

Synaptische Plastizität,  
Schizophrenie-Risiko und Hirnstruktur:  
Eine MR-morphometrische Assoziationsstudie

Dissertation zur Erlangung des akademischen  
Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

**vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät  
der Friedrich-Schiller-Universität Jena**

**von Carolin Richter**

**geboren am 29.11.1991 in Finsterwalde**

**Gutachter** (*akademischer Grad, Vor- und Nachname sowie Wirkungsort*)

**1. Prof. Dr. Igor Nenadić, Marburg**

**2. PD Dr. Christoph Benjamin Preul, Marburg**

**3. Prof. Dr. Andreas Jansen, Marburg**

**Tag der öffentlichen Verteidigung: 06.04.2021**

## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	5
1. Zusammenfassung .....	8
2. Einleitung .....	10
2.1. Epidemiologie und Klinik der Schizophrenie .....	10
2.2. Neurobiologie der Schizophrenie .....	13
2.3. Genetik der Schizophrenie .....	16
2.4. Hirnmorphologische Veränderungen bei der Schizophrenie .....	20
2.5. Imaging Genetics .....	22
3. Ziele der Arbeit .....	25
4. Methodik .....	26
4.1. Probandensample .....	26
4.2. Genetische Analysen .....	30
4.2.1. Genextraktion .....	30
4.2.2. Berechnung der Risikoscores .....	31
4.3. Datenakquisition .....	32
4.4. Bilddatenanalyse .....	33
4.4.1. Voxelbasierte Morphometrie (VBM) .....	33
4.4.2. Oberflächenbasierte Morphometrie (SBM) .....	34
4.5. Statistik .....	34
5. Ergebnisse .....	36
5.1. Risikoallele der SNPs .....	36
5.2. Polygene Risikoscores .....	39
5.2.1. „Neuronale synaptische Funktion und Plastizität“-Risikoscore ...	39
5.2.1.1. Voxelbasierte Morphometrie .....	39
5.2.1.2. Oberflächenbasierte Morphometrie .....	40
5.2.2. „Neuronale Kalzium-Signalübertragung“-Risikoscore .....	43
5.2.2.1. Voxelbasierte Morphometrie .....	43
5.2.2.2. Oberflächenbasierte Morphometrie .....	44
5.3. Analyse der SNPs .....	46

5.3.1. Neuronale synaptische Funktion und Plastizität.....	46
5.3.1.1. Oberflächenbasierte Morphometrie .....	46
5.3.2. Neuronale Kalzium-Signalübertragung .....	47
5.3.2.1. Voxelbasierte Morphometrie .....	47
5.3.2.2. Oberflächenbasierte Morphometrie .....	48
6. Diskussion .....	49
7. Schlussfolgerung .....	62
8. Literatur- & Quellenverzeichnis.....	64
9. Anhang .....	84
9.1. Ehrenwörtliche Erklärung .....	84
9.2. Lebenslauf .....	85
9.3. Danksagung .....	86

## Abkürzungsverzeichnis

5HT	5-Hydroxy-Tryptamin
CACNA1C	Calcium Voltage Gated Channel Subunit Alpha 1 C
CACNA1I	Calcium Voltage Gated Channel Subunit Alpha 1 I
CACNB2	Calcium Voltage Gated Channel (Auxiliary) Subunit Beta 2
cAMP	Cyclic Adenosine Monophosphate
CAT12	Computational Anatomy Toolbox 12
Chr.	Chromosom
CHRNA3	Cholinergic Receptor Nicotinic Alpha Subunit 3
CHRNA5	Cholinergic Receptor Nicotinic Alpha Subunit 5
CHRNB4	Cholinergic Receptor Nicotinic Beta Subunit 4
CNTN4	Contactin 4
CNV	Copy Number Variabilities
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
DARPP-32	Dopamin & cAMP Regulated Neuronal Phosphoprotein 32
DNA	Deoxyribonucleic Acid
DRD2	D2-Dopaminrezeptoren
DSM- 5	Diagnostic and statistical Manual of Mental Disorders- 5
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EUTwinsS	European Twin Study Network on Schizophrenia
FDR	False Discovery Rate
GABA	Gamma Amino Butyric Acid
GAD	Glutamic Acid Decarboxylase
GWAS	Genomweite Assoziationsstudie
HCN1	Hyperpolarisation Activated Cyclic Nucleotide Gated Potassium Channel 1
HSV2	Herpes simplex Virus 2
ICD	International Classification of Diseases
IGSF9B	Immunoglobulin Superfamily 9B
IL	Interleukin
IQ	Intelligenzquotient

KCNB1	Potassium Voltage- Gated (Kv) Channel Subfamily B Member 1
KCTD13	Potassium (Kv) Channel Tetramerization Domain Containing 13
MaBip	Strukturelle und funktionelle Magnetresonanztomografie bei bipolaren affektiven Störungen
MAP	Mitogen Activated Protein
MEF2C	Myocyte Enhancer Factor 2C
MHC	Major Histocompatibility Complex
MISIP	Multimodales MR Imaging zur Detektion neurobiologischer Grundlagen schizotyper und impulsiver Persönlichkeitsmerkmale
MPRAGE	Magnetization Prepared Rapid Acquisition Gradient Echo
MR	Magnetresonanz
mRNA	Messenger Ribonucleic Acid
MRT	Magnetresonanztomografie
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NRG1	Neuregulin 1
NRGN	Neurogranin
NRXN1	Neurexin 1
PAK6	p21 Activated Kinase 6
PCA	Principal Component Analysis
PCR	Polymerase Chain Reaction
PDE	3',5'-Cyclic-Nucleotide Phosphodiesterase
PDIP1	Polymerase Delta Interacting Protein 1
PET	Positronenemissionstomografie
PFC	Prefrontal Cortex
PGC	Psychiatric Genomics Consortium
PGRS	Polygenic Risk Score
PPP1R1B	Phosphoprotein Phosphatase-1 Regulatory Subunit 1B
PRSS16	Serine Protease 16
PTN	Pleiotrophin

RIMS1	Regulating Synaptic Membrane Exocytosis 1
SBM	Surface Based Morphometry
SNAP91	Synaptosome Associated Protein 91
SNP	Single Nucleotide Polymorphism
TIV	Totales intrakranielles Volumen
TNF	Tumornekrosefaktor
VBM	Voxelbasierte Morphometrie
ZNF804A	Zinc Finger Protein 804 A
ZNS	Zentrales Nervensystem

## 1. Zusammenfassung

Die Schizophrenie als neuropsychiatrisches Störungsbild weist eine hohe Heritabilität auf. Hirnstrukturelle Veränderungen, insbesondere eine Verminderung an grauer Substanz in lateralen und medialen präfrontalen, lateralen und medialen temporalen und thalamischen Hirnarealen, zeigen sich als charakteristischerweise assoziiert mit der Erkrankung. Der Zusammenhang zwischen spezifischen Genveränderungen und der Hirnstruktur bei Schizophrenie ist aktuell Gegenstand intensiver Forschung. Der Fokus lag bisher in der Analyse von Einzelnukleotidpolymorphismen (SNPs) in Risikogenen. Eine Korrelation dieser SNPs mit genannten Veränderungen der Hirnstruktur konnte bereits gezeigt werden. Die Effektstärke ist hierbei jedoch gering und einzelne SNPs erklären nur geringe Anteile der Heritabilität. Hingegen zeigen zwar ebenfalls mit der Schizophrenie assoziierte Genveränderungen wie Copy Number Variabilities eine höhere Effektstärke, sind aber deutlich seltener. Daher wird in aktuellen Studien zunehmend ein polygener Risikoscore herangezogen, welcher einen Summationswert des SNP-vermittelten Risikos darstellt. Dieser summiert das Risiko aber über unterschiedliche biologische Pathways hinweg. Bisher gibt es kaum Untersuchungen zu Pathway-spezifischen Risikoscores, insbesondere keine zu unterschiedlichen hirmorphometrischen Parametern.

