchsatzgenotypisierung mussten alle eingesetzten DNA-Lösungen die gleiche Konzentration aufweisen, eingestellt wurde auf 50 ng/µl.

Dazu wurde die *PicoGreen*-Methode (*Quant iT PicoGreen dsDNA reagent*; Invitrogen GmbH, Karlsruhe) verwendet. Der ultraselektive fluoreszierende Farbstoff *PicoGreen* ist hochsensitiv und interkaliert nur in doppelsträngiger DNA. Mit dieser Methode können kleinste Mengen DNA quantifiziert werden.

Zunächst wurde die DNA-Stammlösung 1:10 vorverdünnt. Dazu wurden mit dem Pipettierroboter (*Janus Automated Workstation*; Perkin Elmer Inc., Massachusetts, USA) auf eine *Thermo Fast 96 well Plate* (ABgene, Hamburg) je Probe 5 µl DNA und 45 µl destilliertes Wasser pipettiert. Dann wurde eine Standard-DNA-Verdünnungsreihe hergestellt (siehe Tabelle 7). Hierfür wurde die *Human genomic DNA* (Fa. Clontech, Mountain View, USA) mit bekannter Konzentration 100 ng/µl jeweils 1:1 mit Wasser verdünnt, wobei die jeweilige Verdünnung als Ausgangssubstanz für die nächst niedrigere Konzentration dienten.

TABELLE 7: STANDARD-DNA-VERDÜNNUNGSREIHE

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

Nach Auftauen der *PicoGreen*-Reagenzien in einem lichtundurchlässigen Behälter wurde eine Verdünnung von 1:200 *PicoGreen* hergestellt.

Die Vorbereitung der Messplatte (*AB gene 96 well plate black*; Greiner Bio-one, Frickhausen) erfolgte mittels Pipettierroboter: Es wurden 50 μl Wasser je Vertiefung vorgelegt. In die ersten zwei Vertiefungen wurden je 5 μl Standard pipettiert, in die folgenden Vertiefungen wurde die DNA-Verdünnungsreihe zu je 5 μl in Duplikaten auf die Messplatte pipettiert. Dann wurden pro Vertiefung 145 μl PicoGreen-Mischung hinzugefügt sowie die Platte anschließend in das Fluoreszenzmessgerät transportiert.

Die Konzentrationsmessung erfolgte im *Victor 3 Multilabel Counter 1420* (Perkin Elmer Inc., Massachusetts, USA). Zur Bestimmung der Fluoreszenz wurde eine Anregungswelle von 485 nm verwendet und die Emission bei 535 nm gemessen. Die Messergebnisse wurden an einen Computer weitergeleitet, der automatisch den Mittelwert der Doppelbestimmungen berechnete.

Anhand der auf diese Weise ermittelten Konzentrationswerte wurde automatisch das Verhältnis von Wasser zu DNA-Volumen der Ausgangslösung bestimmt. Die Verdünnung für ein Endvolumen von jeweils 500 μl erfolgte mittels Pipettierroboter.

3.3.3 Hochdurchsatzgenotypisierung

Aufgrund ökonomischer Aspekte wurden für die Auswertung der humangenetischen Analysen zunächst die DNA der Probanden von verschiedenen Plattformen genotypisiert und sechs Chargen zugeschrieben. Die Qualitätskontrolle und Imputation der Chargen 1 (Human610-Quadv1_B (Priebe et al. 2013), Human660W-Quad_v1_A (Priebe et al. 2013), Human610-Quadv1_B (Drago et al. 2014)), 2 (HumanHap 300 v1.0.0 (Need et al. 2009)) und 3 (Affymetrix 6.0 (Psychosis Endophenotypes International Consortium et al. 2014)) wurden im Rahmen der PGC2-Schizophrenie-Metaanalyse (Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium 2014) durchgeführt. Die Chargen 4 (HumanHap 300 v1.0.0 (Stefansson et al. 2008)), 5 (Illumina Human OmniExpress 12v1.0 (Lencz et al. 2014)) und 6 (Illumina Omni1-Quad (Galfalvy et al. 2015)) wurden unter weitestgehend gleichen Qualitätskontrollen imputiert. Anschließend wurden die verschiedenen Chips auf ein Referenzsample imputiert, um möglichst viele überlappende Marker zu gewinnen. Nach erfolgter Imputation wurden die Chargen kombiniert und alle Marker, die sich um mehr als 0,1 in ihrer Minorallelfrequenz von den anderen Chargen unterschieden, wurden von den weiteren Analysen ausgeschlossen.

Sogenannte best guess-Genotypen mit Wahrscheinlichkeiten $> 0,9$ und Fehlmuster $< 0,5$ wurden verwendet, um den Zusammenhang zwischen paranoidem Denken anhand der konstruierten MMPI-Subskala und vorliegenden Genotypen zu überprüfen.

3.4 Untersuchungsdesign

Das Design der hier präsentierten Studie entspricht einer Kandidatengen-basierten Fall-Kontroll-Studie.

Die psychiatrisch-genetische Forschung zur Schizophrenie fokussiert aktuell auf 108 voneinander unabhängigen Genloci aus 128 Genmarkern, die durch die *Schizophrenia Working Group of the PGC* (2014) identifiziert wurden. Diese dienten der vorliegenden Arbeit als genotypische Vergleichsgrundlage, jedoch wurden lediglich 126 der aufgeführten 128 genomweit signifikanten Marker eingebracht, da zwei von diesen im hier genutzten Datensatz nicht mit genügend hoher Qualität imputiert werden konnten.

Als phänotypisches Merkmal wurde „subklinische Paranoia“ operationalisiert.

Die Fallgruppe setzte sich aus Studienteilnehmern zusammen, die deutlich erhöhte Werte bei der Angabe von paranoiden Gedanken erreichten und somit als Merkmalsträger galten. Als Pendant dazu zeigten die Probanden der Kontrollgruppe keine erhöhten Werte bezüglich paranoider Ideation. Zur quantifizierten Erfassung paranoiden Denkens wurde die eigens dafür konstruierte MMPI-Subskala „Paranoides Denken“ (Tabelle 6) verwendet.

Von beiden Gruppen wurden DNA-Proben genommen und gemäß dem im Folgenden beschriebenen Verfahren auf deren Variation getestet.

3.5 Hypothesen

Die aus den theoretischen Vorüberlegungen abgeleitete Fragestellung lässt sich unter Berücksichtigung der vorgestellten Methoden in folgende Hypothesen überführen, die einer inferenzstatistischen Überprüfung zugänglich sind:

1.) Die von zahlreichen Studien postulierten Häufigkeiten paranoider Gedanken in der Allgemeinbevölkerung können anhand der konstruierten MMPI-Subskala in der beschriebenen Studienpopulation in vergleichbarer Höhe wiedergefunden werden.

2.) Ausgangspunkt der Arbeit ist die Annahme einer Hierarchie paranoider Gedanken, die bis zur Erkrankung der Schizophrenie reicht. In einem direkten Vergleich bezüglich einschlägig mit Schizophrenie assoziierten Genmarkern (126 genomweit signifikante SNPs und Indels, *Schizophrenia Working Group of the PGC* 2014) zwischen den genetischen Merkmalen von Personen mit hohem individuellen Ausmaß paranoiden Denkens und Personen ohne paranoide Denkweise, sollten dementsprechend signifikante Zusammenhänge zu finden sein.

3.6 Statistische Analysen

Die statistische Auswertung erfolgte zunächst mit der Software IBM *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS 20.0).

Vorweg wurde die MMPI-Subskala als neues, in der vorliegenden Studie erstmals in dieser Form verwendetes Instrumentarium mittels Verfahren der multivariaten Statistik bewertet (Itemanalyse, Interne Konsistenz, Prüfung der Konstruktvalidität über Produkt-Moment-Korrelation mit der als etabliert geltenden *GPTS*; Replikation der Faktorenstruktur über explorative Faktorenanalyse [Hauptkomponentenanalyse mit Quartimax-Rotation]).

Die Evaluation der Hypothese 1 erfolgte durch deskriptive Statistik und die Bestimmung relativer Häufigkeiten einzelner Itemwerte.

Sowohl die anfangs erfolgte soziodemographische Beschreibung des Gesamtstudienkollektivs, als auch die nachfolgende Gruppenbildung und -beschreibung erfolgt anhand deskriptiver Verteilungscharakteristik (M, SD, Range) unter Verwendung der χ^2 - bzw. t-Teststatistik.

Die Gruppenbildung erfolgte dabei mittels Trennung der Extremgruppen, wobei approximativ das untere und das obere Quartil der Verteilung des Summenscores der MMPI-Skala „paranoides Denken“ extrahiert wurde. Die Prüfung der Vergleichbarkeit beider Extremgruppen (Gr. ParN und Gr. ParH) erfolgte anschließend über χ^2 - und t-Tests.

Die genetische Assoziationsanalyse (Hypothese 2) erfolgte mit der Software PLINK 1.9 (Purcell & Chang 2015; Chang et al. 2015) unter Verwendung einer logistischen Regression, welche bezüglich den Kovariablen Alter, Geschlecht und Bildung korrigiert wurde. Es wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ festgelegt.

Nach der erfolgten Assoziationsanalyse wurde der Einfluss ggf. zu identifizierender genetischer Marker in den Extremgruppen wiederum auf die Verteilung der Skalenwerte aller einbezogener Individuen mittels Varianzanalyse unter Berücksichtigung der soziodemographischen Kovariaten Alter, Geschlecht und Bildung überprüft.

4 Ergebnisse

4.1 Ergebnisse zur Hypothese 1

Unter Hypothese 1 wurde angenommen, dass sich in der eingesetzten Allgemeinbevölkerungstichprobe vergleichbare Häufigkeiten paranoiden Denkens finden, wie in den Vorarbeiten von Freeman und Kollegen (Freeman et al. 2005b; Freeman 2006) berichtet wurde.

In Abbildung 3 wird zunächst die Häufigkeitsverteilung der Summenscores der extrahierten MMPI-Skala dargestellt:

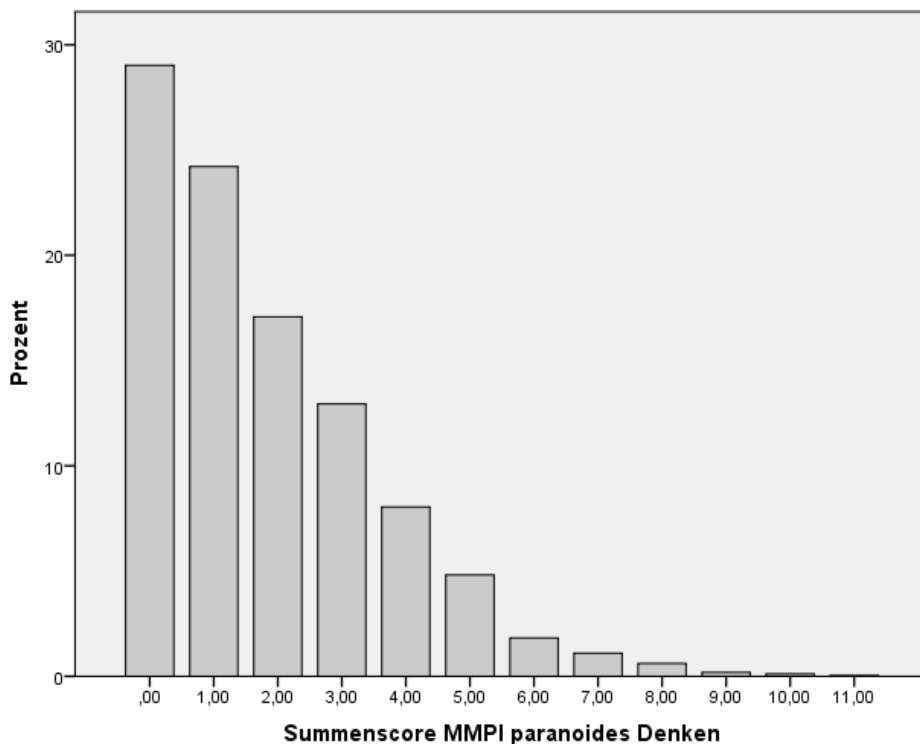


ABBILDUNG 3: RELATIVE HÄUFIGKEITSVERTEILUNG DES SUMMENSORES DER MMPI-SUBSKALA „PARANOIDES DENKEN“ IN DER GESAMTSTICHPROBE (N=2635)

Im Detail finden sich die in Tabelle 8 relativen Häufigkeiten der Zustimmung zu den Einzelitems der konstruierten Skala. Es finden sich Häufigkeiten von 37,8 % für vergleichsweise „leichte“ Items des Faktors „Soziale Bedenken“, wie „Ich glaube bestimmt, dass man über mich spricht“ [Item 259], bis hin zu Zustimmungshäufigkeiten von 0,9 % bis 1,7 % für die Items „Ich glaube, man spioniert mir nach“ [Item 144] und „Ich glaube, man hat sich gegen mich verschworen“ [Item 138] auf dem Faktor „Bedrohungserleben“.

TABELLE 8: RELATIVE HÄUFIGKEITEN DER ZUSTIMMUNG ZU DEN ITEMS DER MMPI-SUBSKALA „PARANOIDES DENKEN“ IN DER GESAMTSTICHPROBE (N=2635)

MMPI - Item - Nr.	Faktor	Iteminhalt	Rel. Häufig- keit „ja“ [%] (n=2635)
259	Soziale Bedenken	Ich glaube bestimmt, dass man über mich spricht.	37,8
315		Ich neige dazu, vor Leuten auf der Hut zu sein, die mir zu freundlich erscheinen.	31,2
241		Es ist sicherer, niemandem zu trauen.	24,6
251		Ich habe oft das Gefühl gehabt, dass Fremde mich kritisch betrachten.	21,6
124		Ich frage mich häufig, welche versteckten Gründe jemand dafür haben könnte, etwas Gutes für mich zu tun.	16,8
424		Es stört mich, dass mich Leute in der Öffentlichkeit (z.B. auf der Straße, in Geschäften usw.) beobachten.	13,5
99	Bedrohungserleben	Jemand ist mir feindlich gesinnt.	13,9
314		Ich habe keine Feinde, die mir wirklich schaden wollen (umgekehrt formuliert).	8,3
42		Wenn man nicht so gegen mich eingestellt gewesen wäre, wäre ich viel erfolgreicher geworden.	6,4
549		Bei allem, was ich in der letzten Zeit tue, habe ich das Gefühl, als ob ich geprüft würde.	3,7
333		Man sagt beleidigende und gemeine Dinge über mich.	2,5
138		Ich glaube, man hat sich gegen mich verschworen.	1,7
144		Ich glaube, man spioniert mir nach.	0,9

4.1.1 Gruppenbildung und -vergleich

Die unter 3.1.1 charakterisierte Gesamtstichprobe (n = 2635) wurde zur Prüfung der Hypothesen in zwei Gruppen unterteilt, die jeweils Personen mit hohem vs. niedrigem Ausmaß paranoidem Denkens repräsentieren sollten.

Unter Zuhilfenahme der MMPI-Subskala (Tabelle 6) konnte die Gruppenbildung gemäß des Summenscores der konstruierten Skala vorgenommen werden (Abbildung 3 und Tabelle 9).

Die Gruppenbildung erfolgte mittels Trennung der Extremgruppen, wobei approximativ das untere und das obere Quartil der Verteilung des Summenscores der MMPI-Skala „Paranoides Denken“ verglichen werden sollte.

Aufgrund der dargestellten Verteilung setzte sich die Gruppe der Probanden mit niedrigen Werten (Gr. ParN) aus Probanden zusammen, deren Summenscore 0 betrug. Diese n=765 Personen repräsentieren 28,4 % der Gesamtstichprobe.

Die Zugehörigkeit zur Gruppe der Personen mit erhöhten Werten paranoidem Denkens (Gr. ParH) wurde entsprechend der Verteilung für Individuen mit Summenscores > 2 bestimmt. Diese Gruppe umfasste insgesamt n=782 Probanden (29,0 % der Gesamtstichprobe).

TABELLE 9: GRUPPENEINTEILUNG GEMÄSS SUMMENSORE DER HÄUFIGKEIT PARANOIDEN DENKENS

Summenscore	Häufigkeit (n)	Prozent
0,00	765	28,4
1,00	638	23,6
2,00	450	16,7
3,00	341	12,6
4,00	212	7,9
5,00	127	4,7
6,00	48	1,8
7,00	29	1,1
8,00	16	0,6
9,00	5	0,2
10,00	3	0,1
11,0	1	0,0
GESAMT	2635	97,7

Aufgrund teilweise fehlender Genotypisierungsdaten reduzierte sich die für die humangenetische Analyse verfügbare Stichproben auf letztlich 1174 Probanden ($n_{\text{Gr.ParN}}=558$, $n_{\text{Gr.ParH}}=616$).

In Gr. ParN befanden sich $n=329$ Frauen (59,0 %) und $n=229$ Männer (41,0 %), in Gr. ParH $n=281$ Frauen (45,6 %) und $n=335$ Männer (54,4 %). Mit dieser Zellbesetzung unterscheiden sich beide Gruppen in ihrer Geschlechtsverteilung signifikant ($\chi^2[\text{df}=1]=20,89$; $p < 0,001$).

Der Altersdurchschnitt in Gr. ParN betrug im Mittel 47,50 Jahre (SD = 15,7), in Gruppe ParH lag das Altersmittel bei 53,83 Jahren (SD = 15,32). Damit unterscheiden sich beide Gruppen im Alter signifikant ($T[\text{df}=1172]=-6,99$; $p < 0,001$).

Bei jedem Studienteilnehmer wurde der Grad der Schulbildung mit dem höchsten erreichten Schulabschluss erfragt und eine graduelle Einteilung in niedrig (maximal Hauptschule), mittel (maximal Realschule) und hoch (Abitur) vorgenommen. In Tabelle 10 findet sich die Häufigkeitsverteilung der Bildungsabschlüsse in den Vergleichsgruppen.

TABELLE 10: VERTEILUNG DES BILDUNGSGRADES IN DEN UNTERSUCHUNGSGRUPPEN

Schulbildung	Gruppe ParN n (%)	Gruppe ParH n (%)	Gesamt n (%)
niedrig	81 (14,5)	212 (34,4)	293 (25,0)
mittel	168 (30,1)	208 (33,8)	376 (32,0)
hoch	309 (55,4)	196 (31,8)	505 (43,0%)

Es wird ersichtlich, dass sich beide Gruppen auch bezüglich des Bildungsniveaus signifikant unterscheiden ($\chi^2[\text{df}=2]=85,45; p < 0,001$).

Dabei zeigte sich in Gr. ParH ein vergleichsweise niedrigerer Schulabschluss. Die Repräsentation der Studienteilnehmer der Gr. ParH im niedrigsten Bildungsgrad war mit 34,4 % höher als die der Gr. ParN (14,5 %), während die Häufigkeit hoher Abschlüsse in Gr. ParN mit 55,4 % höher ausfiel als in Gr. ParH (31,8 %).

Aufgrund der Unterschiede zwischen den Gruppen in Alter, Geschlecht und Bildung werden diese Variablen in den folgenden Analysen als Kovariaten berücksichtigt.

4.2 Ergebnisse zur Hypothese 2

In einer direkten Gegenüberstellung zwischen Fall- und Kontrollgruppe bezüglich der bekannten 126 Genvariationen, die signifikant mit Schizophrenie assoziiert sind, werden gemäß Hypothese 2 signifikante Zusammenhänge zwischen den bekannten DNA-Abschnitten und dem Merkmal „subklinische Paranoia“ erwartet.

In Tabelle 11 werden die berechneten Zusammenhänge (Allelfrequenz in der Studienpopulation; Odds Ratio) sowie die Allelfrequenz der Referenzstudie des PGC (Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium 2014) aufgelistet.

Als Resultat der vorliegenden Arbeit können für die folgenden sechs Marker signifikante Assoziationen ($p \leq 0,05$) zwischen Genotyp und phänotypischem Merkmal dargestellt werden:

- rs4523957 (Gen SRR)
- chr6_84280274_D (Gen SNAP91)
- rs75575209 (Gen VRK2)
- rs2909457 (DPP4)
- chr5_140143664_I (Pseudogen LOC100421074)
- rs6002655 (Gen TCF20)

TABELLE 11: ASSOZIATION ZWISCHEN DEN 126 GENOMWEIT SIGNIFIKANTEN MARKER DER PGC-STUDIE UND DER VORLIEGENDEN STUDIENPOPULATION ("PARAGROUP")

Gene	Chr	SNP	BP	PARAGROUP			PGC - associated gene loci for schizophrenia			OR	SE	P
				A1	A2	FRQ	A1	A2	FRQ			
SRR	17	rs4523957	2208899	T	G	0,6118	T	G	0,642	1,3072	0,0923	0,003709
SNAP91	6	chr6_84280274_D	84280274	I2	D	0,5284	I2	D	0,524	0,7912	0,0898	0,009145
VRK2	2	rs75575209	58138192	A	T	0,9163	A	T	0,904	1,4718	0,1628	0,01763
DPP4	2	rs2909457	162845855	A	G	0,5871	A	G	0,568	0,8102	0,0893	0,01851
LOC100421074 (Pseudo)	5	chr5_140143664_I	140143664	I12	D	0,485	I12	D	0,475	0,8161	0,0879	0,02071
TCF20	22	rs6002655	42603814	T	C	0,4082	T	C	0,456	0,829	0,0904	0,0381
LOC100131953 (Pseudo)	2	rs11682175	57987593	T	C	0,5433	T	C	0,52	1,1805	0,0887	0,06152
ETF1	5	rs3849046	137851192	T	C	0,5523	T	C	0,542	0,8741	0,0849	0,1131
LOC100129100 (Pseudo)	8	rs7819570	89588626	T	G	0,2073	T	G	0,187	0,8415	0,1098	0,1162
LOC100130704 (Pseudo)	7	rs7801375	131567263	A	G	0,1656	A	G	0,146	1,1963	0,1177	0,128
C12orf42	12	rs10860964	103596455	T	C	0,6025	T	C	0,65	1,1442	0,0892	0,1312
MIR137HG	1	rs1702294	98501984	T	C	0,217	T	C	0,175	0,8502	0,1085	0,1349
GRAMD1B	11	rs77502336	123394636	C	G	0,3214	C	G	0,337	1,1491	0,0948	0,1428
STAG1	3	rs7432375	136288405	A	G	0,4182	A	G	0,421	1,1401	0,0901	0,1458
TCF4	18	rs78322266	53063676	T	G	0,0298	T	G	0,0345	0,6842	0,2618	0,1471
FLJ45743	18	rs715170	53795514	T	C	0,2672	T	C	0,261	0,8661	0,1013	0,1559
MAU2	19	rs2905426	19478022	T	G	0,6511	T	G	0,611	0,878	0,0933	0,1632
IMMP2L	7	rs13240464	110898915	T	C	0,6601	T	C	0,667	0,8802	0,0922	0,1664
GRM3	7	rs12704290	86427626	A	G	0,1256	A	G	0,111	1,2048	0,1363	0,1716
CHRNA3	15	rs8042374	78908032	A	G	0,7658	A	G	0,75	1,1425	0,1019	0,191
GRIN2A	16	rs9922678	9946319	A	G	0,2953	A	G	0,299	1,1294	0,096	0,205
CNKSR2	X	rs1378559	21380266	T	C	0,8309	T	C	0,848	1,1302	0,0972	0,2082

ZSWIM6	5	rs4391122	60598543	A	G	0,5265	A	G	0,505	0,8966	0,0878	0,2137
KDM3B	5	rs10043984	137712121	T	C	0,2598	T	C	0,266	0,8841	0,0993	0,2147
NLGN4X	X	rs12845396	6029533	A	T	0,7876	A	T	0,739	1,1156	0,0896	0,2223
CSMD1	8	rs10503253	4180844	A	C	0,21	A	C	0,223	1,1382	0,107	0,2262
NUDT15P1	8	rs6984242	60700469	A	G	0,5729	A	G	0,586	1,1119	0,0882	0,2289
TSNARE1	8	rs4129585	143312933	A	C	0,44	A	C	0,447	1,1102	0,0885	0,2377
TCF4	18	rs9636107	53200117	A	G	0,5146	A	G	0,49	0,9028	0,087	0,2398
CUL3	2	rs11685299	225391296	A	C	0,3328	A	C	0,313	1,1156	0,0932	0,2406
KCTD13	16	rs12691307	29939877	A	G	0,5202	A	G	0,524	0,898	0,0917	0,208
ERCC4	16	rs7405404	13749859	T	C	0,2379	T	C	0,238	1,1248	0,1007	0,2428
PAK6	15	rs56205728	40567237	A	G	0,2972	A	G	0,291	0,893	0,1025	0,2699
LOC100132280	8	rs36068923	111485761	A	G	0,8087	A	G	0,787	1,1278	0,1112	0,2795
(Pseudo)												
FURIN	15	rs4702	91426560	A	G	0,5785	A	G	0,547	0,904	0,0937	0,2812
SRPK2	7	rs6466055	104929064	A	C	0,3336	A	C	0,35	0,9068	0,0925	0,2902
BCL11B	14	rs2693698	99719219	A	G	0,4469	A	G	0,412	0,9085	0,0919	0,2964
NA	1	rs1498232	30433951	T	C	0,313	T	C	0,311	1,1018	0,0949	0,3071
C11orf87	11	rs12421382	109378071	T	C	0,3155	T	C	0,318	0,9085	0,0942	0,3085
SDCCAG8	1	rs10803138	243555219	A	G	0,2653	A	G	0,232	1,1012	0,0975	0,3228
CNTN4	3	rs17194490	2547786	T	G	0,176	T	G	0,169	1,1189	0,116	0,3332
CLCN3	4	rs10520163	170626552	T	C	0,5247	T	C	0,493	0,9208	0,0861	0,3375
MAD1L1	7	chr7_2025096_I	2025096	D	I3	0,4097	D	I3	0,405	0,9176	0,0905	0,3422
TRNAC32	5	rs111294930	152177121	A	G	0,7438	A	G	0,788	0,9008	0,1103	0,3435
(Pseudo)												
IGSF9B	11	rs75059851	133822569	A	G	0,7813	A	G	0,812	1,1048	0,1058	0,3463
CACNA1I	22	chr22_39987017_D	39987017	I2	D	0,6281	I2	D	0,591	1,0895	0,0924	0,354
C10orf32	10	rs11191419	104612335	A	T	0,3572	A	T	0,337	0,9145	0,0973	0,3584
C11orf31	11	rs9420	57510294	A	G	0,3056	A	G	0,327	1,0909	0,0951	0,3599
PP1P (Pseudo)	3	rs4330281	17859366	T	C	0,5411	T	C	0,479	0,9237	0,0881	0,3673
AKT3	1	rs14403	243663893	T	C	0,2228	T	C	0,207	1,0984	0,1045	0,3691
NA	5	rs16867576	88746331	A	G	0,8694	A	G	0,889	0,8865	0,1356	0,3743

GID4	17	rs8082590	17958402	A	G	0,6409	A	G	0,611	0,9201	0,0948	0,3793
ZNF536	19	rs2053079	30987423	A	G	0,7899	A	G	0,755	1,097	0,1081	0,3921
LOC100132501	18	rs72934570	53533189	T	C	0,0746	T	C	0,0701	1,0795	0,1682	0,3931
LOC100507431	11	rs10791097	130718630	T	G	0,4493	T	G	0,479	0,8662	0,0896	0,3931
RERE	1	chr1_8424984_D	8424984	I2	D	0,3037	I2	D	0,319	1,0847	0,0959	0,3964
CNOT1	16	rs12325245	58681393	A	T	0,8594	A	T	0,849	1,1146	0,1285	0,3986
LOC727713	2	chr2_146436222_I	146436222	I2	D	0,1576	I2	D	0,176	0,9034	0,1236	0,4108
(Pseudo)												
CACNB2	10	rs7893279	18745105	T	G	0,8988	T	G	0,899	0,8878	0,1447	0,4111
MPHOSPH9	12	rs2851447	123665113	C	G	0,7448	C	G	0,723	1,0837	0,1	0,4216
GPM6A	4	rs1106568	176861301	A	G	0,7508	A	G	0,747	1,0825	0,0992	0,4238
HCN1	5	rs1501357	45364875	T	C	0,8161	T	C	0,794	1,0923	0,1113	0,4276
CACNA1C	12	rs2239063	2511831	A	C	0,7276	A	C	0,729	1,0805	0,0987	0,4327
AKT3	1	chr1_243881945_I	243881945	I2	D	0,6438	I2	D	0,638	1,078	0,0965	0,4364
C2orf47	2	chr2_200825237_I	200825237	I2	D	0,7636	I2	D	0,741	0,9184	0,1119	0,4467
PCGEM1	2	rs59979824	193848340	A	C	0,3347	A	C	0,322	1,0768	0,0981	0,4508
C3orf49	3	rs832187	63833050	T	C	0,6172	T	C	0,607	1,0652	0,0886	0,4763
NT5C2	10	chr10_104957618_I	104957618	I2	D	0,0789	I2	D	0,0654	1,1391	0,1835	0,4776
ITIH4	3	rs2535627	52845105	T	C	0,5031	T	C	0,545	1,0634	0,087	0,4797
RPL32P10	3	chr3_180594593_I	180594593	I2	D	0,2078	I2	D	0,196	1,0821	0,1137	0,4877
(Pseudo)												
LOC441907	1	rs140505938	150031490	T	C	0,175	T	C	0,151	1,0817	0,1158	0,4975
(Pseudo)												
GULOP (Pseudo)	8	rs73229090	27442127	A	C	0,1179	A	C	0,107	1,0995	0,1415	0,5029
DGKZ	11	chr11_46350213_D	46350213	I2	D	0,8605	I2	D	0,835	1,0874	0,1315	0,524
PPARGC1A	4	rs215411	23423603	A	T	0,331	A	T	0,331	0,944	0,0918	0,5301
FUT9	6	rs117074560	96459651	T	C	0,0514	T	C	0,0418	1,1374	0,2071	0,5342
PPP1R16B	20	rs6065094	37453194	A	G	0,34	A	G	0,307	1,0595	0,0935	0,5363
LOC100419782	7	rs211829	110048893	T	C	0,6333	T	C	0,641	1,0587	0,0924	0,5371
(Pseudo)												

NRGN	11	rs55661361	124613957	A	G	0,3259	A	G	0,319	1,0594	0,0935	0,5373
RIMS1	6	rs1339227	73155701	T	C	0,3505	T	C	0,347	0,9467	0,0916	0,5502
FAM5B	1	rs6670165	177280121	T	C	0,1803	T	C	0,196	1,0673	0,1126	0,5626
KRT8P21 (Pseudo)	1	rs12129573	73768366	A	C	0,3863	A	C	0,377	1,0507	0,0902	0,5831
CENPM	22	rs1023500	42340844	T	C	0,8108	T	C	0,817	0,9412	0,1109	0,5849
SATB2	2	rs6704641	200164252	A	G	0,8145	A	G	0,819	0,9433	0,1104	0,5968
ADAMTSL3	15	rs950169	84706461	T	C	0,3066	T	C	0,247	1,0502	0,0935	0,6002
DGKI	7	rs3735025	137074844	T	C	0,6605	T	C	0,657	1,0489	0,0912	0,6011
PRKD1	14	rs2068012	30190316	T	C	0,765	T	C	0,76	1,0576	0,1083	0,6051
ZNF804A	2	rs11693094	485601420	T	C	0,4634	T	C	0,44	0,9584	0,0871	0,6254
GRIA1	5	rs2973155	152608619	T	C	0,3671	T	C	0,353	1,0445	0,091	0,6324
LOC256021	12	rs4240748	92246786	C	G	0,382	C	G	0,358	0,9611	0,0914	0,6644
GRIA1	5	rs12522290	152797656	C	G	0,8458	C	G	0,84	0,9508	0,1244	0,6853
PTGIS	20	rs7267348	48131036	T	C	0,7463	T	C	0,741	0,9611	0,1025	0,6989
APOPT1	14	rs12887734	104046834	T	G	0,2856	T	G	0,299	1,0379	0,0965	0,7001
RPS2P34 (Pseudo)	9	rs11139497	84739941	A	T	0,3132	A	T	0,346	0,9642	0,0949	0,7007
CACNA1	12	rs2007044	2344960	A	G	0,6355	A	G	0,602	0,9665	0,0904	0,7061
CHRNA5	15	rs190065944	78859610	A	G	0,2815	A	G	0,274	1,0447	0,1162	0,7063
RPLL7AP25 (Pseudo)	3	rs9841616	181167585	A	T	0,1778	A	T	0,158	0,9633	0,1155	0,7461
SLC39A8	4	rs35518360	103146890	A	T	0,9279	A	T	0,909	0,9498	0,1713	0,7638
TRNAC32P (Pseudo)	5	rs79212538	151993104	T	G	0,0419	T	G	0,0512	0,9381	0,2237	0,7752
TLE3	15	rs12148337	70589272	T	C	0,4493	T	C	0,478	1,0247	0,0858	0,776
PRRG2	19	rs56873913	50091199	T	G	0,752	T	G	0,775	0,9732	0,1028	0,7917
DFNA5	7	chr7_24747494_D	24747494	D	IB	0,0978	D	IB	0,104	0,9649	0,1478	0,8092
DPYD	1	rs76869799	97834525	C	G	0,9606	C	G	0,959	0,9422	0,2509	0,8124
TRIM8	10	rs7907645	104423800	T	G	0,9012	T	G	0,9	0,9607	0,1712	0,8148
ATP2A2	12	rs4766428	110723245	T	C	0,4515	T	C	0,481	0,979	0,0906	0,815