Die vorliegende Arbeit untersuchte bei 167 gesunden Probanden die Korrelation zwischen den polygenen Risikoscores für die Schizophrenie-assoziierten Pathways „neuronal synaptische Funktion und Plastizität“ sowie „neuronal Kalzium-Signalübertragung“ und Variationen in der grauen Substanz- sowohl Volumina als auch neuronale Entwicklungsmarker. Zudem untersuchten wir die Korrelation zwischen einzelnen SNPs und den beiden Pathways. Hierbei erfolgte die hirmorphometrische Analyse mittels VBM und Gyrfizierung, einem oberflächenbasierten morphometrischen Verfahren. Beide Methoden sind in der Software-Toolbox CAT12 implementiert (C. Gaser, „Structural Brain Mapping Group“, Universitätsklinikum Jena). Die statistische Analyse erfolgte in einem allgemeinen linearen Modell einschließlich einer Adjustierung für multiple Vergleiche mittels False Discovery Rate-Korrektur.



Es konnte hierbei keine signifikante Korrelation des Pathway-spezifischen polygenen Risikoscores mit dem oberflächenbasierten hirmorphometrischen Parameter Gyrfizierung sowie mit Variationen der grauen Substanz in bei der Schizophrenie relevanten Hirnregionen nachgewiesen werden.

In einer explorativen Analyse fand sich eine Korrelation der Gyrfizierung mit den beiden Risikoscores in der Insula, im Gyrus cinguli, im Precuneus, in der Pars opercularis, in lateralen okzipitalen, superioren frontalen, mediofrontalen, lateralen orbitofrontalen, mediotemporalen, superioren temporalen, superioren parietalen sowie postzentralen Kortizes.

Diese ergab außerdem, dass gesunde Probanden, welche Einzelnukleotidpolymorphismen im RIMS1-, im CHRNA3/CHRNA5/CHRNA4- und im CACNB2-Gen aufweisen, im Vergleich zu gesunden Probanden, welche die Risikovariante nicht tragen, Variationen in der grauen Substanz und in dem oberflächenbasierten hirmorphometrischen Parameter Gyrfizierung in bei der Schizophrenie betroffenen Hirnregionen zeigen (entorhinaler bzw. parahippocampaler Kortex, lateraler okzipitaler Kortex, Gyrus frontalis medius und inferior).

Die Ergebnisse in der aktuellen Literatur fokussierten bisher hauptsächlich das genomweite Schizophrenie-Risiko abdeckende PGRS in hirmorphometrischen Assoziationsstudien und zeigten so Negativbefunde. Auch die Verwendung eines Pathway-spezifischen polygenen Risikoscores zeigte in der vorliegenden Arbeit Negativbefunde für die Korrelation mit hirnstrukturellen Veränderungen beim Gesunden mit erhöhtem genetischem Risiko. In explorativen Analysen konnten jedoch erste Hinweise auf eine Assoziation nachgewiesen werden. Zusätzlich zeigen sich deutliche Positivbefunde für die Korrelation zwischen einzelnen SNPs, insbesondere RIMS1, und Schizophrenie assoziierten Regionen. Die Schwäche des Pathway-PGRS ist in der Heterogenität auf biologischer Funktionsebene der für die Berechnung dessen herangezogenen Einzelrisikogenvarianten zu vermuten. Bei multifaktorieller Genese der Schizophrenie ist auch die Berücksichtigung additiver Risikofaktoren wie endo- und exogener Umwelteinflüsse neben der genetischen Komponente der Ätiopathogenese bedeutsam.

Als weitere Perspektiven ergeben sich demnach nachfolgende Untersuchungen zur Gen-Gen und Gen-Umwelt-Interaktion.

## **2. Einleitung**

### **2.1. Epidemiologie und Klinik der Schizophrenie**

Die Schizophrenie als neuropsychiatrische Erkrankung zeigt Störungen im Bereich des Affektes, des Verhaltens, der Kognition und der Wahrnehmung. Mit einer Lebenszeitprävalenz von weltweit 4/1000 tritt diese bei beiden Geschlechtern gleich häufig auf (Saha et al. 2005, Simeone et al. 2015). Die Heritabilität der Schizophrenie wurde anhand zahlreicher Zwillingsstudien untersucht und liegt demnach bei ca. 80 % (Sullivan et al. 2003). Die Konkordanzraten bei monozygoten Zwillingen liegen dabei bei 33 % und bei dizygoten Zwillingen bei ca. 7 % (Hilker et al. 2018). Eine genetische Disposition der Schizophrenie scheint daher sicher vorzuliegen, wobei neben der Genetik zudem Umweltfaktoren im Laufe der Hirnentwicklung für die Entstehung des Störungsbildes entscheidend sind (Faa et al. 2016). Hierzu zählen prä- und frühe postnatale Hirnschädigungen wie Hypoxie (Giannopoulou et al. 2018), Noxen und Infektionen. Es konnte eine Korrelation zwischen Influenza-, Toxoplasmose- und HSV2-Infektionen bzw. erhöhten Leveln des Immunglobulins G in der Schwangerschaft und einem erhöhten Auftreten einer Schizophrenie in der Nachkommenschaft gezeigt werden. Ebenso sind erhöhte Level von IL-8 und TNF-alpha assoziiert (Brown 2012). Infektionen des zentralen Nervensystems in der Kindheit können außerdem die Entstehung der Erkrankung bedingen (Khandaker et al. 2012, Tanaka et al. 2017). Die perinatale Hypoxie geht mit einem zweifach erhöhten Schizophrenierisiko in der Adoleszenz einher (Cannon et al. 2008, Zornberg et al. 2000) und führte in einer MR-tomografischen Studie im Vergleich zu schizophrenen Patienten ohne Sauerstoffmangel unter der Geburt zu reduzierten hippocampalen Volumina bei Patienten (Van Erp et al. 2002). Ebenfalls werden ein hohes maternales Alter und eine steigende Differenz im Alter der Eltern als Risikofaktoren diskutiert (Byars und Boomsma 2016). Umwelteinflüsse auf die Persönlichkeits- und Hirnentwicklung in der frühen Adoleszenz wie das Aufwachsen in der Stadt, Migration und Drogenkonsum gelten als prädisponierend. Die Prävalenz steigt signifikant mit dem Konsum von Cannabis an (Myles et al. 2016, Davis et al.

2013). Eine GWAS konnte ebenfalls eine genetische Korrelation zwischen Cannabiskonsum und Schizophrenie nachweisen (Pasman et al. 2018). Ebenso zeigen sich psychosozialer Stress, ein geringer sozioökonomischer Status und ein niedriger Bildungsabschluss von Relevanz (Schneider 2017).

Die Klinik des Krankheitsbildes beinhaltet sowohl eine Positivsymptomatik wie Halluzinationen und Ich-Störungen als auch eine Negativsymptomatik wie Affektstörungen und Antriebsminderung. Die Diagnose der Schizophrenie kann anhand der ICD-10 Kriterien gestellt werden. Als charakteristische psychopathologische Symptome gelten hierbei Ich-Störungen (z. B. Gedankenlautwerden, -entzug, -eingung, -ausbreitung, Depersonalisation, Derealisation) und inhaltliche Denkstörungen. Letztere äußern sich hauptsächlich als Wahn oder Wahnwahrnehmung wie ein Kontroll- oder Beeinflussungswahn, das Gefühl des Gemachten oder ein bizarrer Wahn. Die Patienten leiden auch unter der Wahrnehmung von kommentierenden und dialogischen Stimmen sowie unter Halluzinationen jeglicher Sinnesmodalitäten. Auch formale Denkstörungen (z. B. Gedankenabreißen, Vorbeireden, Zerfahrenheit, Neologismen) sowie Veränderungen des Affektes und Antriebes bis hin zur Apathie treten auf. Seltener präsentieren sich katatone Symptome mit dem klinischen Bild einer hyper- oder hypomotorischen Störung bei Patienten. Zudem können sich auch vegetative und neurologische Symptome manifestieren (Fleischhacker 2012).