NFATC3	16	rs8044995	68189340	A	G	0,174	A	G	0,173	1,0207	0,1147	0,8584
GALNT10	5	rs11740474	153680747	A	T	0,59	A	T	0,601	1,0161	0,0899	0,8593
LOC646927 (Pseudo)	22	rs9607782	41587556	A	T	0,2147	A	T	0,25	1,0152	0,1088	0,8898
NAB2	12	rs324017	57487814	A	C	0,3001	A	C	0,293	0,9871	0,0947	0,8908
TMTC1	12	rs679087	29917264	A	C	0,3381	A	C	0,324	0,9874	0,0959	0,895
CNNM2	10	rs55833108	104741583	T	G	0,1894	T	G	0,208	1,0139	0,1149	0,9042
CCDC68	18	chr18_52749216_D	52749216	I2	D	0,5793	I2	D	0,589	0,9908	0,0897	0,9178
CYP26B1	2	rs3768644	72361505	A	G	0,0917	A	G	0,0967	1,0147	0,1495	0,9225
GIGYF2	2	rs6704768	233592501	A	G	0,5521	A	G	0,54	1,0079	0,0882	0,9289
RGS6	14	rs2332700	72417326	C	G	0,2565	C	G	0,262	0,9913	0,0993	0,9302
DRD2	11	rs2514218	113392994	T	C	0,354	T	C	0,31	1,0069	0,0922	0,9404
MIR29B2	1	rs7523273	207977083	A	G	0,6692	A	G	0,695	1,007	0,0947	0,9413
PJA1	X	rs5937157	68377126	T	G	0,7535	T	G	0,738	0,9947	0,0884	0,9522
TRNAR24	6	rs115329265	28712247	A	G	0,8487	A	G	0,864	0,9944	0,1268	0,9646
EPC2	2	chr2_149429178_D	149429178	I2	D	0,9495	I2	D	0,955	0,9945	0,2053	0,9784
TRANK1	3	rs75968099	36858583	T	C	0,3598	T	C	0,346	1,0024	0,0911	0,979
LUZP2	11	rs11027857	24403620	A	G	0,5081	A	G	0,515	1,0021	0,0865	0,9807
SHMT2	12	rs12826178	57622371	T	G	0,072	T	G	0,0627	0,9956	0,1927	0,9818
SF3B1	2	rs6434928	198304577	A	G	0,6605	A	G	0,635	0,9983	0,0911	0,9852
LOC100506530	15	rs12903146	61854663	A	G	0,5607	A	G	0,544	0,9987	0,0855	0,9876
PTPRF	1	rs11210892	44100084	A	G	0,6919	A	G	0,659	1,0011	0,0942	0,991
MAN2A1	5	rs4388249	109036066	T	C	0,1682	T	C	0,212	0,9995	0,1174	0,9968

Eine Übertragung der als signifikant ermittelten Zusammenhänge zwischen Genotyp und Gruppierung der Ausprägung paranoidem Denkens (dichotom hoch vs. niedrig) auf die stetigen Skalenwerte der MMPI-Paranoia-Subskala und ihre faktorenanalytisch extrahierten Subskalen in der Gesamtstichprobe (n=2635) erbrachte die im Folgenden dargestellten Befunde.

Unter statistischer Kontrolle von Alter, Geschlecht und Bildung fanden sich für den SNP rs4523957 (Gen SRR) signifikante Effekte für die MMPI-Paranoia-Gesamtskala und die Subskala „Soziale Bedenken“ (siehe Tabelle 12):

TABELLE 12: VERTEILUNG DER MMPI-SKALENWERTE AUF DIE GENOTYPEN DES SNPS RS4523957

Genotyp	Gesamtskala	Soziale Bedenken	Bedrohungserleben
	M±SD	M±SD	M±SD
TT	2,35±2,20	1,91±1,79	0,48±0,86
TG	2,13±2,36	1,67±1,86	0,49±0,92
GG	1,71±2,02	1,37±1,64	0,35±0,70
F[df=2]; p	F=4,127; p=0,016	F=5,018; p=0,007	F=1,589; p=0,205

Für den Indel chr6_84280274_D (Gen SNAP91) fanden sich ebenfalls signifikante Effekte für die MMPI-Paranoia-Gesamtskala und die Subskala „Soziale Bedenken“ (siehe Tabelle 13):

TABELLE 13: VERTEILUNG DER MMPI-SKALENWERTE AUF DIE GENOTYPEN DES INDELS CHR6_84280274_D

Genotyp	Gesamtskala	Soziale Bedenken	Bedrohungserleben
	M±SD	M±SD	M±SD
GCGC	1,96±2,25	1,55±1,79	0,46±0,86
GC	2,08±2,23	1,66±1,79	0,45±0,86
GG	2,38±2,28	1,93±1,81	0,47±0,87
F[df=2]; p	F=3,397; p=0,034	F=4,372; p=0,013	F=0,158; p=0,854

Für den SNP rs75575209 (Gen VRK2) ließen sich auf der Ebene der Gesamtskala bzw. der Subskalen kein signifikanter Effekte darstellen (siehe Tabelle 14):

TABELLE 14: VERTEILUNG DER MMPI-SKALENWERTE AUF DIE GENOTYPEN DES SNPS RS75575209

Genotyp	Gesamtskala	Soziale Bedenken	Bedrohungserleben
	M±SD	M±SD	M±SD
AA	2,20±2,28	1,74±1,80	0,49±0,90
AT	1,95±2,30	1,55±1,82	0,41±0,89
TT	1,78±2,28	1,56±2,01	0,33±0,50
F[df=2]; p	F=1,258; p=0,285	F=1,018; p=0,362	F=0,837; p=0,433

Für den SNP rs2909457 (Gen DPP4) fand sich lediglich für die Subskala „Soziale Bedenken“ ein tendenzieller Effekt (siehe Tabelle 15):

TABELLE 15: VERTEILUNG DER MMPI-SKALENWERTE AUF DIE GENOTYPEN DES SNPS RS2909457

Genotyp	Gesamtskala	Soziale Bedenken	Bedrohungserleben
	M±SD	M±SD	M±SD
AA	2,01±2,36	1,55±1,79	0,49±0,99
AG	2,23±2,25	1,78±1,81	0,50±0,87
GG	2,29±2,23	1,87±1,84	0,43±0,74
F[df=2]; p	F=1,286; p=0,278	F=2,528; p=0,080	F=0,326; p=0,722

Für den Indel chr5_140143664_I (LOC100421074) konnte weder für die MMPI-Paranoia-Gesamtskala noch für die beiden Subskalen ein signifikanter Effekt gezeigt werden (siehe Tabelle 16):

TABELLE 16: VERTEILUNG DER MMPI-SKALENWERTE AUF DIE GENOTYPEN DES INDELS CHR5_140143664_I

Genotyp	Gesamtskala	Soziale Bedenken	Bedrohungserleben
	M±SD	M±SD	M±SD
CC	2,38±2,23	1,91±1,79	0,51±0,89
CATTGAAAGAAA	2,10±2,26	1,66±1,81	0,47±0,87
2x CATTGAAAGAAA	2,01±2,33	1,58±1,81	0,45±0,91
F[df=2]; p	F=1,484; p=0,227	F=1,933; p=0,145	F=0,098; p=0,907

Für den SNP rs6002655 (Gen TCF20) fanden sich signifikante Effekte für die Gesamtskala und die Subskala „Bedrohungserleben“ (siehe Tabelle 17):

TABELLE 17: VERTEILUNG DER MMPI-SKALENWERTE AUF DIE GENOTYPEN DES SNPS RS6002655

Genotyp	Gesamtskala	Soziale Bedenken	Bedrohungserleben
	M±SD	M±SD	M±SD
CC	2,19±2,20	1,75±1,76	0,46±0,87
CT	2,26±2,38	1,77±1,86	0,53±0,94
TT	1,79±2,10	1,50±1,80	0,30±0,62
F[df=2]; p	F=3,444; p=0,032	F=2,213; p=0,110	F=4,213; p=0,015

5 Diskussion

Das Ziel der vorliegenden Studie lag in der Prüfung einer möglichen gemeinsamen genetischen Grundlage von paranoidem Denken und Schizophrenie im Sinne eines Kontinuummodells. Im folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse der Arbeit zusammengetragen und mit Bezug auf die Erkenntnisse der aktuellen Wissenschaft in einen weiteren Kontext gestellt.

Zunächst erfolgt jedoch eine kritische Bewertung der Studienmethodik.

5.1 Methodenkritik

5.1.1 Studiendesign: Kandidatengenstudie

Eine hypothesengeleitete Assoziationsstudie stellt eine valide Strategie dar, um die genetischen Strukturen komplexer Persönlichkeitseigenschaften und psychischer Erkrankungen analysieren zu können. Jedoch unterliegt die gegenwärtige Studie folgenden Limitationen:

Aufgrund sog. populationsgenetischer Artefakte kann die Wahrscheinlichkeit für falsch positive Resultate in der vorliegenden nicht-verwandten Studienpopulation erhöht sein (Schulze et al. 2012). So können die identifizierten Unterschiede der genetischen Struktur zwischen *Gr. ParH* und *Gr. ParN* auch zufällig bedingt sein. Eine Differenzierung zwischen solchen, durch den Zufall bedingten Unterschiede der genomischen Struktur (von denen die Markerverteilung abhängt) und funktionell bedeutsamen Unterschieden ist statistisch nicht möglich. Dies bedeutet, dass scheinbar signifikante Korrelationen irrtümlicherweise als merkmalsrelevant bewertet werden könnten (Lux 2012). Um diesen Bias zu reduzieren, wurden in der statistischen Auswertung gruppenspezifische Unterschiede bezüglich bestimmter Einflussfaktoren (Alter, Geschlecht und Bildung) berücksichtigt.

Desweiteren werden in dieser Studie lediglich Genvarianten untersucht, die bereits in der vorhergehenden GWAS einen signifikanten Zusammenhang zum schizophrenen Formenkreis aufwiesen. Im Allgemeinen überschätzen jedoch solche Assoziationsstudien die Effektgrößen der untersuchten Variationen oder es werden gar seltene genetische Variationen mit starken Effekten nicht erfasst und bleiben somit unentdeckt (Hattersley & McCarthy 2005; Collins et al. 2012). Eine eindeutige Evidenz diesbezüglich erreicht man ausschließlich durch Replikationsstudien.

Zu bedenken bleibt zudem, dass Kandidatengenstudien lediglich mögliche Assoziationen eines phänotypischen Merkmals mit den lokalisierten Markern erfassen. Es lässt sich also aus den Ergebnissen dieser Studie nicht direkt ableiten, in welchem kausal biologischen Zusammen-

hang die genetischen Variationen mit dem Phänotyp stehen. Hierzu bedarf es weiterer molekularbiologischer und biochemischer Untersuchungen (Kendler 2005).

5.1.2 Humangenetische Analysen

Das in der vorliegenden Arbeit beschriebene statistische Vorgehen zur Identifizierung möglicher Assoziationen von Kandidatengen gilt in der modernen psychiatrisch-genetischen Forschung als Goldstandard. Obgleich die Gensequenzierung der Marker und die statistischen Berechnungen gewissenhaft durchgeführt wurden, konnten dabei auftretende Fehler nicht sicher verhindert werden. Hattersley und McCarthy (2005) geben an, dass im Rahmen einer Genotypisierung eine Fehlerrate von 1 - 3 % auch unter idealen Studienbedingungen üblich ist. Berücksichtigen muss man zudem, dass es sich gegenwärtig lediglich um imputierte Genotyp-Informationen handelt.

Ein weiteres fundamentales Problem der genetischen Statistik ist das sog. multiple Testen, welches die Wahrscheinlichkeit für Typ I-Fehler erhöht (Sullivan 2007). Diesem Umstand wurde in der Diskussion zu *2.2 Methodische Vorüberlegungen* Rechnung getragen. Da die vorliegende Arbeit die Suche nach *spezifischen* genetischen Unterschieden zwischen den Gruppen mit niedrigem vs. hohem paranoiden Denken fokusierte und keine globale Unterschiedshypothese prüfte, erfolgte keine Adjustierung des kumulierten α -Niveaus. Im Sinne konservativer Ergebnisinterpretation wurden die Befunde nicht auf p-Werte reduziert, die erhaltenen Parameter dienten vorrangig zur Bewertung von Risikokonstellationen und tendenziellen Merkmalszusammenhängen.

Letztlich stellt sich auch die Frage, ob in der gegenwärtigen Kandidatengenstudie nicht möglicherweise andere potenziell wichtige Gene übersehen worden sind. Schließlich flossen in die Bewertung nur die „besten“ Ergebnisse ein und zwar nur diejenigen, die das willkürlich festgelegte Signifikanzniveau von $\alpha \leq 0,05$ erreichten. Dabei könnten andere Gene mit sehr kleinen Effekten auf die phänotypische Varianz, die eben nicht $\alpha \leq 0,05$ erreichten, aber dennoch relevant sind, übersehen worden sein.

5.1.3 Stichprobe

Die vorliegende Stichprobe wurde in einem mehrstufigen Verfahren um Personen bereinigt, die neuropsychiatrische Auffälligkeiten zeigten. Aufgrund der gesellschaftlichen Stigmatisierung psychiatrischer Erkrankungen darf aber davon ausgegangen werden, dass nicht alle Pro-

banden derartige Krankheiten bei der Rekrutierung angeben. Inwieweit dies in der vorliegenden Arbeit der Fall ist, kann nicht sicher nachvollzogen werden.

In der deskriptiven Stichprobenbetrachtung fällt auf, dass trotz repräsentativer Auswahl der Studienteilnehmer in der Gesamtstichprobe, die letztlich analysierten Probanden über eine vergleichsweise hohe Bildung verfügten (43% mit Fachhochschul- oder Hochschulreife). Angaben des Statistischen Bundesamtes bezeichnen diesen Anteil mit 29% (Statistisches Bundesamt Deutschland 2014b).

Eine weitere Fehlerquelle stellen generell die populationsgenetischen Stratifikationseffekte dar: Verschiedene Ethnien unterscheiden sich in ihren Allel- und Genotypfrequenzen. Daher ist es sinnvoll, Assoziationsstudien an einem möglichst homogenen Studienkollektiv durchzuführen (Hattersley & McCarthy 2005). Die vorliegende Stichprobe wurde im Großraum München rekrutiert. Alle Probanden gaben eine deutsche Herkunft ihrer Familien an. Zu beachten bleibt jedoch, dass die Ergebnisse der Studie nicht ohne weitere Prüfung auf andere ethnische Gruppen projiziert werden können.

Entscheidend für die Qualität einer Assoziationsstudie ist außerdem die Stichprobengröße. Um erwartungsgemäß kleine Effektgrößen reliabel nachweisen zu können, sind große Stichprobenumfänge erforderlich. Power-Kalkulationen (GPower, Faul 2013; Faul et al. 2007; Faul et al. 2009) zeigen, dass mit der reduzierten Stichprobe der vorliegenden Arbeit von $n = 1174$ (Extremgruppenvergleiche) bei 108 voneinander unabhängigen Einzelvergleichen eine nahezu perfekte Power ($1-\beta > 0,999$) erreicht wird.

5.1.4 Instrumentarium: MMPI-2

Kennzeichnend für die Güte einer Kandidatengenstudie ist auch die exakte Phänotypisierung der Probanden. Um dieser möglichst gerecht zu werden, wurde eine eigens dafür konzipierte MMPI-Subskala „Paranoides Denken“ erstellt, welche gewissenhaft hinsichtlich Reliabilität und Validität überprüft wurde (vgl. Kropidlowski 2015).

Als kritischer Aspekt muss allerdings aufgeführt werden, dass es sich bei dem zugrunde liegenden MMPI um ein Selbstbeurteilungsinstrument handelt. Beim Einsatz solcher Verfahren können mehr positiv bestätigte Items erfasst werden als durch Interviewdaten (Kelleher et al. 2011), sowie im Vergleich zur Prävalenz klinischer Psychosen zu erwarten wären (Brugha et al. 2005; Lincoln et al. 2009). Ein weiterer Nachteil dieses Messverfahrens liegt in der Unsicherheit, ob die Befragten die verwendeten Items in dem Sinne verstehen, der von den Testautoren intendiert wird. Oft haben die Probanden Verständnisschwierigkeiten. Dies trifft ganz besonders auf die Komplexität der Symptome von Paranoia und Wahn zu (Lincoln et al. 2009).

Allerdings ist die Verwendung des MMPIs praxistauglich und ökonomisch, vor allem, wenn wie im vorliegenden Fall, eine große Stichprobe untersucht werden soll, die selbständig zu einer zuverlässigen Beantwortung der Items in der Lage ist. Zudem soll das MMPI als Selbstrating weniger anfällig für Verzerrungen durch den Störfaktor soziale Erwünschtheit sein (Lincoln et al. 2009).

Sullivan (2007) bezeichnet Resultate von einzelnen genetischen Assoziationsstudien generell lediglich als *tentative knowledge* - provisorische Erkenntnisse, die mit Vorsicht und Bedacht interpretiert werden sollen.

Im Sinne dieses Mementos werden die gegenwärtigen Ergebnisse nachfolgend diskutiert.

5.2 Interpretationen der Ergebnisse

5.2.1 Hypothese 1: Häufigkeit paranoider Gedanken in der untersuchten Stichprobe

Die Auswertung der Ergebnisse zeigt faktisch, dass paranoide Gedanken in der untersuchten Stichprobe mit abnehmender Prävalenz an Intensität zunehmen. Dieser Zusammenhang entspricht Freemans Theorie einer *Hierarchie der Paranoia* (siehe Abbildung 1).