Nach ICD-10 erfolgt eine Einteilung der Schizophrenie in mehrere Unterformen. Dazu zählt die paranoide Schizophrenie, welche vorwiegend durch eine Positivsymptomatik wie den Wahn gekennzeichnet ist. Des Weiteren wird die hebefremde Form, bei der die formale Denkstörung sowie eine Affekt- und Antriebsstörung überwiegt, abgegrenzt. Eine schwere Form mit psychomotorischen Symptomen stellt die katatone Schizophrenie dar. Es wird zudem zwischen post-schizophrener Depression, undifferenzierter Schizophrenie, schizophrenem Residuum und Schizophrenia simplex unterschieden (Schneider 2017).

Die Diagnose einer Schizophrenie kann zudem anhand geltender DSM-5-Kriterien (Übersicht 1) gestellt werden.

## Übersicht 1:

Diagnostische Kriterien der Schizophrenie nach DSM-5-Kriterien (Falkai 2015)

- A Vorliegen von mindestens zwei der folgenden Symptome, jedes bestehend für einen erheblichen Teil einer einmonatigen Zeitspanne (oder kürzer, wenn erfolgreich behandelt), mindestens eines der Symptome muss 1., 2. oder 3. sein:
1. Wahn
  2. Halluzination
  3. desorganisiertes Sprechen oder Denken
  4. grob desorientiertes oder katatonisches Verhalten
  5. Negativsymptome
- B deutliche Einbußen in zentralen Funktionsbereichen wie Arbeit, zwischenmenschliche Beziehungen oder Selbstfürsorge für eine erhebliche Zeitspanne seit Beginn der Erkrankung
- C Zeichen des Störungsbildes für mindestens 6 Monate
- D Ausschluss einer schizoaffektiven Störung oder depressiven bzw. bipolaren Störung mit psychotischen Merkmalen (keine depressive bzw. manische Episode gemeinsam mit floriden psychotischen Symptomen oder nur von kurzer Dauer im Vergleich zur floriden und residualen Phase der Schizophrenie)
- E Ausschluss von Substanzeinfluss oder eines medizinischen Krankheitsfaktors als Ursache
- F bei Vorgeschichte einer Autismus-Spektrum-Störung Vergabe einer zusätzlichen Schizophreniediagnose nur im Falle ausgeprägter Wahnphänomene oder Halluzinationen

Für die Schizophrenie hat sich ein Gesamtbehandlungskonzept mit neben pharmakotherapeutischen auch psycho-, sozio- und beispielsweise ergotherapeutischen Strategien etabliert. Ziel während der akuten Krankheitsphase ist es, in einer therapeutischen Beziehung Krankheitssymptome zu beseitigen oder zu mindern und eine Selbst- und Fremdgefährdung zu verhindern. Dies geschieht auch unter Einbeziehung von Angehörigen oder etwaigen Bezugspersonen.

Nach Bewältigung der Akutphase liegt der Fokus auf der Erarbeitung einer förderlichen Krankheitseinsicht und eines Verständnisses für das Krankheitsbild. Neben einer Remissionserhaltung für Krankheitserscheinungen wird auch an der Vermeidung langfristiger Folgen der Erkrankung und an der Prophylaxe von Rückfällen gearbeitet. Therapie der ersten Wahl zur medikamentösen Behandlung sind atypische Neuroleptika wie Clozapin, Olanzapin, Amisulprid und Risperidon, wobei eine Monotherapie und nur in Ausnahmefällen und bei Therapieresistenz eine Kombinationstherapie angeraten ist. Den Wirkstoffen des atypischen Formenkreises werden im Vergleich zu den konventionellen Neuroleptika weniger extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen zugeschrieben. Wird sich für die Behandlung mit konventionellen Neuroleptika entschieden, sind hierbei die Wirkstoffe Haloperidol, Flupentixol, Fluphenazin oder Perazin zu bevorzugen. Die Behandlungsdauer sollte bei Erstmanifestation einer Schizophrenie mindestens 12 Monate betragen. Nach Auftreten eines Rezidivs liegt die empfohlene Therapie-dauer bei 2 bis 5 Jahren. Bei Versagen von atypischen und konventionellen Neuroleptika kann nach Ausschöpfung anderer Therapieressourcen und Therapieoptimierung mit Sicherstellung der Compliance des Patienten auf Lithium, Valproinsäure, Lamotrigin oder Carbamazepin zurückgegriffen werden. Neben der Pharmakotherapie ist eine umfassende sozio- und psychotherapeutische Therapiestrategie notwendig. Hierbei finden insbesondere Psychoedukation von Patienten und Angehörigen, kognitiv-behaviorale Verfahren, Ergotherapie und Stärkung sozialer Fähigkeiten sowie des sozialen Umfeldes Anwendung. Eine empirische Wirksamkeit für psychodynamische und psychoanalytische Behandlungsstrategien konnte nicht nachgewiesen werden (Schneider 2017), (Falkai 2006).

## **2.2. Neurobiologie der Schizophrenie**

Zur Genese der Schizophrenie sind ebenfalls neurobiologische Veränderungen bekannt. Im Vordergrund steht die Dopaminhypothese, welche ursprünglich von einer dysregulierten Dopaminaktivität im Sinne einer striatalen dopaminergen Überaktivität ausgeht (Howes und Kapur 2009). Gestützt wird die Hypothese

durch die psychotrope Wirkung von Amphetaminen mit dopaminerger Wirkkomponente. Zugleich besitzen Neuroleptika mit Affinität zu postsynaptischen D2-Dopaminrezeptoren (DRD2) eine antipsychotische Wirkung, was ihren Einsatz in der Therapie der Schizophrenie begründet. Dopaminrezeptoren sind G-Protein gekoppelte Rezeptoren, welche durch Bindung von Dopamin über die Adenylatzyklase die intrazelluläre cAMP-Konzentration verändern und so Einfluss auf weitere Signalwege haben. Es wird insbesondere die Rolle der DRD2 in der Ätiogenese der Schizophrenie diskutiert (Howes et al. 2012). Dieser ist ein inhibitorischer G-Protein-gekoppelter Rezeptor, der über die Hemmung der Adenylatzyklase die intrazelluläre cAMP-Konzentration vermindert. Als ein Zielsubstrat der weiteren DRD2- Signalkaskade gilt DARPP-32, auch bekannt als PPP1R1B, ein Phosphoprotein mit potenter inhibitorischer Wirkung auf Proteinkinasen und -phosphatasen. Die Bindung von Dopamin am DRD2 führt zu einer verminderten Phosphorylierung von DARPP-32. Bei Schizophrenien konnte ebenfalls eine verminderte Phosphorylierung sowie insgesamt erniedrigte Protein-Level von DARPP-32 nachgewiesen werden (Wang et al. 2017a). Eine hohe Expressionsrate von DARPP-32 findet sich insbesondere im Neostriatum, welches als Schaltstelle zwischen kortikalen- und subkortikalen Strukturen von hoher Bedeutsamkeit für elementare kognitive Funktionen ist (Meyer-Lindenberg et al. 2007). Bereits seit Langem erklärt man sich jedoch kognitive Beeinträchtigungen und die Negativsymptomatik bei Schizophrenie auch durch eine Dopaminunterfunktion an D1-Rezeptoren im präfrontalen Kortex (Davis et al. 1991, Abi-Dargham und Moore 2003). Neue Studien bestätigen weiterhin sowohl eine gleichzeitig geminderte Dopaminfunktion in extrastriatalen Regionen wie insbesondere im präfrontalen Kortex als auch eine erhöhte Dopaminproduktion- und Ausscheidung im Striatum (Weinstein et al. 2017, Howes et al. 2017). Eine verminderte Funktion frontokortikaler GABAerger Interneuronen, welche eine gestörte neuronale Entwicklung und Transmission bedingen und damit zu einer Beeinträchtigung neurokognitiver- und affektiver Funktionen führt, werden als ätiologisch relevant diskutiert (Lewis 2012, Marin 2012). So konnten beispielsweise verminderte Schwellenwerte für mRNA des GABA-synthetisierenden Enzyms GAD im dorsolateralen PFC erkrankter Probanden nachgewiesen werden

(Gonzalez-Burgos et al. 2010, Benes 2015). Für einen Einfluss auf die Entstehung einer Schizophrenie durch Glutamat sprechen der durch die NMDA-Glutamaterezeptorantagonisten Phencyclidin und Ketamin hervorgerufene psychotrope Effekt sowie die durch eine Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis bedingten schizophrenieähnlichen psychiatrischen Symptome (Nakazawa et al. 2017). Es konnte ein Zusammenhang zwischen der Unterfunktion im kortikostriatalen und kortikomesolimbischen glutamatergen System und dem Auftreten von schizophrenietypischen Symptomen festgestellt werden (Nakazawa et al. 2017). Des Weiteren konnten in neuesten Metaanalysen bei schizophrenen Patienten signifikant erhöhte Glutamat-Level der Basalganglien, erhöhte Glutamin-Level des Thalamus sowie kombiniert erhöhte Glutamat- und Glutamin-Level der Basalganglien und des medialen Temporallappens nachgewiesen werden, was eine glutamaterge Überfunktion infolge einer NMDA-Rezeptor Unterfunktion bekräftigt (Merritt et al. 2016). Auch eine Überfunktion des 5HT<sub>2A</sub>-Serotoninrezeptors kortikal, durch erhöhte Serotoninlevel oder eine Hochregulation des Rezeptors begründet, führen über eine verminderte Glutamatausschüttung zu einer dysregulierten Dopaminaktivität im Neostriatum und damit zu schizophrenietypischen Symptomen (Stahl 2018). Ebenso zeigen magnetresonanzspektroskopische Untersuchungsverfahren Veränderungen im Neurometabolismus des Gehirns bei schizophrenen Patienten: N-Azetyl-Aspartat als neuronaler Marker des menschlichen Hirnstoffwechsels weist geminderte Konzentrationen im Thalamus, Hippocampus, Frontal- sowie Temporallappen auf (Kraguljac et al. 2012). Zahlreiche Neurotransmitter können somit als an der Ätiogenese der Schizophrenie beteiligt angenommen werden (Yang und Tsai 2017). Als ätiologisch bedeutsam wird auch eine erhöhte Proinflammation des ZNS schizophrener Patienten gewertet (Kahn und Sommer 2015). Eine Neuroinflammation, gekennzeichnet durch Aktivierung von Mikroglia, den Immuneffektorzellen des zentralen Nervensystems, konnte bei Patienten in einer akuten Krankheitsphase durch Nachweis eines peripheren Benzodiazepin-Rezeptor-Liganden im PET gezeigt werden (Doorduyn et al. 2009). In frühen GWAS war die Genregion des Major Histocompatibility Complex (MHC) auf Chromosom 6 mit dem Auftreten einer Schizophrenie assoziiert (Stefansson et

al. 2009). Eine Rolle an der Entstehung dieser wurde fortan auch einer immunologischen Dysregulation zugeschrieben, auch, da der MHCII entscheidend an der Hirnentwicklung im Sinne von neuronaler Differenzierung, synaptischer Formation, Plastizität und Funktion mitwirkt (Debnath et al. 2013, McAllister 2014). Die Hypothese der frühen gestörten Hirnentwicklung wird weiterhin vertreten und durch neue Imaging Genetics-Verfahren und genetische Analysen bekräftigt (Rapoport et al. 2012, Owen und O'Donovan 2017).

### **2.3. Genetik der Schizophrenie**

Der Entstehung der Schizophrenie wird eine multifaktorielle Genese zugeschrieben (Henriksen et al. 2017). Bereits in frühen Zwillings- und Adoptionsstudien konnte gezeigt werden, dass die Heritabilität der Schizophrenie in etwa 80 % beträgt (Sullivan et al. 2003, Gooding et al. 2012). Weinberger erklärte die Schizophrenie als komplexe polygene Erkrankung bedingt durch Gen- und Allelheterogenität, Epistasie und Pleiotropie (Weinberger 2002). Frühzeitig wurden mehrere Chromosomenregionen durch erste große DNA-Analyse-Studien mit der Entstehung einer Schizophrenie in Verbindung gebracht (Ng et al. 2009). Es folgte mit sich entwickelnden technischen Möglichkeiten die Benennung von relevanten Schizophrenie-Einzelgenen wie COMT und DRD2 (Allen et al. 2008). GWAS bekräftigten, dass sowohl Einzelnukleotidpolymorphismen (SNP), welche Veränderungen der DNA in nur einem einzigen Basenpaar darstellen als auch größere molekulargenetische Veränderungen wie CNVs bei Erkrankten auftreten (International Schizophrenia et al. 2009). Als CNVs gelten mehrere Kilobasen bis Megabasen betreffende genetische Veränderungen durch beispielsweise Deletionen oder Duplikationen (Henriksen et al. 2017). Im Gegenteil zu SNPs sind diese seltener, haben jedoch eine höhere Effektstärke hinsichtlich der Heritabilität der Schizophrenie (Henriksen et al. 2017). Das SNP-vermittelte Risiko erklärt nur 25-30 % der genetischen Varianz (Lee et al. 2012). Eine neue Studie untersuchte den Zusammenhang zwischen CNVs und SNPs. Diese konnte zeigen, dass schizophrene Probanden, welche Träger von CNVs sind, einen geringeren polygenen Risikoscore, basierend auf dem genomweiten SNP-vermittelten Risiko, besitzen als solche, die kein Träger sind (Bergen et al. 2018). Auch die



Hypothese der frühen neuronalen Entwicklungsstörung als für die Schizophrenie ursächlich konnte in genetischen Analysestudien weiter gestützt werden (Owen und O'Donovan 2017). So zeigten sich Deletionen im NRXN1 Gen, für das prä-synaptische Zelladhäsionsprotein Neurexin 1 codierend und dabei maßgeblich an der neuronalen Formation beteiligt, als mit der Erkrankung assoziiert (Rees et al. 2014). Es konnte gezeigt werden, dass gewisse Genveränderungen, hier insbesondere CNVs, sowohl bei der Schizophrenie als auch bei anderen Erkrankungen des neuropsychiatrischen Formenkreises wie beispielsweise der Autismus-Spektrum-Störungen auftreten und somit ebenfalls einen Fokus auf eine entwicklungsneurologische Genese dieser Störungsbilder richten (Fromer et al. 2014). In einer neuen GWAS (Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium 2014) wurden insgesamt 36.989 an einer Schizophrenie Erkrankte und 113.075 Kontrollprobanden hinsichtlich genetischer Alterationen untersucht. Dabei wurde mit modernsten Analysetechniken eine Vielzahl an Varianten über das gesamte Genom verteilt bei den Probanden analysiert und es konnten 108 Genloci, welche mit einer Schizophrenie assoziiert sind, ausgemacht werden. Jene Genvarianten betreffen jedoch zahlreiche verschiedene pathophysiologisch bedeutsame Pathways und sind Einzelnukleotidpolymorphismen, mit wie bereits erwähnt nur geringer Einzeleffektstärke.