Freeman et al. (2005b) führten an einem Studienkollektiv von n = 1202 Studenten eine vergleichbare Untersuchung durch. Bei der Befragung nach rezidivierenden paranoiden Gedanken innerhalb des letzten Monats mittels *Paranoia Checklist* konnten ähnliche Angaben zur Prävalenz wie in der vorliegenden Studie festgestellt werden.

In der unten stehenden Tabelle 18 werden einige sinnentsprechende Iteminhalte der *Paranoia Checklist* und der MMPI-Subskala aufgelistet. Es werden jeweils die relativen Häufigkeiten bejahter Items beider Studien angegeben, um einen Vergleich herstellen zu können.

TABELLE 18: VERGLEICH DER HÄUFIGKEIT BEJAHTER ITEMS ZU PARANOIDEM DENKEN

Sinngemäßer Iteminhalt	Relative Häufigkeit bejahter Items [%]	
	Freeman et al. 2005b (n=1202)	Vorliegende Studie (n=2635)
Gefühl, dass andere subtil über die eigene Personen sprechen.	26 - 42	37,8
Gefühl vor anderen Leuten auf der Hut sein zu müssen.	52	31,2
Gefühl kritisch betrachtet zu werden (von Fremden und/oder Freunden).	48	21,6
Gefühl von fremden Menschen beobachtet zu werden.	19	13,5

Gefühl, jemand wäre der eigenen Person gegenüber feindlich gesinnt.	29	13,9
Gefühl, dass andere der eigenen Person schaden wollen /dass von anderen eine Bedrohung ausgehe.	10	8,3
Gefühl, dass andere schlecht über die eigene Person sprechen.	30	2,5
Glaube an eine mögliche Verschwörung gegen die eigene Person.	5	1,7

Tabelle 18 veranschaulicht, dass sinngemäße Items von der untersuchten Stichprobe tendenziell weniger häufig bejaht wurden als von dem Studienkollektiv, das von Freeman und Kollegen (2005b) untersucht wurde.

Dies mag dem geschuldet sein, dass die *Paranoia Checklist* eine genauere zeitliche Abstufung der Häufigkeit mittels Likert-Skala ermöglicht, während man mittels MMPI lediglich dichotom die Frequenz ermitteln kann. So wurden in der gegenwärtigen Studie im Vergleich zur Studie von Freeman und Mitarbeitern (2005b) leichtere Formen paranoiden Denkens nicht miterfasst, wodurch die niedrigeren Prävalenzen erklärt werden können.

Darüberhinaus muss dieser Vergleich kritisch bewertet werden. Zu beachten gilt, dass sich die beiden Studien sowohl in ihren Instrumentarien als auch in ihren Studienkollektiven stark unterscheiden. Gerade die verschiedenen Formulierungen der Items erschweren die exakte Vergleichbarkeit und sind sicherlich auch teilweise für die Differenzen zwischen den angegebenen Häufigkeiten verantwortlich.

Alles in allem wird jedoch durchaus deutlich, dass sich in der untersuchten Stichprobe eine hierarchische Abstufung paranoiden Denkens abbilden lässt. In Tabelle 8 erkennt man einen fließenden Übergang von sozialen, nachvollziehbaren Denkweisen („Ich glaube bestimmt, dass man über mich spricht“) über irrationale, von Misstrauen geprägte Ideen („Ich frage mich häufig, welche versteckten Gründe jemand dafür haben könnte, etwas Gutes für mich zu tun“) bis hin zu Gedankengut mit psychotischem Charakter („Ich glaube, man hat sich gegen mich verschworen“). Die stetig abnehmenden Häufigkeiten bejahter Items von 37,8 % zu 0,9 % verdeutlichen, dass es in der repräsentativen Stichprobe keinen abrupten Schnitt zwischen normalpsychologischen und psychotischen Gedankengänge gibt, sondern dass es sich um einen kontinuierlichen Übergang paranoiden Denkens handelt.

5.2.2 Hypothese 2: Genetische Basis von paranoidem Denken und Schizophrenie

Zur Evaluierung von Hypothese 2 wurden zwei methodische Strategien gewählt.

In einem ersten Schritt konnten unter Verwendung eines Regressionsmodells signifikante Zusammenhänge für sechs der 126 untersuchten Schizophrenie-Genmarkern dargestellt werden. Solche positiven Assoziationsbefunde bedeuten entweder, dass die analysierten Allele prinzipiell das phänotypische Merkmal (mit-) verursachen (direkte Assoziation) oder, dass diese Allele in einem Kopplungsungleichgewicht mit bislang unbekanntem Genorten stehen und auf diese Weise indirekt auf die verursachenden Genvarianten hinweisen (indirekte Assoziation).

So stützen die hier vorgestellten Resultate zunächst die Hypothese, dass subklinische paranoiden Ideation und manifeste Schizophrenie eine gemeinsame, wenn auch mäßig messbare, genetische Grundlage teilen. Im Weiteren sollen die sechs relevanten Genmarker bzw. deren zugehörigen Gene bezüglich ihrer biologischen Eigenschaften und mit Blick auf bisherige Forschungen charakterisiert werden:

Der SNP rs4523957 ist eine G/T-Sequenzvariante im Bereich des Gens SRR (17p13.3). SRR kodiert für ein Enzym, welches dafür zuständig ist, dass L-Serin in sein D-Racemat umgewandelt werden kann. D-Serin ist ein essenzieller Ko-Agonist und Ko-Aktivator der NMDA (*N-Methyl-D-Aspartat*)-Glutamat-Rezeptoren. Änderungen in der cerebralen D-Serin-Konzentration modulieren die Aktivität der NMDA-Rezeptor-Funktion und beeinflussen so die exzitatorische Neurotransmission. Auf diese Weise sind Dysfunktionen der Rezeptor-Aktivität für verschiedene neurologische und psychische Krankheiten verantwortlich.

Entsprechend der NMDA-Rezeptor-Hypofunktions-Hypothese der Schizophrenie soll es aufgrund einer reduzierten Aktivität des Rezeptors zur Ausprägung von Negativsymptomen und kognitiven Defiziten kommen (Xia et al. 2004). Unterstützt wird diese Hypothese u.a. durch eine Arbeit von Morita und Kollegen (2007): In einer genetischen Assoziationsstudie untersuchte die Arbeitsgruppe fünf SNPs der 5'-Region des SRR-Gens und fanden heraus, dass das C-Allel des G/C-Polymorphismus rs408067 ein signifikantes Risiko für insbesondere den paranoiden Subtyp der Schizophrenie mit sich bringt, nicht jedoch für den hebephrenen Subtyp.

Hier, wie auch in den folgenden Markern, stellt sich möglicherweise eine Verbindung dar, die auch dem eingangs aufgeführten kognitiven Ätiologiemodell des paranoiden Denkens und Wahns entsprechen (siehe 1.1.4.1 Psychosoziale Bedingungen).

Der Marker chr6_84280274_D wird dem SNAP91-Gen (6q14.2) zugeordnet. SNAP91 (auch bekannt als AP180) findet man vor allem in präsynaptischen Endigungen von Neuronen. Es ist dort für die Regulierung des Endozytosevorgangs von synaptischen Vesikeln verantwortlich

und spielt auf diese Weise eine wichtige Rolle für die synaptische Funktion und Plastizität (Maritzen et al. 2012; Koo et al. 2015). Es soll u.a. für die Polarität und Kontrolle des Axon- und Dendritenwachstums in embryonalen hippocampalen Neuronen maßgeblich sein (Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium 2014). Defizite in der synaptischen Transmission und Plastizität können zu Störungen in der neuronalen Entwicklung und dementsprechend zu neurodegenerativen Erkrankungen, wie Autismus, Schizophrenie und Alzheimer-Demenz führen (Yao et al. 1999; Waites & Garner 2011).

Rs 75575209 ist ein A/T-Polymorphismus auf Chromosom 2. Das zugehörige VRK2-Gen (2p16.1) stellt ein anerkanntes Suszeptibilitäts-gen für Schizophrenie dar, dessen SNPs schon in verschiedenen genetischen Studien repliziert werden konnten (u.a. Ripke et al. 2011; Steinberg et al. 2011). Dennoch bleibt die exakte Rolle von VRK2 im Rahmen der Erkrankung unklar. Es wird vermutet, dass bestimmte Polymorphismen des Gens (rs 2312147) für Veränderungen der weißen Substanz bezüglich deren Konnektivität maßgeblich sind, welche mit der Ausprägung von kognitiven Fehlfunktionen in Zusammenhang stehen sollen (Li et al. 2012; Sohn et al. 2014).

Auch rs2909457 ist ein bekannter A/G-Polymorphismus auf Chromosom 2. DPP4 (2q24.3) ist das dazu gehörige Gen, welches für ein intrinsisches Membran-Glykoprotein kodiert, das an der Zelloberfläche exprimiert wird und das als Adenosin-Deaminase bindendes Protein oder als T-Zell aktivierendes Antigen CD26 bekannt ist (Hiramatsu et al. 2003). Als Serinprotease spielt es eine wichtige Rolle in der intrazellulären Proteolyse und ist daher in vielen Geweben verbreitet. Das humane DDP-IV besitzt vielfältige biologische Aktivitäten und wird für eine Vielzahl verschiedenster somatisch-inflammatorisch bedingter Erkrankungen verantwortlich gemacht (Hiramatsu et al. 2003). Weil es aber auch in die Prozessierung von bioaktiven Peptiden involviert ist, die wiederum einen Einfluss auf Stimmung und Verhalten haben, nimmt man an, dass DPP-IV auch an der Entstehung der unipolaren Depression beteiligt ist (Deng et al. 2013). Dass depressive Symptome und paranoides Denken ähnlichen genetischen Einflüssen unterliegen, bestätigt eine longitudinale Zwillingsstudie von Zavos et al. (2016).

Der nächste Genmarker chr5_140143664_I liegt auf dem Pseudogen LOC100421074 (Chr. 5), welches als Zink-Finger-Protein 14 Pseudogen bekannt ist.

Als Pseudogene werden DNA-Sequenzen bezeichnet, die zwar strukturell wie Gene aufgebaut sind, jedoch nicht (mehr) als Vorlage für ein funktionelles Protein dienen. Solche Abschnitte des Erbguts entstehen entweder durch Duplikation oder Retroposition eines funktionsfähigen Gens. Aufgrund eines verminderten Selektionsdrucks können sich in den Genrelikten relativ

leicht Mutationen ansammeln, von denen angenommen wurde, dass sie keine Auswirkungen auf den Phänotyp haben. Allerdings geht die moderne Genetik-Forschung davon aus, dass bestimmte Pseudogene dennoch Funktionen besitzen könnten, wie z.B. die Regulierung der Expression des „Zwillings“ (Zhang & Gerstein 2004).

Der bereits bekannte Polymorphismus rs6002655 liegt im Bereich eines Introns von TCF20 (22q13.3), das für einen Transkriptionsfaktor kodiert.

Während genetische Veränderungen in Exons eines Genes direkt veränderte Genprodukte zur Folge haben können, ist über die pathomolekulare Funktion von Polymorphismen in Introns noch wenig bekannt. Introns werden als nichtkodierende Genabschnitte im Rahmen der posttranskriptionellen Modifikation aus der prä-mRNA („Genkopie“) entfernt. Man geht aber dennoch davon aus, dass bestimmte intronische Sequenzen die Genexpression beeinflussen (Le Hir et al. 2003). Somit sind Effekte von intronischen Polymorphismen, wie von rs6002655, auf die Genfunktion denkbar.

Generell stehen Mutationen des TCF20-Gens in dem Verdacht neuropsychiatrische Erkrankungen zu beeinflussen. So gilt nach Babbs et al. (2014), TCF20 als Risikogen für die Entstehung von Autismus-Spektrum-Störungen. Zudem postuliert die Arbeitsgruppe einen Zusammenhang zwischen Mutationen von TCF20 und intellektuellen Beeinträchtigungen, die jedoch keine vollständige phänotypische Penetranz zeigen.

Zusammenfassend kann man festhalten, dass die sechs vorgestellten Gene der einschlägigen genetisch-psychiatrischen Forschung weitgehend bekannt sind. Es wird angenommen, dass ihre Genprodukte (Proteine) in wichtige neurobiologische Vorgänge und in die Entwicklung des zentralen Nervensystems eingebunden sind. Auf diese Weise sollen Alterationen einzelner genetischer Abschnitte indirekt kognitive, affektive und soziale Informationsverarbeitungsprozesse und neuropsychiatrische Erkrankungen beeinflussen (vgl. Green et al. 2008a; Tost et al. 2012).

Im Rahmen der Pathogenese paranoiden Denkens sollen vor allem kognitive Störungen der Aufmerksamkeit, des logischen Denkens und des Gedächtnisses, eine gestörte emotionale Regulation sowie psychosoziale Defizite, wie beispielsweise ToM, NFC, JTC und perzeptiv-kognitive Anomalien eine entscheidende Rolle spielen (s. 1.1.4.1 *Psychosoziale Bedingungen*, vgl. Freeman et al. 2005a).

Ziel der weiteren Forschung wird es sein, solche Gene und Genvariationen in Hinblick auf die möglich ablaufenden Pathways zu untersuchen, um eine genauere Einordnung der komplexen Ergebnisse in einen biologischen Kontext darstellen zu können.

In einem weiteren Schritt erfolgte eine Übertragung der signifikanten Zusammenhänge auf die stetigen Skalenwerte der MMPI-Subskala „Paranoides Denken“ und ihre faktorenanalytisch extrahierten Subskalen „Soziale Bedenken“ und „Bedrohungserleben“.

Dabei konnte herausgearbeitet werden, dass für die Genmarker, die den Genen VRK2, DPP4 und LOC100421074 zugeordnet werden, keine signifikanten Effekte darzustellen waren.

Der SNP des TCF20-Gens zeigte signifikante Zusammenhänge zur MMPI-Gesamtskala und zur Subskala „Bedrohungserleben“, nicht aber zur Subskala „Soziale Bedenken“.

Im Gegensatz dazu, zeigten die Marker der Gene SRR und SNAP91 signifikante Effekte zur MMPI-Gesamtskala und zur Subskala „Soziale Bedenken“, allerdings nicht zur Subskala „Bedrohungserleben“.

Diese Diskrepanz der Ergebnisse schränkt die Aussagekraft der Hypothese 2 ein und lässt die Frage aufkommen, ob die beiden Phänomene „Soziale Bedenken“ und „Bedrohungserleben“ tatsächlich auf einem Kontinuum liegen (Freeman et al. 2005b) oder ob es sich um zwei unterschiedliche psychologische Erscheinungen handelt.

Horton et al. (2014) unterscheiden explizit zwischen Paranoia, die sich durch einen Mangel an Vertrauen in *andere* Personen auszeichnet, und soziale Angst, die durch einen Mangel an Vertrauen in die *eigene* Person charakterisiert wird. Auch Cooper et al. (2015) postulieren, dass es sich hierbei um zwei verschiedenartige Konstrukte handelt und stützen so die Hypothese, dass soziale Angst eher in Verbindung mit oder gar als Antwort auf paranoides Denken manifest wird (Wigman et al. 2012).

Somit muss in Hinblick auf die vorliegende Studie die Möglichkeit in Betracht gezogen werden, dass die Haupthypothese, nämlich das Vorliegen eines hierarchisch angeordneten Kontinuums (soziale Bedenken - Paranoia - Schizophrenie) (Freeman et al. 2005b), verworfen werden muss. Da aber genau diese Hypothese die Auswahl der untersuchten Genmarker grundlegend mitbestimmte, scheint dies als Erklärung für die widersprüchlichen Ergebnisse infrage zu kommen (Collins et al. 2012).

Dementsprechend stellt der Faktor „Soziale Bedenken“ möglicherweise viel eher einen Prädiktor des affektiv-phobischen Formenkreises dar, während der Faktor „Bedrohungserleben“ spezifisch paranoiden Wahn umfasst. Eine solche Interpretation hätte weitreichende Konsequenzen auf die Aussagekraft der hier vorgestellten Resultate: Demgemäß wäre alleinig der SNP des TCF20-Gens signifikant mit paranoidem Denken/paranoidem Wahn assoziiert.

Ob eine solche strenge Differenzierung zwischen sozialer Angst und paranoider Gedanken sinnvoll ist, bleibt fraglich, da in der Allgemeinbevölkerung eine Häufung des gemeinsamen Auftretens beider Erscheinungen zu finden ist. So beschreiben Schutters et al. (2012) eine mä-

ßige Überlappung der beiden Konstrukte auf kognitiver Ebene (Vermeidungsverhalten, verzerrte Informationsverarbeitung und defizitäre Einschätzung einer Bedrohungslage).

An dieser Stelle eröffnet sich erneuter Forschungsbedarf: Es stellt sich die Frage, ob soziale Angst und paranoide Gedanken auch auf genetischer und neurobiologischer Ebene gemeinsamen Einflüssen unterliegen. Die Ergebnisse der hier vorgestellten Studie werfen diese Frage auf, können einen solchen Zusammenhang allerdings nicht plausibel belegen.

5.2.3 Bedeutung der Ergebnisse in Hinblick auf die aktuelle Studienlage

Ein Einfluss der untersuchten genetischen Variationen auf die paranoide Denkweise ist in der gegenwärtigen Arbeit zwar statistisch vorhanden, muss allerdings in Hinblick auf die diskrepanten Befunde zu dieser Thematik kritisch hinterfragt werden.

Durch die hier gezeigten signifikanten Zusammenhänge darf überwiegend davon ausgegangen werden, dass grundsätzlich die individuelle genetische Ausstattung eine Rolle bei der Entwicklung von paranoidem Denken in der Allgemeinbevölkerung spielt. Damit bestätigt die vorliegende Studie prinzipiell frühere Arbeiten zur Genetik paranoiden Denkens.

Allerdings spiegelt die hier vorgestellte Studie auch die inkonsistente Datenlage bezüglich der genauen Lokalisation der assoziierten Genorte wieder: Zwar findet man einerseits signifikant bedeutsame Zusammenhänge zwischen sechs SNPs und Indels und dem phänotypischen Merkmal „paranoides Denken“, andererseits zeigen sich diese Assoziationen zwar in einem Extremgruppenvergleich, einer kontinuierlichen Betrachtungsweise halten sie jedoch nicht uneingeschränkt Stand.

Vergleicht man die gewonnenen Ergebnisse (vgl. Tabelle 11) beispielsweise mit den Ergebnissen der Studie von Zammit und Mitarbeitern (2014), die unter *1.1.5.1 Genetische Basis von paranoidem Denken* vorgestellt wird, kann man Nachstehendes zusammenfassen:

Von den 17 untersuchten Schizophrenie-SNPs der Zammit-Studie wurde nur ein Polymorphismus, nämlich rs10503253 (CSMD1, Chr. 8) auch in der vorliegenden Arbeit untersucht. Sowohl bei Zammit und Kollegen, als auch in der gegenwärtigen Analyse konnte kein signifikant relevanter Zusammenhang des SNPs zu paranoiden Erfahrungen dargestellt werden.

Die von der Arbeitsgruppe postulierten signifikanten Assoziationen zu den genetischen Variationen der Gene MIR137, PCGEM1 und NT5C2 waren gegenwärtig nicht Gegenstand der Untersuchung. Allerdings wurden andere Polymorphismen dieser drei Gene analysiert und es ergaben sich hierbei keine signifikanten Zusammenhänge.

Ferner wurde keiner der sechs hier vorgestellten signifikanten Genmarker von Zammit et al. untersucht, so dass zum momentanen Zeitpunkt keine Affirmation der präsentierten Resultate vorliegt.

So muss die Möglichkeit in Betracht gezogen werden, dass die vorgestellten SNPs und Indels keine Auswirkungen auf die paranoide Denkweise haben und dass die statistischen Zusammenhänge falsch positive Ergebnisse darstellen. Laut Sullivan (2007) unterbreiten Kandidatengestudien bei einem festgelegten $\alpha \leq 0,05$ mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit falsch positive Assoziationsbefunde.

Trotz dieser kritischen Reflektion der vorliegenden Arbeit muss betont werden, dass die resultierenden Erkenntnisse einen wichtigen Beitrag für das Verständnis einer genetischen Grundlage von subklinischer Paranoia liefern; insbesondere in Hinblick darauf, dass die aktuelle Studienlage zu dieser Thematik bislang überaus begrenzt und widersprüchlich ist.

Obgleich die psychiatrische Genetik-Forschung in den vergangenen Jahren große Fortschritte erreicht hat, bleiben noch viele Fragen bezüglich der genetischen Architektur von komplexen Denk- und Verhaltensmerkmalen sowie von normalpsychologischer Kognition unbeantwortet (Parasuraman & Jiang 2012).

Dies mag zum einen an dem komplizierten Zusammenspiel einer Unmenge an Genvarianten zahlreicher Gene mit multiplen exogenen Auswirkungen auf den Phänotyp oder aber an methodisch-statistischen fehlerhaften Ansätzen liegen, zum anderen aber auch daran, dass die Forschung sich bisher nicht für solche subklinischen Phänomene interessiert hat.

Geht man aber davon aus, dass es sich um einen kontinuierlichen Übergang zwischen „gesund“ und „krank“ im Rahmen von Paranoia, Wahn und Schizophrenie handelt, darf die genetisch-psychiatrische Forschung sich nicht nur auf Studien zur Genetik von schizophren Erkrankten konzentrieren, sondern muss den Fokus weiten und an einer Klärung der genetischen Ausstattung von gesunden Probanden mit paranoiden Gedanken interessiert sein.

Genau an dieser Stelle darf man den herausragenden Gewinn der vorliegenden Arbeit für die aktuelle Studienlage zur Genetik von paranoidem Denken und vielleicht auch für die Erforschung komplexer psychiatrischer Krankheiten sehen: Diese Studie soll einen Anreiz für weitere Studien sein, sich intensiver mit der Thematik auseinander zu setzen, um die noch bestehenden Inkonsistenzen und offenen Fragen klären zu können.

5.3 Ausblick

„Individual association studies can be viewed as stages on a journey“

(Hattersley & McCarthy 2005, S. 1321).

Für die vorliegende Arbeit - als eine erste Etappe der Reise - bedeutet dies, dass weitere Forschung nötig ist, um zunächst die gewonnenen Ergebnisse zu verifizieren und die im Rahmen der Studie neu aufgekommenen Fragen klären zu können.

Durch einzelne genetische Studien erlangt man nur selten eine eindeutige und endgültige Evidenz. Es sind weitere Replikationsstudien nötig, um einerseits die statistische Signifikanz der positiven Befunde zu stärken und andererseits Fehler und Verzerrungen, die im Rahmen jeder Studie ungewollt und unvermeidbar sind, aufzudecken und zu korrigieren (Hattersley & McCarthy 2005). Neben dem Offenlegen falsch-positiver Ergebnisse müssen nachfolgende Replikationen auch in der Lage sein, mögliche falsch-negative Befunde als solche aufzudecken, um eine irrtümliche Exklusion dieser zu verhindern (Collins et al. 2012). Nur so kann die Gewissheit erlangt und gestärkt werden, dass es sich bei den gewonnenen Assoziationsbefunden um Zusammenhänge, die wertvolle molekularbiologische Prozesse widerspiegeln, und keineswegs nur um methodische Unzulänglichkeiten handelt (Hattersley & McCarthy 2005).

In der Praxis stößt man jedoch genau an dieser Stelle auf das häufige Problem der mangelnden Replizierbarkeit von Assoziationsstudien. Dieser Schwierigkeit kann aber durch ein präzises und gleichsinniges Vorgehen bei der Durchführung von Replikationen begegnet werden. Dazu sind neben einer exakten Analyse der identischen SNP-Auswahl und des gleichen phänotypischen Merkmals auch die Durchführung derselben statistischen Tests und die Darstellung der gleichen Richtung der Assoziationen erforderlich (Sullivan 2007).

Auch wenn diese Arbeit ad hoc nicht in der Lage ist, die Inkonsistenzen der bisherigen Daten zur Genetik paranoiden Denkens zu beheben, so liefert sie doch interessante und vielversprechende Ansätze zur weiteren Erforschung.

Dahingehend wäre es beispielsweise interessant und konstruktiv zu ermitteln, wie sich die vorliegenden Assoziationen darstellen lassen, wenn man als genotypische Referenz ausschließlich SNPs miteinbezieht, die nachweislich signifikant mit dem paranoiden Subtyp der Schizophrenie in Zusammenhang stehen, anstatt, wie in der vorliegenden Arbeit, SNPs zu wählen, die als Risikogenvariationen der Schizophrenie allgemein gelten. Dass eine solche Differenzierung der Schizophrenie in homogenere Subtypen im Rahmen genetischer Studien eine Rolle spielt, zeigen die Ergebnisse der Studie von Morita et al. (2007).

Zukünftig könnte auch eine hypothesenoffene, genomweite Assoziationsstudie an einem größeren Stichprobenkollektiv eine weitere wichtige Etappe bei der genetischen Erforschung paranoiden Denkens darstellen. Durch die Untersuchung des gesamten Genoms könnten neue potentielle Kandidatengene identifiziert werden, die im Rahmen einer hypothesengeleiteten Assoziationsstudie aufgrund einer falschen A-priori-Selektion von Genmarkern keine Beachtung erfahren hätten.

Für die Zukunft der psychiatrisch-genetische Forschung gilt generell, dass die Lücke zwischen Genetik und psychischen Merkmal nur dann weiter geschlossen werden kann, wenn die Fortschritte der Genomik mit Erkenntnissen der Epigenomik, Neurobiologie und Phänomik sowie Erfolgen aus der Erforschung von Umwelteinflüssen zu einem gemeinsamen „Zukunftskonzept“ integriert werden (Schulze et al. 2012). Denn mit Hilfe jedes einzeln genannten Prozederes kann immer nur jeweils eine Facette, niemals aber die umfassende und vollständige Komplexität des psychologischen Merkmals erklärt werden.

Für die Erforschung von paranoidem Denken bedeutet dies ganz konkret, dass das angestrebte Ziel weiterer Untersuchungen darin liegen sollte, eine Brücke zwischen Gen und Phänomen zu schlagen. Die entsprechende Grundhypothese lautet, dass genetische und epigenetische Einflüsse auf die Hirnentwicklung, Vulnerabilitätsmerkmale für paranoides Denken, nämlich Neurotizismus, Angstreaktion, Stressbewältigung, kognitive Mechanismen und Emotionsverarbeitung, bedingen sollen. Dieses komplexe Zusammenspiel wird durch den Einfluss weiterer exogener Faktoren (Umwelteinflüsse und belastende Lebensereignisse) noch undurchdringlicher, resultiert aber letztlich in einer individuellen Ausprägung paranoider Denkweise.

Die Herausforderung weiterer Untersuchungen liegt also darin, die einzelnen Teilaspekte der Ätiopathogenese paranoiden Denkens zu erforschen und die jeweiligen Ergebnisse immer mit Blick auf das Gesamtkonzept zu interpretieren und zu integrieren.

Ob dieses hochkomplexe System aus genetischen, neurobiologischen und psychosozialen Faktoren zukünftig vollständig verstanden werden kann, bleibt fraglich - zu wünschen wäre es.

6 Zusammenfassung

Paranoide Gedanken sind psychologische Phänomene, die einen erheblichen Teil der gesunden Bevölkerung betreffen und gleichzeitig mit den Erkrankungen des psychotischen Formenkreises auf einem Kontinuum liegen sollen. Es liegen zahlreiche Studien vor, die dieses theoretische Modell eines Kontinuums der Paranoia stützen (van Os et al. 1999; Verdoux & van Os 2002; van Os 2003; Freeman et al. 2005b; Watzke & Schwenke 2014). Allerdings basiert keine dieser Untersuchungen auf einer biologischen Grundlage.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde die Häufigkeit paranoiden Denkens mit Hilfe der eigens dafür konstruierten MMPI-Subskala „Paranoides Denken“ bei 2635 psychisch gesunden Probanden erfasst und weiterhin das genetische Material von 1174 Probanden derselben Stichprobe untersucht.

Die Untersuchung zur Prävalenz paranoider Gedanken im Studienkollektiv liefert theoriekonforme Ergebnisse. Es lässt sich in der Gesamtstichprobe ein kontinuierlicher Übergang von normalpsychologisch nachvollziehbaren Gedanken, hin zu Ideen mit psychotischem Charakter darstellen. Die Angaben zu den Häufigkeiten solcher Gedanken stimmen mit früheren epidemiologischen Studien überein.

Die humangenetischen Analysen bringen weniger eindeutige Ergebnisse hervor, weisen aber dennoch auf eine genetische Basis paranoider Gedanken hin. Von den 126 untersuchten Genmarkern, die im Rahmen des PGCs als Schizophrenie-Risikogenvariationen identifiziert wurden, konnten gegenwärtig für sechs Marker signifikante Assoziationen zu subklinischer Paranoia dargestellt werden. Diese Zusammenhänge konnten zwar im Extremgruppenvergleich gezeigt, jedoch in nachfolgenden Analysen kontinuierlicher Zusammenhänge nur eingeschränkt bestätigt werden.

Insgesamt ist es der vorliegenden Studie gelungen, eine genetische Komponente bei der Entstehung paranoider Gedanken nachzuweisen, was die Annahme eines Kontinuums der Paranoia im weitesten Sinne unterstreicht.

Diese Erkenntnis ermöglicht letztlich den Schluss, dass paranoides Denken eine hereditäre Disposition aufweist und somit eher als Persönlichkeitsmerkmal (*Trait*), das zwischen normalpsychologischen und psychopathologischen Ausprägungen variieren kann, verstanden werden soll. Eine solche kontinuierliche Betrachtung paranoider Gedanken impliziert auch einen neuen Ansatz zum Verständnis psychotischer Erkrankungen. Damit eröffnen sich nicht nur neue Präventionsoptionen, sondern es ergeben sich auch wichtige Aspekte für die Förderung der gesellschaftlichen Toleranz und Akzeptanz gegenüber paranoiden Erkrankungsformen.

Literaturverzeichnis

- Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie: Das AMDP-System. Manual zur Dokumentation psychiatrischer Befunde. 8. Aufl. Hogrefe, Göttingen, 2007, S.60 - 74
- Babbs C, Lloyd D, Pagnamenta AT, Twigg SRF, Green J, McGowan SJ, Mirza G, Naples R, Sharma VP, Volpi EV, Buckle VJ, Wall SA, Knight SJL, Parr JR, Wilkie AOM (2014) De novo and rare inherited mutations implicate the transcriptional coregulator TCF20/SPBP in autism spectrum disorder. *J Med Genet* 51:737–747.
- Balog Z, Kiss I, Kéri S (2011) ZNF804A may be associated with executive control of attention. *Genes Brain Behav* 10:223–227.
- Barragan M, Laurens KR, Navarro JB, Obiols JE (2011) ‘Theory of Mind’, psychotic-like experiences and psychometric schizotypy in adolescents from the general population. *Psychiatry Res* 186:225–231.
- Bebbington PE, McBride O, Steel C, Kuipers E, Radovanovic M, Brugha T, Jenkins R, Meltzer HI, Freeman D (2013) The structure of paranoia in the general population. *Brit J Psychiat* 202:419–427.
- Bell V, Halligan PW, Ellis HD (2006) Explaining delusions: a cognitive perspective. *Trends Cogn Sci* 10:219–226.
- Bender R, Lange S (1998) What`s wrong with arguments against multiple adjustments. *BMJ* 316: 1236-1238
- Bentall RP, Corcoran R, Howard R, Blackwood N, Kinderman P (2001) Persecutory delusions: a review and theoretical integration. *Clin Psychol Rev* 21:1143–1192.
- Bentall RP, Rowse G, Shryane N, Kinderman P, Howard R, Blackwood N, Moore R, Corcoran R (2009) The cognitive and affective structure of paranoid delusions: a transdiagnostic investigation of patients with schizophrenia spectrum disorders and depression. *Arch Gen Psychiatry* 66:236–247.
- Bortz J: Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler. 6. Aufl. Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 2005, S. 129 - 130
- Bortz J, Döring N: Forschungsmethoden und Evaluation für Human- und Sozialwissenschaftler. 3. Aufl. Springer, Berlin, 2002, S. 25 - 38
- Braun CMJ, Suffren S (2011) A general neuropsychological model of delusion. *Cogn Neuropsychiatry* 16:1–39.
- Brent BK, Seidman LJ, Coombs G, Keshavan MS, Moran JM, Holt DJ (2014) Neural responses during social reflection in relatives of schizophrenia patients: Relationship to subclinical delusions. *Schizophr Res* 157:292–298.
- Bristow E, Tabraham P, Smedley N, Ward T, Peters E (2014) Jumping to perceptions and to conclusions: specificity to hallucinations and delusions. *Schizophr Res* 154:68–72.
- Brugha T, Singleton N, Meltzer H, Bebbington P, Farrell M, Jenkins R, Coid J, Fryers T, Melzer D, Lewis G (2005) Psychosis in the community and in prisons: a report from the British National Survey of psychiatric morbidity. *Am J Psychiatry* 162:774–780.
- Buchanan RD (1994) The development of the Minnesota Multiphasic Personality Inventory. *J Hist Behav Sci*:148–161.
- Bush WS, Moore JH (2012) Chapter 11: Genome-wide association studies. *PLoS Comput. Biol.* 8:e1002822.
- Calati R, Giegling I, Balestri M, Antypa N, Friedl M, Konte B, Hartmann AM, Serretti A, Rujescu D (2014) Influence of differentially expressed genes from suicide post-mortem study on personality traits as endophenotypes on healthy subjects and suicide attempters. *Eur Arch Psy Clin N* 264:423–432.
- Cassetta B, Goghari V (2014) Theory of mind reasoning in schizophrenia patients and non-psychotic relatives. *Psychiat Res*
- Chang CC, Chow CC, Tellier LC, Vattikuti S, Purcell SM, Lee JJ (2015) Second-generation PLINK: rising to the challenge of larger and richer datasets. *GigaScience* 4.
- Coentre R, Power P (2011) A diagnostic dilemma between psychosis and post-traumatic stress disorder: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep* 5:97.
- Cohen-Mansfield J, Golander H, Heinik J (2013) Delusions and hallucinations in persons with dementia: a comparison of the perceptions of formal and informal caregivers. *J Geriatr Psych Neur* 26:251–258.