Neuere Studien ziehen daher zur Analyse der Heritabilität der Schizophrenie den polygenen Risikoscore (Wang et al. 2017b) heran, welcher über eine Summation des SNP-vermittelten Risikos eine substantielle Schätzung des genetischen Risikos zulässt. Dieser Schizophrenie-PGRS konnte in Studien bereits als assoziiert mit typischen phänotypischen Merkmalen des Krankheitsbildes gezeigt werden (Mistry et al. 2017). In der bereits benannten GWAS erfolgt eine Zuordnung der SNPs entsprechend ihrer neurobiologischen Funktion zu den Pathways „neuronalen synaptischen Funktion und Plastizität“, „neuronalen Kalzium-Signalübertragung“, „neuronalen Entwicklung“, „glutamaterge Neurotransmission“ sowie „G-Protein gekoppelte Signalübertragung“.

Nachfolgend sollen die Risikogenvarianten genannt werden, welche in der Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics-Studie mit einer Schizophrenie assoziiert waren und im Rahmen der vorliegenden Arbeit hinsichtlich morphometrischer Korrelationen untersucht wurden. Jene betreffen die neuronale synaptische Funktion und Plastizität sowie die neuronale Kalzium-Signalübertragung.

**Tabelle 1: Darstellung der Risikogenvarianten des „neuronale synaptische Funktion und Plastizität“-Pathways & Zuordnung von Funktionen**

(Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium 2014)

<b>neuronale synaptische Funktion und Plastizität</b>		
<b>SNP</b>	<b>Chr.</b>	<b>Funktion</b>
CHRNA3/ CHRNA5/ CHRNA4	15	Kodierung für Untereinheiten des nikotinergen Acetylcholinrezeptors neuronale Signalübertragung
CNTN4	3	Kodierung für Contactin 4 Entstehung axonaler Nervenverbindungen
HCN1	5	Kodierung für einen durch Hyperpolarisation aktivierten Ionenkanal (I <sub>H</sub> ) neuronale Signalübertragung im Hippocampus, Neokortex, Zerebellum und Hirnstamm
IGSF9B	11	Kodierung für ein Transmembranprotein in GABAergen Interneuronen Plastizität inhibitorischer Synapsen des Kortex und Hippocampus
KCNB1	20	Kodierung für einen spannungsabhängigen transmembranären Ionenkanal (Kv2.1) Regulation der Neurotransmitterfreisetzung und der neuronalen Erregbarkeit in Kortex und Hippocampus
KCTD13	16	Kodierung für ein nukleäres Protein PDIP1 Regulation des Zellzyklus und Zytoskelettes

MEF2C	5	Kodierung für einen kalziumabhängigen Transkriptionsfaktor Regulation der Neurogenese, der Anzahl exzitatorischer Synapsen und der Morphogenese von Dendriten
PAK6	15	Kodierung für eine Serin-/ Threonin-Kinase Regulierung der Transkription über den MAP-Kinase-Signalweg, der Apoptose und Zytoskelettbildung
PTN	7	Kodierung für den Wachstumsfaktor Pleiotrophin Neurogenese in der Embryonal- und frühen postnatalen Periode Unterbindung der Langzeitpotenzierung im Hippocampus
SNAP91	6	Kodierung für ein an der rezeptorvermittelten Endozytose beteiligtes Protein Neurogenese in der Embryonalperiode im Hippocampus

**Tabelle 2: Darstellung der Risikogenvarianten des „neuronalen Kalzium-Signalübertragung“-Pathways & Zuordnung von Funktionen**

(Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium 2014)

<b>neuronalen Kalzium-Signalübertragung</b>		
<b>SNP</b>	<b>Chr.</b>	<b>Funktion</b>
CACNA1I	22	Kodierung für eine Untereinheit eines spannungsabhängigen Kalzium-Kanals vom T-Typ (Ca <sub>v</sub> 3.3) neuronalen Signalübertragung
CACNA1C	12	Kodierung für eine Untereinheit eines spannungsabhängigen Kalzium-Kanals (Ca <sub>v</sub> 1.2) neuronalen Signalübertragung
CACNB2	10	Kodierung für eine Untereinheit des Dihydropyridin-sensitiven L-Typ Kalzium-Kanals neuronalen Signalübertragung
NRGN	11	Kodierung für Neurogranin synaptische Entwicklung, neuronales Remodelling, kalziumvermittelte Neurotransmission
RIMS1	6	Kodierung für ein Vesikelprotein Exozytose an Synapsen, kalziumkanalabhängige synaptische Neurotransmission

#### **2.4. Hirnmorphologische Veränderungen bei der Schizophrenie**

Durch den Einsatz struktureller und funktioneller Bildgebungsmethoden in der Erforschung neuropsychiatrischer Störungsbilder wurde auf hirnmorphologische Veränderungen bei an einer Schizophrenie Erkrankten hingewiesen (Schneider 2013). Das intrakranielle Volumen bei Schizophrenen erwies sich insgesamt als gemindert (van Erp et al. 2016). Zudem zeigten sich in der Analyse von MRT-Aufnahmen des Gehirns einerseits signifikante Volumenminderungen bestimmter Strukturen im Vergleich zu Gesunden, vor allem des Hippocampus sowie der Amygdala, des Thalamus und des Nucleus Accumbens. Andererseits konnte

eine Vergrößerung des Seitenventrikels, welcher in anatomischer Nähe zum größtengeminderten Thalamus gelegen ist, des Nucleus caudatus, des Putamens und des Pallidums nachgewiesen werden (van Erp et al. 2016). Eine große Metaanalyse hirmorphometrischer Einzelstudien fasst zusammen, dass Reduktionen grauer Substanz überwiegend in frontalen, temporalen und thalamischen Hirnarealen auftreten (Fornito et al. 2009). Dabei zeigt sich insbesondere eine geminderte Konzentration an grauer Substanz in der Insula, in dem Striatum und in dem medialen temporalen und präfrontalen Kortex. Hingegen ließen sich Volumenminderungen eher in dorsomedialen frontalen, sowie lateralen und orbital frontalen Bereichen nachweisen (Fornito et al. 2009). Ebenso zeigt der Gyrus temporalis superior mit dem sensorischen Sprachzentrum eine Größenminderung vorwiegend der linken Hirnhemisphäre. Es ergibt sich ein Zusammenhang zwischen dieser morphologischen Abnormität und des gestörten semantischen Systems mit klinischer Ausprägung etwa in Form von Sprachstörungen und Denkstörungen bei schizophrenen Patienten. Die Schwere der psychopathologischen Symptome bei Schizophrenen scheint mit der Ausprägung hirmorphologischer Veränderungen assoziiert (Kim et al. 2017). Es lässt sich auch ein Zusammenhang zwischen akustischen Halluzinationen und anatomischen Veränderungen im Temporallappen herstellen: Dabei erkannte man, dass die Schwere akustischer Halluzinationen mit der Ausprägung der Volumenminderung der grauen Substanz des Gyrus temporalis superior assoziiert ist (Modinos et al. 2013). Weitere Studien analysierten zudem das Vorhandensein einer Asymmetrie der Hemisphären hinsichtlich der genannten strukturellen Hirnveränderungen. Dabei ließ sich eine linksseitige Dominanz für Veränderungen des Thalamus, des Seitenventrikels, des Nucleus caudatus sowie des Putamens erkennen. Die Anomalität des Hirnvolumens der Amygdala und des Hippocampus ist jedoch in der rechten Hemisphäre stärker ausgeprägt (Okada et al. 2016). Bei der Betrachtung hirmorphologischer Veränderungen im Verlauf der Erkrankung konnte gezeigt werden, dass bei Probanden mit einer chronischen Schizophrenie Volumenminderungen der grauen Substanz insbesondere des medialen frontalen Gyrus, des präfrontalen Kortex, der Insula sowie des temporalen Kortex stär-