- Colbert SM, Peters ER (2002) Need for closure and jumping-to-conclusions in delusion-prone individuals. *J Nerv Ment Dis* 190:27–31.
- Collins AL, Kim Y, Sklar P, O'Donovan MC, Sullivan PF (2012) Hypothesis-driven candidate genes for schizophrenia compared to genome-wide association results. *Psychol Med* 42:607–616.
- Coltheart M, Langdon R, McKay R (2011) Delusional belief. *Annu rev psychol* 62:271–298.
- Cooper S, Klugman J, Heimberg RG, Anglin DM, Ellman LM (2015) Attenuated positive psychotic symptoms and social anxiety: Along a psychotic continuum or different constructs? *Psych Res* 235: 139–147
- de Moor MHM, Costa PT, Terracciano A, Krueger RF, de Geus EJC, Toshiko T, Penninx BWJH, Esko T, Madden PAF, Derringer J3, Amin N, Willemsen G, Hottenga JJ, Distel MA, Uda M, Sanna S; Spinhoven P, Hartman CA, Sullivan P, Realo A, Allik J, Heath AC, Pergadia ML, Agrawal A, Lin P, GruczaR, Nutile T; Ciullo M, Rujescu D, Giegling I, Konnte B, Widen E, Cousminer DL, Eriksson JG, Palotie A, Peltonen L, Luciano M, Tenesa A, Davies G, Lopez LM, Hansell NK, Medland SE, Ferrucci L; Schlessinger D, Montgomery GW, Wright MJ, Aulchenko YS, Janssens ACJW, Oostra BA, Metspalu A, Abecasis GR, Deary IJ; Rääkkönen K, Bierut LJ, Martin NG, van Duijn CM, Boomsma DI (2012) Meta-analysis of genome-wide association studies for personality. *Mol Psychiatry* 17:337–349.
- Deng J, Lamb JR, McKeown AP, Miller S, Muglia P, Guest PC, Bahn S, Domenici EH, Rahmoune H (2013) Identification of altered dipeptidyl-peptidase activities as potential biomarkers for unipolar depression. *J Affect Disorders* 151:667–672.
- Drago A, Giegling I, Schafer M, Hartmann AM, Konte B, Friedl M, Serretti A, Rujescu D (2014) Genome-wide association study supports the role of the immunological system and of the neurodevelopment process in response to haloperidol treatment. *Pharmacogenet Genomics* 24:314–319.
- Eaton WW, Romanoski A, Anthony JC, Nestadt G (1991) Screening for psychosis in the general population with a self-report interview. *J Nerv Ment Dis* 179:689–693.
- Eggers AE (2013) A serotonin hypothesis of schizophrenia. *Med Hypotheses* 80:791–794.
- Esslinger C, Walter H, Kirsch P, Erk S, Schnell K, Arnold C, Haddad L, Mier D, Opitz von Boberfeld C, Raab K, Witt SH, Rietschel M, Cichon S, Meyer-Lindenberg A (2009) Neural mechanisms of a genome-wide supported psychosis variant. *Science* 324:605.
- Faul F, Erdfelder E, Buchner A, Lang A (2009) Statistical power analyses using G*Power 3.1: tests for correlation and regression analyses. *Behav Res Meth* 41:1149–1160.
- Faul F, Erdfelder E, Lang A, Buchner A (2007) G*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Meth* 39:175–191.
- Fenigstein A, Vanable PA (1992) Paranoia and self-consciousness. *J Pers Soc Psychol* 62:129–138.
- Freeman D (2006) Delusions in the nonclinical population. *Curr Psychiatry Rep* 8:191–204.
- Freeman D (2007) Suspicious minds: The psychology of persecutory delusions. *Clin Psychol Rev* 27:425–457.
- Freeman D, Dunn G, Garety PA, Bebbington P, Slater M, Kuipers E, Fowler D, Green C, Jordan J, Ray K (2005a) The psychology of persecutory ideation I: a questionnaire survey. *J Nerv Ment Dis* 193:302–308.
- Freeman D, Dunn G, Murray RM, Evans N, Lister R, Antley A, Slater M, Godlewska B, Cornish R, Williams J, Di Simplicio M, Igoumenou A, Brenneisen R, Tunbridge EM, Harrison PJ, Harmer CJ, Cowen P, Morrison PD (2014) How cannabis causes paranoia: Using the intravenous administration of Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) to identify key cognitive mechanisms leading to paranoia. *Schizophr Bull*
- Freeman D, Fowler D (2009) Routes to psychotic symptoms: trauma, anxiety and psychosis-like experiences. *Psychiatry Res* 169:107–112.
- Freeman D, Freeman J: Paranoia; The twenty-first century fear. Oxford University Press, Oxford, 2008, S. 1- 162
- Freeman D, Garety PA (2000) Comments on the content of persecutory delusions: does the definition need clarification? *Br J Clin Psychol* 39 (Pt 4):407–414.
- Freeman D, Garety PA, Bebbington PE, Smith B, Rollinson R, Fowler D, Kuipers E, Ray K, Dunn G (2005b) Psychological investigation of the structure of paranoia in a non-clinical population. *Br J Psychiatry* 186:427–435.

- Freeman D, Morrison PD, Murray RM, Evans N, Lister R, Dunn G (2013a) Persecutory ideation and a history of cannabis use. *Schizophr Res* 148:122–125.
- Freeman D, Pugh K, Vorontsova N, Antley A, Slater M (2010) Testing the continuum of delusional beliefs: An experimental study using virtual reality. *J Abnorm Psychol* 119:83–92.
- Freeman D, Pugh K, Garety P (2008) Jumping to conclusions and paranoid ideation in the general population. *Schizophr Res* 102:254–260.
- Freeman D, Startup H, Dunn G, Wingham G, Černis E, Evans N, Lister R, Pugh K, Cordwell J, Kingdon D (2013b) Persecutory delusions and psychological well-being. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*
- Galfalvy H, Haghghi F, Hodgkinson C, Goldman D, Oquendo MA, Burke A, Huang Y-y, Giegling I, Rujescu D, Bureau A, Turecki G, Mann JJ (2015) A genome-wide association study of suicidal behavior. *Am J Med Genet Part B* 168B:557-563
- Giegling I, Hartmann AM, Genius J, Benninghoff J, Möller H, Rujescu D (2008) Systems biology and complex neurobehavioral traits. *Pharmacopsychiatry* 41 Suppl 1:S32-6.
- Goodwin FK, Jamison KR: Manic-depressive illness: Bipolar disorders and recurrent depression. 2. Aufl. Oxford University Press, New York, 2007, pp. 53 - 60 .
- Green AE, Munafò MR, DeYoung CG, Fossella JA, Fan J, Gray JR (2008a) Using genetic data in cognitive neuroscience; From growing pains to genuine insights. *Nat Rev Neurosci* 9:710–720.
- Green C, Freeman D, Kuipers E, Bebbington P, Fowler D, Dunn G, Garety PA (2008b) Measuring ideas of persecution and social reference: the Green et al. Paranoid Thought Scales (GPTS). *Psychol Med* 38.
- Gromann PM, Heslenfeld DJ, Fett A, Joyce DW, Shergill SS, Krabbendam L (2013) Trust versus paranoia: abnormal response to social reward in psychotic illness. *Brain* 136:1968–1975.
- Haddock G, McCarron J, Tarrrier N, Faragher EB (1999) Scales to measure dimensions of hallucinations and delusions: the psychotic symptom rating scales (PSYRATS). *Psychol Med* 29:879–889.
- Handel RW, Archer RP, Elkins DE, Mason JA, Simonds-Bisbee EC (2011) Psychometric properties of the Minnesota Multiphasic Personality Inventory-Adolescent (MMPI-A) Clinical, Content, and Supplementary scales in a forensic sample. *J Pers Assess* 93:566–581.
- Hartmann AS, Thomas JJ, Wilson AC, Wilhelm S (2013) Insight impairment in body image disorders: Delusionality and overvalued ideas in anorexia nervosa versus body dysmorphic disorder. *Psychiatry Res* 210:1129–1135.
- Hashimoto R, Ohi K, Yasuda Y, Fukumoto M, Iwase M, Iike N, Azechi M, Ikezawa K, Takaya M, Takahashi H, Yamamori H, Okochi T, Tanimukai H, Tagami S, Morihara T, Okochi M, Tanaka T, Kudo T, Kazui H, Iwata N, Takeda M (2010) The impact of a genome-wide supported psychosis variant in the ZNF804A gene on memory function in schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 153B:1459–1464.
- Hass J, Walton E, Kirsten H, Liu J, Priebe L, Wolf C, Karbalai N, Gollub R, White T, Roessner V, Müller KU, Paus T, Smolka MN, Schumann G, Scholz M, Cichon S, Calhoun V, Ehrlich S (2013) A Genome-Wide Association Study Suggests Novel Loci Associated with a Schizophrenia-Related Brain-Based Phenotype. *PLoS ONE* 8:e64872.
- Hathaway SR, McKinley JC (Engel RR Hrsg. der deutschen Version): MMPI-2-Minnesota multiphasic personality inventory-2; Manual. Huber, Bern, 2000, S. 1-153.
- Hattersley AT, McCarthy MI (2005) What makes a good genetic association study? *Lancet* 366:1315–1323.
- Hiramatsu H, Kyono K, Higashiyama Y, Fukushima C, Shima H, Sugiyama S, Inaka K, Yamamoto A, Shimizu R (2003) The structure and function of human dipeptidyl peptidase IV, possessing a unique eight-bladed -propeller fold. *Biochem Biophys Res Commun* 302:849–854.
- Hofer A, Fleischhacker WW: Schizophrenie, schizotyp und wahnhaftige Störungen (ICD-10 F2). In: Fleischhacker WW, Hinterhuber H (Hrsg): Lehrbuch Psychiatrie. Springer Vienna, 2012, S. 111–152.
- Horton LE, Barrantes-Vidal N, Silvia PJ, Kwapił TR (2014) Worries about being judged versus being harmed: disentangling the association of social anxiety and paranoia with schizotypy. *PLoS ONE* 9:e96269.
- Javitt DC (2010) Glutamatergic theories of schizophrenia. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 47:4–16.

- Johns LC, Cannon M, Singleton N, Murray RM, Farrell M, Brugha T, Bebbington P, Jenkins R, Meltzer H (2004) Prevalence and correlates of self-reported psychotic symptoms in the British population. *Br J Psychiatry* 185:298–305.
- Johnson J, Horwath E, Weissman MM (1991) The validity of major depression with psychotic features based on a community study. *Arch Gen Psychiatry* 48:1075–1081.
- Kelleher I, Harley M, Murtagh A, Cannon M (2011) Are screening instruments valid for psychotic-like experiences? A validation study of screening questions for psychotic-like experiences using in-depth clinical interview. *Schizophr Bull* 37: 362-369.
- Kendler KS (1980) The nosologic validity of paranoia (simple delusional disorder). A review. *Arch Gen Psychiatry* 37:699–706.
- Kendler KS (1996) Lifetime prevalence, demographic risk factors, and diagnostic validity of nonaffective psychosis as assessed in a US community sample. *Arch Gen Psychiatry* 53:1022.
- Kendler KS (2005) Psychiatric genetics: a methodologic critique. *Am J Psychiat* 162:3–11.
- Kendler KS, Bulik CM, Silberg J, Hettema JM, Myers J, Prescott CA (2000) Childhood sexual abuse and adult psychiatric and substance use disorders in women: an epidemiological and cotwin control analysis. *Arch Gen Psychiatry* 57:953–959.
- King M, Nazroo J, Weich S, McKenzie K, Bhui K, Karlsen S, Karlson S, Stansfeld S, Tyrer P, Blanchard M, Lloyd K, McManus S, Sproston K, Erens B (2005) Psychotic symptoms in the general population of England - a comparison of ethnic groups (The EMPIRIC study). *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 40:375–381.
- Koelkebeck K, Pedersen A, Suslow T, Kueppers KA, Arolt V, Ohrmann P (2010) Theory of Mind in first-episode schizophrenia patients: correlations with cognition and personality traits. *Schizophr Res* 119:115–123.
- Koo SJ, Kochlamazashvili G, Rost B, Puchkov D, Gimber N, Lehmann M, Tadeus G, Schmoranz J, Rosenmund C, Haucke V, Maritzen T (2015) Vesicular Synaptobrevin/VAMP2 Levels Guarded by AP180 Control Efficient Neurotransmission. *Neuron* 88:330–344.
- Kropidlowski A. 2015. Konstruktion und Validierung einer Skala zur Erfassung paranoiden Denkens aus dem Itempool des Minnesota Multiphasic Personality Inventory-2 [Bachelorarbeit]. Halle: Universität.
- Langdon R, Corner T, McLaren J, Ward PB, Coltheart M (2006) Externalizing and personalizing biases in persecutory delusions: the relationship with poor insight and theory-of-mind. *Behav Res Ther* 44:699–713.
- Laruelle M (2014) Schizophrenia: from dopaminergic to glutamatergic interventions. *Curr Opin Pharmacol* 14:97–102.
- Lau C, Wang H, Hsu J, Liu M (2013) Does the dopamine hypothesis explain schizophrenia? *Rev Neurosci* 24:389–400.
- Le Hir H, Nott A, Moore MJ (2003) How introns influence and enhance eukaryotic gene expression. *Trends Biochem Sci* 28: 215-220
- Lencz T, Szeszko PR, DeRosse P, Burdick KE, Bromet EJ, Bilder RM, Malhotra AK (2010) A schizophrenia risk gene, ZNF804A, influences neuroanatomical and neurocognitive phenotypes. *Neuropsychopharmacology* 35:2284–2291.
- Lencz T, Knowles E, Davies G, Guha S, Liewald DC, Starr JM, Djurovic S, Melle I, Sundet K, Christoforou A, Reinvang I, Mukherjee S, DeRosse P, Lundervold A, Steen VM, John M, Espeseth T, Rääkkönen K, Widen E, Palotie A, Eriksson JG, Giegling I, Konte B, Ikeda M, Roussos P, Giakoumaki S, Burdick KE, Payton A, Ollier W, Horan M, Donohoe G, Morris D, Corvin A, Gill M, Pendleton N, Iwata N, Darvasi A, Bitsios P, Rujescu D, Lahti J, Hellard SL, Keller MC, Andreassen OA, Deary IJ, Glahn DC, Malhotra AK (2014) Molecular genetic evidence for overlap between general cognitive ability and risk for schizophrenia: a report from the Cognitive Genomics Consortium (COGENT). *Mol Psychiatry* 19:168–174.
- Li M, Wang Y, Zheng X, Ikeda M, Iwata N, Luo X, Chong S, Lee J, Rietschel M, Zhang F, Müller-Myhsok B, Cichon S, Weinberger DR, Mattheisen M, Schulze TG, Martin NG, Mitchell PB, Schofield PR, Liu J, Su B (2012) Meta-analysis and brain imaging data support the involvement of VRR2 (rs2312147) in schizophrenia susceptibility. *Schizophr Res* 142:200–205.
- Lichtenstein P, Yip BH, Björk C, Pawitan Y, Cannon TD, Sullivan PF, Hultman CM (2009) Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study. *Lancet* 373:234–239.