ker ausgeprägt sind als bei Patienten mit einer Ersterkrankung der Schizophrenie. Hingegen ist eine Abnahme des Volumens an grauer Substanz im bilateralen Nucleus caudatus und im linken Gyrus hippocampi bei einer Ersterkrankung der Schizophrenie führend (Ellison-Wright et al. 2008, Chan et al. 2011, Gupta et al. 2015). Mit zunehmender Erkrankungsdauer und zunehmendem Alter wird eine Größenzunahme des Pallidums und Putamens erkennbar (van Erp et al. 2016). Ebenso konnte ein Einfluss der antipsychotischen Therapie mit Neuroleptika auf die Hirnstruktur nachgewiesen werden. In Studien kam es hierbei vor allem bei Probanden, welche naiv gegenüber vorangegangener Neuroleptikagaben waren, bereits nach mehrwöchiger Therapie zu einer Volumenzunahme vorher größen-geminderter Hirnareale wie des bilateralen präfrontalen Kortex, der Insula, des rechten Thalamus, Teilen des okzipitalen Kortex sowie des Zerebellums (Yue et al. 2016). Eine weitere Studie identifizierte zudem den linken temporalen Kortex, den linken frontalen Gyrus sowie den rechten Gyrus rectus als assoziiert mit struktureller Volumenminderung bedingt durch die Einnahme von Neuroleptika; eine Zunahme des Volumens an grauer Substanz im linken anterioren Gyrus cinguli und im rechten Putamen konnte ebenso gezeigt werden (Torres et al. 2013). Zudem wurde nachgewiesen, dass die Volumenminderung in den benannten Hirnstrukturen nur bei der Einnahme von Antipsychotika der ersten Generation (z. B. Haloperidol) auftreten, signifikante Befunde bei der Einnahme von Präparaten der zweiten Generation (z. B. Olanzapin, Clozapin, Risperidon) gab es nicht (Vita et al. 2015).

## **2.5. Imaging Genetics**

Wie bereits erwähnt, haben genetische Faktoren einen großen Einfluss auf die Krankheitsdisposition der Schizophrenie. Die Vielzahl an identifizierten Genloci in den GWAS lassen auf einen polygenen Erbgang schließen. Imaging Genetics-Befunde, welche einen Zusammenhang zwischen genetischen Faktoren und mit der Erkrankung assoziierten neuroanatomischen funktionellen und strukturellen Veränderungen herstellen, sind daher von großer Bedeutung in der heutigen Forschung.

ZNF804A ist ein für das Zinkfingerprotein 804 codierendes und mit der Schizophrenie assoziiertes Gen (O'Donovan et al. 2008). Die molekulare Funktion des Zinkfingerproteins ist komplex und beinhaltet unter anderem das Wachstum und die Migration von Nervenzellen (Hill et al. 2012) sowie die Steuerung der genetischen Expression der Schizophrenie-assoziierten Gene COMT, DRD2, PRSS16 und PDE (Girgenti et al. 2012). Es zählt zu den meistuntersuchtesten Genen hinsichtlich Imaging Genetics-Befunden. Ein Einzelnukleotidpolymorphismus in ZNF804A bei gesunden Probanden korreliert mit einer Volumenminderung in der grauen Substanz des Gyrus parahippocampalis, des posterioren Gyrus cinguli sowie des medialen Gyrus orbitofrontalis (Lencz et al. 2010). Eine Metaanalyse zeigte die in den GWAS benannten Risikogenvarianten ZNF804A, CACNA1C und NRG1 als mit Veränderungen des Volumens, der Integrität sowie der Dichte der weißen Substanz und des Volumens der grauen Substanz, des Ventrikelvolumens, der Gyrifizierung sowie funktioneller MRT-Parameter assoziiert (Gurung und Prata 2015). Untersuchungen der Risikogenvariante bei schizophrenen Patienten erbrachte eine Korrelation mit einem vergrößerten kortikalen Volumen des superioren Gyrus temporalis, der Insula und des Hippocampus (Donohoe et al. 2011). Schultz und Kollegen zeigten eine vergrößerte kortikale Dicke temporaler Hirnregionen bihemisphärisch und ventrolateraler präfrontaler Hirnregionen rechts sowie vermehrte Gyrifizierung des superioren temporalen Kortex bei schizophrenen Probanden, welche die ZNF804A Risikovariante tragen (Schultz et al. 2014). Das NRG1-Gen ist ebenfalls seit Langem als mit der Schizophrenie assoziiert bekannt; es codiert für Neuregulin 1, einem mit den Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) interagierenden Zelladhäsionsmolekül, und beeinflusst die neuronale Migration, synaptische Plastizität, Myelinisierung und Neurotransmission. Zahlreiche Risikogenvarianten sind für NRG1 benannt (Mostaid et al. 2017). Das Auftreten von jenen Risikogenvarianten zeigt in Studien beispielsweise eine Assoziation mit vergrößerten Seitenventrikeln (Bousman et al. 2017).

Bisherige Arbeiten zu Imaging Genetics-Befunden fokussierten vor allem die Untersuchung von Einzelnukleotidpolymorphismen (Dutt et al. 2009), jedoch sind die Ergebnisse dabei sehr heterogen und waren teilweise nicht replizierbar

(Gurung und Prata 2015, Franke et al. 2016). Auch Studien, welche neuere morphometrische Methoden wie kortikale Dicke verwenden, zeigen kaum belastbare Ergebnisse (Voineskos et al. 2016). Ursache hierfür scheint eine geringe Effektstärke der Einzelnukleotidpolymorphismen nicht nur auf die genetische Suszeptibilität, sondern auch auf die Hirnmorphologie sowohl bei Patienten als auch in der Allgemeinbevölkerung zu sein.

Als vielversprechender Ansatz gilt daher auch hier die Verwendung des bereits erwähnten polygenen Risikoscores, welcher einen Summationswert der SNPs vermittelten Risiken darstellt und in aktuellen Arbeiten zu Imaging Genetics (Van der Auwera et al. 2017) zu Korrelationsanalysen herangezogen wurde. Dabei zeigten sich jedoch in einer neuen Studie ebenfalls Negativbefunde (Van der Auwera et al. 2017). Ein Grund hierfür könnte sein, dass die im genomweiten PGRS integrierten SNPs unterschiedlichen biologischen Pathways unterliegen und somit die jeweiligen Pathway-spezifisch vermittelten Effekte in diesen Analysen nicht zur Geltung kommen. Bei Heterogenität dieser SNPs wären daher Berechnungen mit Einzelscores für die jeweiligen Pathways interessanter. Solche Pathway-spezifischen Analysen für die hirmorphometrischen Marker liegen für die Schizophrenie bisher noch kaum vor. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit soll daher der Effekt der von Ripke et al. benannten Pathway-spezifischen Risikoscores (Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium 2014) auf die Hirnstruktur in für die Schizophrenie typischen Hirnregionen (van Erp et al. 2016) bei gesunden Probanden untersucht werden. Es erfolgten Korrelationsanalysen zwischen jenen Pathway-spezifischen Risikoscores, hier „neuronalen synaptischen Funktion und Plastizität-“ und „neuronalen Kalzium-Signalübertragung“-Risikoscore, und dem Auftreten hirnstruktureller Veränderungen im Sinne von voxel- und oberflächenbasierten morphometrischen Parametern. Als oberflächenbasierten Parameter verwendeten wir die Gyrfizierung, welcher als assoziiert mit frühen neuronalen Entwicklungsaspekten gezeigt werden konnte (Spalthoff et al. 2018). Zudem erfolgten auch explorative statistische Assoziationsanalysen zur Untersuchung der biologischen Effektstärke der benannten SNPs auf die Hirnstruktur bei Gesunden.



### 3. Ziele der Arbeit

Im Rahmen der Promotionsarbeit sollen folgende Hypothesen geprüft werden:

1. Die polygenen Risikoscores der Pathways für neuronale synaptische Funktion und Plastizität sowie für neuronale Kalzium-Signalübertragung korrelieren mit Variationen der grauen Substanz in den bei der Schizophrenie betroffenen Hirnregionen dorsolateraler, medialer präfrontaler Kortex, anteriorer zingulärer Kortex, Thalamus und Inselrinde.
2. Die polygenen Risikoscores der Pathways für neuronale synaptische Funktion und Plastizität sowie für neuronale Kalzium-Signalübertragung korrelieren ferner mit dem oberflächenbasierten hirmorphometrischen Parameter und neuronalem Entwicklungsmarker Gyrifizierung in den bei der Schizophrenie betroffenen Hirnregionen dorsolateraler, medialer präfrontaler Kortex, anteriorer zingulärer Kortex, Thalamus und Inselrinde.

Explorativ wurde zudem die Auswirkung des Auftretens von den von Ripke et al. (Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium 2014) an der Entstehung einer Schizophrenie benannten Einzelnukleotidpolymorphismen auf Variationen in der grauen Substanz und in dem oberflächenbasierten hirmorphometrischen Parameter und neuronalem Entwicklungsmarker Gyrifizierung in den bereits genannten bei der Schizophrenie betroffenen Hirnregionen untersucht.

## **4. Methodik**

Für die vorliegende Arbeit wurden magnetresonanztomografische Datensätze des Schädels und Genanalysen von Probanden verwendet, welche von der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Nenadić in Jena generiert wurden. Der Grund hierfür ist die erhebliche zeitliche Dauer zur Erstellung der genetischen Datensätze. Als Ausgleich wurde ein neues Probandensample zur Erstellung von gleichwertigen Datensätze generiert, auf welches erneut für wissenschaftliche Zwecke zurückgegriffen werden kann.

Es erfolgte die Untersuchung des genetischen Materials hinsichtlich Einzelnukleotidpolymorphismen in mit der Schizophrenie assoziierten Risikogenen. Diese wurden zur Berechnung der Pathway-spezifischen Schizophrenie-Risikoscores (neuronale synaptische Funktion und Plastizität, neuronale Kalzium-Signalübertragung) herangezogen. Des Weiteren wurde eine Korrelationsanalyse zwischen jenen Schizophrenie-Risikoscores sowie bereits genannten SNPs und der Hirnstruktur von Gesunden mittels hirmorphometrischer Analyseverfahren in für die Schizophrenie typischen Hirnregionen durchgeführt. Dabei fanden hirmorphometrische Analyseverfahren, welche in Computational Anatomy Toolbox 12 (CAT12) implementiert sind, Anwendung.

### **4.1. Probandensample**

Die eingeschlossenen Probanden hatten an einer von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität Jena positiv begutachteten Studie (Einzelstudien: EUTwinsS: 2027-05/08, MaBip: 2641-08/09, MISIP: 3144-05/11) teilgenommen. Sie sind in diesem Rahmen über die Studie aufgeklärt worden und dokumentierten schriftlich ihr Einverständnis zur Studienteilnahme.

Als Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie galten eine psychische Erkrankung der Probanden oder deren erstgradig Verwandten, eine zentralnervöse neurologische Erkrankung, eine Hirnschädigung durch Traumata oder Infektionen in der Vergangenheit, eine unbehandelte Erkrankung des Herzkreislaufsystems, Stoffwechsel- und endokrinologische Erkrankungen, eine positive Anamnese für Alkohol und Drogen, die Einnahme psychotroper Medikamente

sowie das Vorhandensein metallischer Implantate im Körper. Letzteres gilt als Kontraindikation zur Durchführung einer MRT.

In die Studie wurden insgesamt 167 Probanden eingeschlossen. Die Grundgesamtheit der Teilnehmer umfasst bei 167 Probanden insgesamt 80 Männer und 87 Frauen. Das Durchschnittsalter beträgt 35 Jahre. Dieses Probandensample fand Anwendung in den Analysen der PGRS.

Es erfolgte für die Analyse der Einzelrisikogenvarianten auf Grund fehlender Einzeldaten der Genextraktionen die Erstellung mehrerer Probandensamples, um ein größtmögliches Datenkollektiv zu generieren. Die Daten für die Gene des Pathways „neuronal synaptische Funktion und Plastizität“ wurden in 3 Einzelsamples, für die Gene des Pathways „neuronal Kalzium-Signalübertragung“ in 2 Einzelsamples aufgeteilt. Für das SNP SNAP91 beträgt die Grundgesamtheit des Samples daher 151 Probanden, davon 78 Männer und 73 Frauen. Das Durchschnittsalter liegt bei 34 Jahren. In das Sample für KCTD13 wurden 152 Probanden eingeschlossen, davon 73 Männer und 79 Frauen mit einem durchschnittlichen Alter von 34 Jahren. Für die SNPs CNTN4, MEF2C, PTN, IGSF9B, PAK6, KCNB1, HCN1, CHRNA3, CHRNA5 und CHRN4 erfolgte die Bildung eines Samples mit insgesamt 152 Probanden. Es wurden 76 Männer und 76 Frauen eingeschlossen. Im Durchschnitt sind die Probanden 34 Jahre alt. Für das SNP CACNA1I beträgt die Grundgesamtheit des Samples 154 Probanden, 74 Männer und 80 Frauen bei einem durchschnittlichen Alter von 34 Jahren. Für RIMS1, CACNA1C, CACNB2 und NRG1 beträgt die Samplegröße 150 Probanden. Es wurden 73 Männer und 77 Frauen eingeschlossen. Das mittlere Alter beträgt 34 Jahre.

Im Folgenden sind die demografischen Angaben der Probandensamples tabellarisch dargestellt.

**Tabelle 3: Demografie des Samples PGRS „neuronal synaptische Funktion und Plastizität“ & „neuronal Kalzium-Signalübertragung“**

<b>PGRS „neuronal synaptische Funktion und Plastizität“ &amp; „neuronal Kalzium-Signalübertragung“</b>					
	<b>N</b>	<b>Mini- mum</b>	<b>Maximum</b>	<b>Mittel- wert</b>	<b>Standardabweichung</b>
Alter	167	24	65	35,11	9,25
TIV	167	1176,14	1988,72	1548,50	145,86
IQ	166	86	143	106	11,31
Händig- keit	164	-83,33	100	76,67	29,02

**Tabelle 4: Demografie des Samples SNAP91**

<b>SNAP91</b>					
	<b>N</b>	<b>Mini- mum</b>	<b>Maxi- mum</b>	<b>Mittel- wert</b>	<b>Standardabwei- chung</b>
Alter	151	23	64	34,06	9,16
TIV	151	1176,14	1988,72	1552,97	147,26
IQ	150	86,0	143,00	105,80	11,54
Händig- keit	149	-83,33	100,00	76,96	27,14

**Tabelle 5: Demografie des Samples KCTD13**

<b>KCTD13</b>					
	<b>N</b>	<b>Mini- mum</b>	<b>Maximum</b>	<b>Mittel- wert</b>	<b>Standardabweichung</b>
Alter	152	23	64	34,43	9,434
TIV	152	1176,14	1988,72	1544,49	144,85
IQ	151	86,00	143,00	106,05	11,49
Händig- keit	149	-83,33	100,00	76,71	29,42

**Tabelle 6: Demografie des Samples CHRNA3, CHRNA5, CHRNB4, CNTN4, HCN1, IGSF9B, KCNB1, MEF2C, PAK6, PTN**

<b>CHRNA3, CHRNA5, CHRNB4, CNTN4, HCN1, IGSF9B, KCNB1, MEF2C, PAK6, PTN</b>					
	<b>N</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Standardabweichung</b>
Alter	152	23	64	34,22	9,244
TIV	152	1176,14	1988,72	1550,81	144,76
IQ	151	86,00	143,00	105,68	11,52
Händigkeit	149	-83,33	100,00	76,61	29,95