- Lincoln T, Keller E (2008) Delusions and hallucinations in students compared to the general population. *Psychol Psychother* 81:231–235.
- Lincoln T, Keller E, Rief W (2009) Die Erfassung von Wahn und Halluzinationen in der Normalbevölkerung; Deutsche Adaptionen des Peter et al. Delusions Inventory (PDI) und der Launay Slade Hallucination Scale (LSHS-R). *Diagnostica* 55:29–40.
- Lincoln TM (2007) Relevant dimensions of delusions: Continuing the continuum versus category debate. *Schizophr Res* 93:211–220.
- Lincoln TM, Salzmann S, Ziegler M, Westermann S (2011) When does jumping-to-conclusions reach its peak? The interaction of vulnerability and situation-characteristics in social reasoning. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 42:185–191.
- Lux V: *Genetik und psychologische Praxis*. VS Verlag für Sozialwissenschaften, Wiesbaden, 2012, S. 166–185.
- Maher BA (2005) Delusional thinking and cognitive disorder. *Integr Physiol Behav Sci* 40:136–146.
- Maher BA (1974) Delusional thinking and perceptual disorder. *J Individ Psychol* 30:98–113.
- Maritzen T, Koo SJ, Hauke V (2012) Turning CALM into excitement: AP180 and CALM in endocytosis and disease. *Biol Cell* 104:588–602.
- Martin JA, Penn DL (2001) Social cognition and subclinical paranoid ideation. *Br J Clin Psychol* 40:261–265.
- Martinelli C, Cavanagh K, Dudley REJ (2013) The impact of rumination on state paranoid ideation in a nonclinical sample. *Behav Ther* 44:385–394.
- McKay R, Langdon R, Coltheart M (2007) Jumping to delusions? Paranoia, probabilistic reasoning and need for closure. *Cogn Neuropsychiatry* 12:362–376.
- McLean J, Maxwell M, Platt S, Harris F., Jepson R (2008) Risk and protective factors for suicide and suicidal behaviour - A literature review. Scottish Government Social Research, Edinburgh.
- Meltzer HY, Stahl SM (1976) The dopamine hypothesis of schizophrenia: A Review. *Schizophr Bull* 2:19–76.
- Merjonen P, Keltikangas-Järvinen L, Jokela M, Seppälä I, Lyytikäinen L, Pulkki-Råback L, Kivimäki M, Elovainio M, Kettunen J, Ripatti S, Kähönen M, Viikari J, Palotie A, Peltonen L, Raitakari OT, Lehtimäki T (2011) Hostility in adolescents and adults: a genome-wide association study of the Young Finns. *Translational Psychiatr* 1:e11.
- MMPI-2 Scales University of Minnesota Press. <http://www.upress.umn.edu/test-division/mmpi-2/mmpi-2-scales>. Zugegriffen: 21. September 2014.
- Möller HJ: *Schizophrene Psychosen*. In: Möller H, Laux G, Deister A, Schulte-Körne G (Hrsg) *Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie*. 5. Aufl. Thieme, Stuttgart, 2013 S. 154–179.
- Möller HJ, Schraub A, Riedel M: *Schizophrene Psychosen*. In: Möller HJ, Laux G, Kapfhammer HP (Hrsg) *Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie*. 4. Aufl. Springer Verlag Berlin Heidelberg, 2011, S. 213–324.
- Morgan JF (2007) P value fetishism and use of Bonferroni adjustment. *EBMH* 10: 34-35
- Morita Y, Ujike H, Tanaka Y, Otani K, Kishimoto M, Morio A, Kotaka T, Okahisa Y, Matsushita M, Morikawa A, Hamase K, Zaitzu K, Kuroda S (2007) A genetic variant of the serine racemase gene is associated with schizophrenia. *Biol Psychiat* 61:1200–1203.
- Mountjoy RL, Farhall FJ, Rossell LS (2014) A phenomenological investigation of overvalued ideas and delusions in clinical and subclinical anorexia nervosa. *Psychiatry Res*.
- Need AC, Ge D, Weale ME, Maia J, Feng S, Heinzen EL, Shianna KV, Yoon W, Kasperaviciute D, Gennarelli M, Strittmatter WJ, Bonvicini C, Rossi G, Jayathilake K, Cola PA, McEvoy JP, Keefe RS, Fisher EM, St. Jean PL, Giegling I, Hartmann AM, Möller HJ, Ruppert A, Fraser G, Crombie C, Middleton LT, St. Clair D, Roses AD, Muglia P, Francks C, Rujescu D, Meltzer HY, Goldstein DB (2009) A genome-wide investigation of SNPs and CNVs in schizophrenia. *PLoS Genet*. 5:e1000373.
- O'Donovan MC, Craddock N, Norton N, Williams H, Peirce T, Moskvina V, Nikolov I, Hamshere M, Carroll L, Georgieva L, Dwyer S, Holmans P, Marchini JL, Spencer CC, Howie B, Leung HT, Hartmann AM, Möller HJ, Morris DW, Shi Y, Feng G, Hoffmann P, Propping P, Vasilescu C, Maier W, Rietschel M, Zammit S, Schumacher J, Quinn EM, Schulze TG, Williams NM, Giegling I, Iwata N, Ikeda M, Darvasi A, Shifman S, He L, Duan J, Sanders AR, Levinson DF, Gejman PV, Cichon S, Nöthen MM, Gill M, Corvin

- A, Rujescu D, Kirov G, Owen MJ, Buccola NG, Mowry BJ, Freedman R, Amin F, Black DW, Silverman JM, Byerley WF, Cloninger CR, Molecular Genetics of Schizophrenia Collaboration (2008) Identification of loci associated with schizophrenia by genome-wide association and follow-up. *Nat Genet* 40:1053–1055.
- Oyebo F (2008) The neurology of psychosis. *Med Princ Pract* 17:263–269.
- Parasuraman R, Jiang Y (2012) Individual differences in cognition, affect, and performance; Behavioral, neuroimaging, and molecular genetic approaches. *NeuroImage* 59:70–82.
- Perneger TV (1998) What's wrong with Bonferroni adjustments. *BMJ* 316: 1236-1238
- Peters ER, Joseph SA, Day S, Garety P (2004) Measuring delusional ideation: the 21-item Peters et al. Delusions Inventory (PDI). *Schizophr Bull* 30:1005–1022.
- Peters ER, Joseph SA, Garety PA (1999) Measurement of delusional ideation in the normal population: introducing the PDI (Peters et al. Delusions Inventory). *Schizophr Bull* 25:553–576.
- Pishva E, Kenis G, van den Hove D, Lesch K, Boks MPM, van Os J, Rutten BPF (2014) The epigenome and postnatal environmental influences in psychotic disorders. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 49:337–348.
- Poulton R, Caspi A, Moffitt TE, Cannon M, Murray R, Harrington H (2000) Children's Self-Reported Psychotic Symptoms and Adult Schizophreniform Disorder. *Arch Gen Psychiatry* 57:1053.
- Priebe L, Degenhardt F, Strohmaier J, Breuer R, Herms S, Witt SH, Hoffmann P, Kulbida R, Mattheisen M, Moebus S, Meyer-Lindenberg A, Walter H, Mössner R, Nenadic I, Sauer H, Rujescu D, Maier W, Rietschel M, Nöthen MM, Cichon S (2013) Copy number variants in German patients with schizophrenia. *PLoS ONE* 8:e64035.
- Psychosis Endophenotypes International Consortium, Wellcome Trust Case-Control Consortium 2, Bramon E, Pirinen M, Strange A, Lin K, Freeman C, Bellenguez C, Su Z, Band G, Pearson R, Vukcevic D, Langford C, Deloukas P, Hunt S, Gray E, Dronov S, Potter SC, Tashakkori-Ghanbaria A, Edkins S, Bumpstead SJ, Arranz MJ, Bakker S, Bender S, Bruggeman R, Cahn W, Chandler D, Collier DA, Crespo-Facorro B, Dazzan P, de Haan L, Di Forti M, Dragovic M, Giegling I, Hall J, Iyegbe C, Jablensky A, Kahn RS, Kalaydjieva L, Kravariti E, Lawrie S, Linszen DH, Mata I, McDonald C, McIntosh A, Myin-Germeys I, Ophoff RA, Pariante CM, Paunio T, Picchioni M, Psychiatric Genomics Consortium, Ripke S, Rujescu D, Sauer H, Shaikh M, Sussmann J, Suvisaari J, Tosato S, Toulopoulou T, van Os J, Walshe M, Weisbrod M, Whalley H, Wiersma D, Blackwell JM, Brown MA, Casas JP, Corvin A, Duncanson A, Jankowski JAZ, Markus HS, Mathew CG, Palmer CNA, Plomin R, Rautanen A, Sawcer SJ, Trembath RC, Wood NW, Barroso I, Peltonen L, Lewis CM, Murray RM, Donnelly P, Powell J, Spencer CCA (2014) A genome-wide association analysis of a broad psychosis phenotype identifies three loci for further investigation. *Biolog Psychiatr* 75:386–397.
- Purcell S, Chang C. PLINK 1.9. <https://www.cog-genomics.org/plink2>. Zugegriffen: 12. Februar 2015.
- Raine A (1991) The SPQ: a scale for the assessment of schizotypal personality based on DSM-III-R criteria. *Schizophr Bull* 17:555–564.
- Ripke S, Sanders AR, Kendler KS, Levinson DF, Sklar P, Holmans PA, Lin DY, Duan J, Ophoff RA, Andreassen OA, Scolnick E, Cichon S, St. Clair D, Corvin A, Gurling H, Werge T, Rujescu D, Blackwood DHR, Pato CN, Malhotra AK, Purcell S, Dudbridge F, Neale BM, Rossin L, Visscher PM, Posthuma D, Ruderfer DM, Fanous A, Stefansson H, Steinberg S, Mowry BJ, Golimbet V, De Hert M, Jönsson EG, Bitter I, Pietiläinen OPH, Collier DA, Tosato S, Agartz I, Albus M, Alexanderr M, Amdur RL, Amin F, Bass N, Bergen SE, Black DW, Børglum AD, Brown MA, Bruggeman R, Buccola NG, Byerley WF, Cahn W, Cantor RM, Carr VJ, Catts SV, Choudhury K, Cloninger CR, Cormican P, Craddock N, Danoy PA, Datta S, de Haan L, Demontis D, Dikeos D, Djurovic S, Donnelly P, Donohoe G, Duong L, Dwyer S, Fink-Jensen A, Freedman R, Freimer NB, Friedl M, Georgieva L, Giegling I, Gill M, Lenthøj B, Godard S, Hamshere M, Hansen M, Hansen T, Hartmann AM, Henskens FA, Hougaard DM, Hultman CM, Ingason A, Jablensky AV, Jakobsen KD, Jay M, Jürgends G, Kahn RS, Keller MC, Kenis G, Kenny E, Kim Y, Kirov GK, Konnerth H, Konte B, Krabbendam L, Krasucki R, Lasseter VK, Laurent C, Lawrence J, Lencz T, Lerer FB, Liang KY, Lichtenstein P, Lieberman JA, Linszen DH, Lönngqvist J, Loughland CM, Maclean AW, Maher BS, Maier W, Mallet J, Malloy P, Mattheisen M, Mattingsdal M, McGhee KA, McGrath JJ, McIntosh A, McLean DE, McQuillin A, Melle I, Michie PT, Milanova V, Morris DW, Mors O, Mortensen PB, Moskvina V, Muglia P, Myin-Germeys I, Nertney DA, Nestadt G, Nielsen J, Nikolov I, Nordentoft M, Norton N, Nöthen MM, O'Dushlaine CT, Olincy A, Olsen L, O'Neill FA, Ørntoft TF, Owen MJ, Pantelis C, Papadimitriou G, Pato MT, Peltonen L, Petursson H, Pickard B, Pimm J, Pulver AE,

- Puri V, Quedsted D, Quinn EM, Rasmussen HB, Réthelyi JM, Ribble R, Rietschel M, Riley BP, Ruggeri M, Schall U, Schulze TG, Schwab SG, Scott RJ, Shi J, Sigurdsson E, Silverman JM, Spencer CCA, Stefansson K, Strange A, Strengman E, Stroup TS, Suvisaari J, Terenius L, Thirumalai S, Thygesen JH, Timm S, Toncheva D, van den Oord E, van Os J, van Winkel R, Veldink J, Walsh D, Wang AG, Wiersma D, Wildenauer DB, Williams HJ, Williams NM, Wormly B, Zammit S, Sullivan PF, O'Donovan MC, Daly MJ, Gejman PV, The Schizophrenia Psychiatric Genome-Wide Association Study Consortium (2011) Genome-wide association study identifies five new schizophrenia loci. *Nat Genet* 43:969–976.
- Sartorius N, Jablensky A, Korten A, Ernberg G, Anker M, Cooper JE, Day R (1986) Early manifestations and first-contact incidence of schizophrenia in different cultures. A preliminary report on the initial evaluation phase of the WHO Collaborative Study on determinants of outcome of severe mental disorders. *Psychol Med* 16:909–928.
- Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, Ripke S, Neale BM, Corvin A, Walters JTR, Farh KH, Holmans PA, Lee P, Bulik-Sullivan B, Collier DA, Huang H, Pers TH, Agartz I, Agerbo E, Albus M, Alexander M, Amin F, Bacanu SA, Begeman M, Belliveau RA Jr., Bene J, Bergen SE, Bevilacqua E, Bigdeli TB, Black DW, Bruggeman R, Buccola NG, Buckner RL, Byerley W, Cahn W, Cai G, Champion D, Cantor RM, Carr VJ, Carrera N, Catts SV, Chambert KD, Chan RCK, Chan RYL, Chen EYH, Cheng W, Cheung EFC, Chong SA, Cloninger CR, Cohen D, Cohen N, Cormican P, Craddock N, Crowley JJ, Curtis D, Davidson M, Davis KL, Degenhardt F, Favero JD, Demontis D, Dikeos D, Dinan T, Djurovic S, Donohoe G, Drapeau E, Duan J, Dudbridge F, Durmishi N, Eichhammer P, Eriksson J, Escott-Price V, Essioux L, Fanous AH, Farrell MS, Frank J, Franke L, Freedman R, Freimer NB, Friedl M, Friedman JI, Fromer M, Genovese G, Georgieva L, Giegling I, Giusti-Rodriguez P, Godard S, Goldstein JI, Golimbet V, Gopal S, Gratten J, de Haan L, Hammer C, Hamshere ML, Hansen M, Handen T, Haroutunian V, Hartmann AM, Henskens FA, Herms S, Hirschhorn JN, Hoffmann P, Hofman A, Hollegaard MV, Hougaard DM, Ikeda M, Joa I, Julia A, Kahn RS, Kalaydjieva L, Karachanak-Yankova S, Karjalainen J, Kavanagh D, Keller MC, Kennedy JL, Khrunin A, Kim Y, Klovins J, Knowles JA, Konte B, Kucinskas V, Kucinskiene ZA, Kuzelova-Ptackova H, Kähler AK, Laurent C, Lee J, Lee SH, Legge SE, Lerer B, Li M, Li T, Liang KY, Lieberman J, Limborska S, Loughland CM, Lubinski J, Lönnqvist J, Macek M, Magnusson PKE, Maher BS, Maier W, Mallet J, Marsal S, Mattheisen M, Mattingsdal M, McCarley RW, McDonald C, McIntosh AM, Meier S, Meijer CJ, Melegh B, Melle I, Meshulam-Gately RI, Metspalu A, Michie PT, Milani L, Milanova V, Mokrab Y, Morris DW, Mors O, Murphy KC, Murray RM, Myin-Germeys I, Müller-Myhsok B, Nelis M, Nenadic I, Nertney DA, Nestadt G, Nicodemus KK, Nikitina-Zake L, Nisenbaum L, Nordin A, O'Callaghan E, O'Dushlaine C, O'Neill FA, Oh SY, Olincy A, Olsen L, van Os J, Psychosis Endophenotypes International Consortium, Pantelis C, Papadimitriou GN, Papiol S, Parkhomenko E, Pato MT, Paunio T, Pejovic-Milovancevic M, Perkins DO, Pietiläinen O, Pimm J, Pocklington AJ, Powell J, Price A, Pulver AE, Purcell SM, Quedsted D, Rasmussen HB, Reichenberg A, Reimers MA, Richards AL, Roffman JL, Roussos O, Ruderfer DM, Slomaa V, Sanders AR, Schall U, Schubert CR, Schulze TG, Schwab SG, Scolnick EM, Scott RJ, Seiman LJ, Shi J, Sigurdsson E, Silagadze T, Silverman JM, Sim K, Slominsky P, Smoller JW, So HC, Spencer CCA, Stahl EA, Stefansson H, Steinberg S, Stogmann E, Straub RE, Stengmann E, Strohmaier J, Stroup TS, Subramaniam M, Suvisaari J, Svrakic DM, Szatkiewicz JP, Söderman E, Thirumalai S, Toncheva D, Tosato S, Veijola J, Waddington J, Walsh D, Wang D, Wang Q, Webb BT, Weiser M, Wildenauer DB, Williams NM, Williams S, Witt SH, Wolen AR, Wong EHM, Wormley BK, Xi HS, Zai CC, Zheng X, Zimprich F, Wray NR, Stefansson K, Visscher PM, Wellcome Trust Case Control Consortium 2, Adolfsson R, Andreassen OA, Blackwood DHR, Bramon E, Duxbaum JD, Børglum AD, Cichon S, Darvasi A, Domenici E, Ehrreich H, Esko T, Gejman PV, Gill M, Gurling H, Hultmann CM, Iwata N, Jablensky AV, Jönsson EG, Kendler KS, Kirov G, Knight J, Lencz T, Levinson DF, Li QS, Liu J, Malhotra AK, McCarroll SA, McQuillin A, Moran JL, Mortensen PB, Mowry BJ, Nöthen MM, Ophoff RA, Owen MJ, Palotie A, Pato CN, Petrysehn TL, Posthuma D, Rietschel M, Riley BP, Rujescu D, Sham PC, Sklar P, St. Clair D, Weinberger DR, Wendland JR, Werge T, Daley MJ, Sullivan PE, O'Donovan M (2014) Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature* 511:421–427.
- Schulze TG, Ohlraun S, Czerski PM, Schumacher J, Kassem L, Deschner M, Gross M, Tullius M, Heidmann V, Kovalenko S, Jamra RA, Becker T, Leszczynska-Rodziewicz A, Hauser J, Illig T, Klopp N, Wellek S, Cichon S, Henn FA, McMahon FJ, Maier W, Propping P, Nöthen MM, Rietschel M (2005) Genotype-phenotype studies in bipolar disorder showing association between the DAOA/G30 locus and persecutory delusions: a first step toward a molecular genetic classification of psychiatric phenotypes. *Am J Psychiatry* 162:2101–2108.

- 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.
- Schutters SIJ, Dominguez M, Knappe S, Lieb R, van Os J, Schruers KRJ, Wittchen H (2012) The association between social phobia, social anxiety cognitions and paranoid symptoms. *Acta Psychiatr Scand* 125:213–227.
- Shakoor S, McGuire P, Cardno AG, Freeman D, Plomin R, Ronald A (2014) A Shared Genetic Propensity Underlies Experiences of Bullying Victimization in Late Childhood and Self-Rated Paranoid Thinking in Adolescence. *Schizophr Bull*.
- Shakoor S, Zavos HMS, Haworth CMA, McGuire P, Cardno AG, Freeman D, Ronald A (2016) Association between stressful life events and psychotic experiences in adolescence: evidence for gene-environment correlations. *Br J Psychiatry* 1-7.
- Sieradzka D, Power RA, Freeman D, Cardno AG, Dudbridge F, Ronald A (2015) Heritability of Individual Psychotic Experiences Captured by Common Genetic Variants in a Community Sample of Adolescents. *Behav Genet* 45:493–502.
- Sohn H, Kim B, Kim KH, Kim M, Choi TK, Lee S (2014) Effects of VRK2 (rs2312147) on white matter connectivity in patients with schizophrenia. *PloS one* 9:e103519.
- Startup H, Freeman D, Garety PA (2008) Jumping to conclusions and persecutory delusions. *Eur Psychiat* 23:457–459.
- Statistisches Bundesamt Deutschland (2014a) GENESIS-Online-Datenbank. Statistisches Bundesamt, Wiesbaden. <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/logon>. Zugegriffen: 02.10.2014.
- Statistisches Bundesamt Deutschland (2014b) Bevölkerung nach allgemeinen und beruflichen Bildungsabschlüssen 2014. Statistisches Bundesamt, Wiesbaden. <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/BildungForschungKultur/Bildungsstand/Aktuell.html>. Zugegriffen: 02.05.2016
- Stefanis NC, Hatzimanolis A, Avramopoulos D, Smyrnis N, Evdokimidis I, Stefanis CN, Weinberger DR, Straub RE (2013) Variation in psychosis gene ZNF804A is associated with a refined schizotypy phenotype but not neurocognitive performance in a large young male population. *Schizophr Bull* 39:1252–1260.
- Stefanis NC, Mandelli L, Hatzimanolis A, Zaninotto L, Smyrnis N, Avramopoulos D, Evdokimidis I, Serretti A (2011) Serotonin transporter gene variants and prediction of stress-induced risk for psychological distress. *Genes Brain Behav* 10:536–541.
- Stefansson H, Rujescu D, Chichon S, Pietiläinen OPH, Ingason A, Steinberg S, Fossdal R, Sigurdsson E, Sigmundsson T, Buizer-Voskamp JE, Hansen T, Jakobsen KD, Muglia P, Francks C, Matthews PM, Gylfason A, Halldorsson BV, Gudbjartsson D, Thorgeirsson TE, Sigurdsson A, Jonasdottir A, Jonasdottir A, Bjornsson A, Mattiasdottir S, Blondal T, Haraldsson M, Magnusdottir BB, Giegling I, Möller HJ, Hartmann AM, Shianna KV, Ge D, Need AC, Crombie C, Fraser G, Walker N, Lonnqvist J, Suvisaari J, Tuulio-Henriksson A, Paunio T, Toulopoulou T, Bramon E, Di Forti M, Murray R, Ruggeri M, Vassos E, Tosato S, Walshe M, Li T, Vasilescu C, Mühleisen TW, Wang AG, Ullum H, Djurovic S, Melle I, Olesen J, Kiemenev LA, Franke B, GROUP, Sabatti C, Freimer NB, Gulcher JR, Thorsteinsdottir U, Kong A, Andreassen OA, Ophoff RA, Georgi A, Rietschel M, Werge T, Petursson H, Goldstein DB, Nöthen MM, Pelton L, Collier DA, St. Clair D, Stefansson K (2008) Large recurrent microdeletions associated with schizophrenia. *Nature* 455:232–236.
- Steinberg S, de Jong S, Irish Schizophrenia Genomics Consortium, Andreassen OA, Werge T, Børghlum AD, Mors O, Mortensen PB, Gustafsson O, Costas J, Pietiläinen OP, Demontis D, Papiol S, Huttenlocher J, Mattheisen M, Breuer R, Vassos E, Giegling I, Fraser G, Walker N, Tuulio-Henriksson A, Suvisaari J, Lonnqvist J, Paunio T, Agartz I, Melle J, Djurovic S, Strengman E, GROUP, Jürgens G, Glenthøj B, Terenius L, Hougaard DM, Ørntoft T, Wiuf C, Didriksen M, Hollegaard MV, Nordentoft M, van Winkel R, Kenis G, Abramova L, Kaleda V, Arrojo M, Sanjuán J, Arango C, Sperling S, Rossner M, Ribolsi M, Magni V, Siracusano A, Christiansen C, Kiemenev LA, Veldink J, van den Berg L, Ingason A, Murgli P, Murray R, Nöthen MM, Sigurdsson E, Petursson H, Thorsteinsdottir U, Kong A, Rubino IA, De Hert M, Réthelyi JM, Bitter I, Jönsson EG, Golimbet V, Carracedo A, Ehrenreich H, Craddock N, Owen MJ, O'Donovan MC, Wellcome Trust Case Control Consortium 2, Ruggeri M, Tosato S, Peltonen L, Ophoff RA, Collier DA, St. Clair D, Rietschel M, Cichon S, Stefansson H, Rujescu D, Stefansson KI (2011) Common variants at VRK2 and TCF4 conferring risk of schizophrenia. *Hum Mol Genet* 20:4076–4081.

- Steinglass JE, Eisen JL, Attia E, Mayer L, Walsh BT (2007) Is anorexia nervosa a delusional disorder? An assessment of eating beliefs in anorexia nervosa. *J Psychiatr Pract* 13:65–71.
- Strauss JS (1969) Hallucinations and delusions as points on continua function. Rating scale evidence. *Arch Gen Psychiatry* 21:581–586.
- Sullivan PF (2007) Spurious genetic associations. *Biolog Psychiatr* 61:1121–1126.
- Sullivan PF, Kendler KS, Neale MC (2003) Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies. *Arch Gen Psychiatry* 60:1187–1192.
- SzGene database. <http://www.szgene.org/>. Zugegriffen: 10. Juli 2014.
- Tandon R, Keshavan MS, Nasrallah HA (2008) Schizophrenia, "just the facts" what we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology. *Schizophr Res* 102:1–18.
- Tiwari AK, Zai CC, Müller DJ, Kennedy JL (2010) Genetics in schizophrenia: where are we and what next? *Dialogues Clin Neurosci* 12:289–303.
- Tölle R, Windgassen K, Lempp R, du Bois R: *Psychiatrie; einschließlich Psychotherapie*. 16. Aufl. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2012, S. 176-230.
- Tost H, Bilek E, Meyer-Lindenberg A (2012) Brain connectivity in psychiatric imaging genetics. *Neuro-Image* 62:2250–2260.
- van Os J (2003) Is there a continuum of psychotic experiences in the general population? *Epidemiol Psychiatr Soc* 12:242–252.
- van Os J, Hanssen M, Bijl RV, Ravelli A (2000) Strauss (1969) revisited: a psychosis continuum in the general population? *Schizophr Res* 45:11–20.
- van Os J, Verdoux H, Maurice-Tison S, Gay B, Liraud F, Salamon R, Bourgeois M (1999) Self-reported psychosis-like symptoms and the continuum of psychosis. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 34:459–463.
- Verdoux H, van Os J (2002) Psychotic symptoms in non-clinical populations and the continuum of psychosis. *Schizophr Res* 54:59–65.
- Verdoux H, van Os J, Maurice-Tison S, Gay B, Salamon R, Bourgeois M (1998) Is early adulthood a critical developmental stage for psychosis proneness? A survey of delusional ideation in normal subjects. *Schizophr Res* 29:247–254.
- Waites CL, Garner CC (2011) Presynaptic function in health and disease. *Trends Neurosci* 34:326–337.
- Walter H, Schnell K, Erk S, Arnold C, Kirsch P, Esslinger C, Mier D, Schmitgen MM, Rietschel M, Witt SH, Nöthen MM, Cichon S, Meyer-Lindenberg A (2011) Effects of a genome-wide supported psychosis risk variant on neural activation during a theory-of-mind task. *Mol Psychiatry* 16:462–470.
- Walters JT, Corvin A, Owen M, Williams H, Dragovic M, Quinn E, Judge R, Smith D, Norton N, Giegling I, Hartmann A, Möller HJ, Muglia P, Moskvina V, Dwyer S, O'Donoghue T, Morar B, Cooper M, Chandler D, Jablensky A, Gill M, Kaladjeva L, Morris D, O'Donovan M, Rujescu D, Donohoe G (2010) Psychosis susceptibility gene ZNF804A and cognitive performance in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 67:692–700.
- Warman DM, Lysaker PH, Martin JM, Davis L, Haudenschild SL (2007) Jumping to conclusions and the continuum of delusional beliefs. *Behav Res Ther* 45:1255–1269.
- Watzke S, Schwenke J (2014) Irrationale Überzeugungen und Paranoia. *Nervenheilkunde* 33:617–625.
- Wigman JTW, van Nierop M, Vollebergh WAM, Lieb R, Beesdo-Baum K, Wittchen HU, van Os J (2012) Evidence that psychotic symptoms are prevalent in disorders of anxiety and depression, impacting on illness onset, risk, and severity – implications for diagnosis and ultra-high risk research. *Schizophr Bull* 38: 247-257
- Wood JG, Joyce PR, Miller AL, Mulder RT, Kennedy MA (2002) A polymorphism in the dopamine beta-hydroxylase gene is associated with "paranoid ideation" in patients with major depression. *Biolog Psychiatr* 51:365–369.
- Xia M, Liu Y, Figueroa DJ, Chiu C, Wei N, Lawlor A, Lu P, Sur C, Koblan KS, Connolly TM (2004) Characterization and localization of a human serine racemase. *Brain research. Mol Brain Res* 125:96–104.
- Yao PJ, Morsch R, Callahan LM, Coleman PD (1999) Changes in synaptic expression of clathrin assembly protein AP180 in Alzheimer's disease analysed by immunohistochemistry. *Neuroscience* 94:389–394.

- Yasuda Y, Hashimoto R, Ohi K, Fukumoto M, Umeda-Yano S, Yamamori H, Okochi T, Iwase M, Kazui H, Iwata N, Takeda M (2011) Impact on schizotypal personality trait of a genome-wide supported psychosis variant of the ZNF804A gene. *Neurosci Lett* 495:216–220.
- Zammit S, Hamshere M, Dwyer S, Georgiva L, Timpson N, Moskvina V, Richards A, Evans DM, Lewis G, Jones P, Owen MJ, O'Donovan MC (2014) A population-based study of genetic variation and psychotic experiences in adolescents. *Schizophr Bull* 40:1254–1262.
- Zavos HMS, Eley TC, McGuire P, Plomin R, Cardno AG, Freeman D, Ronald A (2016) Shared etiology of psychotic experiences and depressive symptoms in adolescence: a longitudinal twin study. *Schizophr Bull*: Sbw021
- Zavos HMS, Freeman D, Haworth CMA, McGuire P, Plomin R, Cardno AG, Ronald A (2014) Consistent etiology of severe, frequent psychotic experiences and milder, less frequent manifestations: a twin study of specific psychotic experiences in adolescence. *JAMA psychiatry* 71:1049–1057.
- Zhang Z, Gerstein M (2004) Large-scale analysis of pseudogenes in the human genome. *Curr Opin Genet Dev* 14:328–335.

Thesen

1. In der untersuchten Stichprobe ($n = 2635$) lässt sich theoriekonform eine Hierarchisierung paranoider Gedanken abbilden. Die gemessenen Häufigkeiten bejahter Items reichen von 0,9 % für Gedankengut mit psychotischem Charakter bis 37,8 % für soziale, nachvollziehbare Denkweisen.
2. Zur Quantifizierung paranoiden Denkens wurde im Rahmen der vorgestellten Studie eine Subskala „Paranoides Denken“ aus den Items des *Minnesota Multiphasic Personality Inventory* extrahiert. Die Überprüfung von Reliabilität und Validität ergab eine als befriedigend bewertete interne Konsistenz von $\alpha = 0,636$, sowie eine substantielle Korrelation mit der *GPTS* von $r = 0,607$.
3. Im Rahmen der genetischen Assoziationsanalyse ($n = 1174$) konnten unter Verwendung eines Regressionsmodells statistisch signifikante Zusammenhänge für sechs der 126 untersuchten Schizophrenie-Genmarkern dargestellt werden.
4. In einem weiteren Schritt erfolgte eine Übertragung der signifikanten Zusammenhänge auf die stetigen Skalenwerte der MMPI-Subskala „Paranoides Denken“ und ihre faktorenanalytisch extrahierten Subskalen „Soziale Bedenken“ und „Bedrohungserleben“. Lediglich für die genetischen Marker der Gene *SRR* und *SNAP91* konnten signifikante Effekte zur MMPI-Subskala „Paranoides Denken“ und den Faktor „Soziale Bedenken“ dargestellt werden. Außerdem konnten signifikante Zusammenhänge zur MMPI-Subskala „Paranoides Denken“ und den Faktor „Bedrohungserleben“ für den Polymorphismus des *TCF20*-Gens gezeigt werden.
5. Trotz dieser diskrepanten Befunde darf überwiegend davon ausgegangen werden, dass grundsätzlich die individuelle genetische Ausstattung eine Rolle bei der Entwicklung von paranoidem Denken in der Allgemeinbevölkerung spielt. Allerdings ist weitere Forschung nötig, um die gewonnenen Ergebnisse zu verifizieren und die im Rahmen der Studie neu aufgetauchten Fragen zu klären.

Erklärungen (gemäß Amtsblatt der MLU Nr. 2, 23.02.2016)

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

(2) Erklärung zum Wahrheitsgehalt der Angaben

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

(3) Eidesstattliche Erklärung

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.

Die Veröffentlichung von Teilergebnissen der vorliegenden Studie wird vorbereitet.

Halle, den 01.11.2016

Sandra Buck

Lebenslauf

Name	Sandra Franziska Buck
Geburtsdatum	03.06.1991
Geburtsort	Weingarten (Baden-Württemberg)
Nationalität	deutsch

Schulbildung

Oktober 1997 bis Juni 2010	Grundschule Eintürnen und Gymnasium Salvatorkolleg Bad Wurzach
25.06.2010	Allgemeine Hochschulreife

Freiwilliges Soziales Jahr

Juli 2010 bis Juni 2011	DRK Rettungsdienst Bodensee-Oberschwaben gGmbH
22.10.2010	Staatliche Prüfung zur Rettungssanitäterin an der DRK-Landesschule Baden-Württemberg

Studium

seit Oktober 2011	Humanmedizin an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
19.09.2013	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
13.10.2016	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
seit November 2016	Praktisches Jahr, Wahlfach Anästhesiologie

Danksagung

Vorweg gilt mein Dank den Probanden dieser Studie.

Zudem möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Dan Rujescu dafür bedanken, dass ich die Möglichkeit hatte, an in der von ihm geleiteten Universitäts- und Poliklinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik promovieren zu können.

Aufrichtiger Dank gilt auch Frau PD Dr. Ina Giegling dafür, dass sie mir die verwendeten Daten zur Verfügung gestellt hat und ich im Rahmen ihrer Arbeitsgruppe die vorliegende Arbeit erstellen konnte. Bei Frau Dr. Jessica Fehse, Frau Dr. Marion Friedl sowie Frau Annette Hartmann möchte ich mich für ihre Hilfsbereitschaft bei allen Fragen bedanken.

Besonders danken möchte ich auch Frau Bettina Konte für ihre unermessliche Hilfe bei der biostatistischen Auswertung und für das Korrekturlesen der schriftlichen Arbeit.

Mein tiefster Dank gebührt Herrn PD Dr. rer. medic. Stefan Watzke für die Möglichkeit zur Verwirklichung meiner Promotion, für die einzigartig gute Betreuung und Unterstützung, für das unermüdbare Beantworten meiner Fragen und ganz besonders für die lebhaften Gespräche und die immer freundschaftliche, motivierende Atmosphäre während der Erstellung der vorliegenden Arbeit. Danke!

Vielen Dank auch an Frau Ines Samuel für ihr herzliches Dazutun, sowie an Herrn Adam Kropidowski für die tolle Zusammenarbeit.

Ganz besonders danken möchte ich auch meinen Eltern Peter und Sieglinde Buck sowie meinen Großeltern Wilhelm und Hedwig Sonntag dafür, dass sie mir das Studium ermöglicht haben, und für die vielen aufmunternden Worte, ihre Geduld und uneingeschränkten Beistand während der gesamten Studienzeit.

Erwähnen möchte ich an dieser Stelle auch meinen Bruder Florian Buck, ohne dessen beeindruckende computertechnische Kenntnisse die Ausgestaltung der vorliegenden Arbeit in dieser Weise sehr viel schwieriger geworden wäre - dafür ein herzliches „Vergelt`s Gott“.

Nicht zuletzt möchte ich auch Philipp Kriebel danken, der immer an mich geglaubt hat und mir zu jeder Zeit geduldig und verständnisvoll mit Rat und Tat zur Seite stand.