**Tabelle 7: Demografie des Samples CACNA1I**

<b>CACNA1I</b>					
	<b>N</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Standardabweichung</b>
Alter	154	23	64	34,49	9,323
TIV	154	1176,14	1988,72	1546,81	144,43
IQ	154	86,00	143,00	105,97	11,46
Händigkeit	152	-83,33	100,00	75,69	29,80

**Tabelle 8: Demografie des Samples CACNA1C, CACNB2, NRGN, RIMS1**

<b>CACNA1C, CACNB2, NRGN, RIMS1</b>					
	<b>N</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Standardabweichung</b>
Alter	150	23	64	34,20	9,03
TIV	150	1176,14	1988,72	1549,64	147,97
IQ	149	86,00	143,00	105,69	11,36
Händigkeit	147	-83,33	100,00	76,34	29,96

**Tabelle 9: Verteilung des Geschlechtes**

<b>Geschlecht</b>			
	<b>Ge- schlecht</b>	<b>Häu- figkeit</b>	<b>Pro- zent</b>
PGRS	männlich	80	47,9
	weiblich	87	52,1
	Gesamt	167	100,0
SNAP91	männlich	78	51,7
	weiblich	73	48,3
	Gesamt	151	100,0
KCTD13	männlich	73	48,0
	weiblich	79	52,0
	Gesamt	152	100,0
CHRNA3, CHRNA5, CHRNA4, CNTN4, HCN1, IGSF9B, KCNB1, MEF2C, PAK6, PTN	männlich	76	50,0
	weiblich	76	50,0
	Gesamt	152	100,0
CACNA1I	männlich	74	48,1
	weiblich	80	51,9
	Gesamt	154	100,0
CACNA1C, CACNB2, NRG1, RIMS1	männlich	73	48,7
	weiblich	77	51,3
	Gesamt	150	100,0

## **4.2. Genetische Analysen**

### **4.2.1. Genextraktion**

Die entnommenen Blutproben wurden in das Institut für Humangenetik der Universitätsklinik Bonn gesendet. Dort erfolgten die Genextraktion und die Analyse der relevanten Schizophrenie-Risikogene. Die genomweite Genotypisierung wurde nach Herstellerprotokoll durch die Hochdurchsatz-Genotypisierungsplattform Life & Brain am Institut der Universität Bonn durchgeführt. „Psych-Chip“-

Mikroarrays der Firma Illumina (San Diego, Kalifornien, USA) fanden Anwendung. Es wurde mit dem Gerät „Magnetic Separation Module I“ von Perkin Elmer (Waltham, Massachusetts, USA) gearbeitet. Für die Analysen wurden die bei -30 °C gelagerten EDTA-Blutproben bei Raumtemperatur aufgetaut und anhand standardisierter Protokolle mit Ansätzen aus Wasch-, Lyse-, Bindungspuffern sowie Proteasen versetzt. Die Genextraktion erfolgte mittels Realtime-PCR. Wir erhielten eine Zusammenstellung aus Probandendaten und Angaben zu entsprechender Allelcharakteristik und Allelfrequenz der relevanten SNPs.

#### **4.2.2. Berechnung der Risikoscores**

Die Qualitätskontrolle und Imputation des Datensatzes wurden nach den Standards des Psychiatric Genomics Consortium (PGC) von Swapnil Awasthi (Analytic and Translational Genetics Unit, MGH Simches Research Center, Boston, USA) und Stephan Ripke M.D., Ph. D. (Analytic and Translational Genetics Unit, MGH Simches Research Center, Boston, USA; Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Charité, Berlin) durchgeführt. Der Einschluss von SNPs erfolgte nach einem standardisierten Protokoll, welches fehlende Daten ebenso wie das jeweilige Hardy-Weinberg-Equilibrium berücksichtigte. Die Imputation der Genotypen erfolgte mittels der Programme IMPUTE2/SHAPEIT (Stückgröße 3 Mb). Als Referenz wurde der 2.186 Haplotypen umfassende „1000 Genomes Project“ Datensatz (August 2012, 30.069.288 Varianten) herangezogen. SNPs mit einer hohen Imputationsqualität und einer niedrigen Fehlrate wurden für weitere Qualitätskontrollen identifiziert. Nach weiterer statistischer Bearbeitung (linkage disequilibrium pruning, frequency filtering) wurde ein Datensatz mit 65.292 autosomalen SNPs generiert, welcher auf Verwandtschaftsverhältnisse und Populationsstruktur analysiert wurde. Die Analysen erfolgten mit PLINK. Verwandte Probanden wurden identifiziert und es erfolgte der willkürliche Ausschluss jeweils eines Verwandten. Mittels einer Hauptkomponentenanalyse (PCA) wurden dann die ersten 20 Hauptkomponenten für die phänotypische Assoziation extrahiert und deren Einfluss auf die genomweite Analyse berechnet ( $\lambda$ ). Die ersten vier Hauptkomponenten wurden für alle weiteren Assoziationsanalysen eingeschlossen. Es erfolgte die Testung des gesamten Datensatzes der

GWAS auf Assoziationen mit Hilfe eines linearen Regressionsmodelles unter Verwendung von PLINK und unter Einbeziehung der Hauptkomponenten als Kovariaten. Für die Berechnung der PGRS wurden die Daten des Psychiatric Genomic Consortium für Schizophrenierisiko-SNPs (Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium 2014) herangezogen. Der PRS für ein jeweiliges SNP ergibt sich aus der logistischen Regression (natürlicher Logarithmus der Odds ratio des SNP) multipliziert mit der Imputationswahrscheinlichkeit des SNP. Nach Summierung der Einzelwerte jedes SNPs, auf dem X-Chromosom gelegene SNPs wurden in die Berechnung nicht mit eingezogen, ergibt sich für jedes Individuum ein PGRS für den entsprechenden Pathway der Schizophrenie.

### **4.3. Datenakquisition**

Die hochauflösenden Aufnahmen der Probanden erfolgten im Forschungszentrum des Instituts für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Jena an einem 3 Tesla MRT Siemens Prisma fit (Siemens, Erlangen) unter Benutzung einer quadratischen Standardkopfspule. Es wurden hochauflösende T1-gewichtete MRT-Daten der Gehirne der Probanden erstellt. Diese T1-gewichteten Bilder zeichnen sich durch eine gute Differenzierung zwischen grauer Substanz, weißer Substanz und Liquor cerebrospinalis aus. Es erfolgte die Anwendung einer 5:21 MPRAGE-Sequenz (TR 2300 ms, TE 3.03 ms, alpha-Winkel  $9^\circ$ ). 192 aneinander angrenzende sagittale Schnittbilder einer Dicke von 256 mm und einer Voxelauflösung von  $1 \text{ mm}^3$  wurden dabei je Proband erstellt. Es wurden mehrmalige Qualitätskontrollen der Bildaufnahmen durchgeführt, zunächst durch visuelle Durchsicht zur Detektion grober Artefakte und nachfolgend automatisiert im Rahmen der Verarbeitung mittels der Computational Anatomy Toolbox 12 (CAT12, Prof. Christian Gaser, Structural Brain Mapping Group, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Jena).



#### **4.4. Bilddatenanalyse**

Für die vorliegende Arbeit wurden hirmorphometrische Analyseverfahren herangezogen, welche in einer von der „Structural Brain Mapping Group“ (Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Jena) unter Leitung von Prof. Christian Gaser entwickelten Toolbox namens CAT12 implementiert sind. Die Analyse- und Vorverarbeitungsschritte wurden hierbei anhand des CAT12-Standardprotokolls getätigt (Gaser 2018).

In der vorliegenden Arbeit fanden voxel- und oberflächenbasierte Morphometrie Anwendung.

##### **4.4.1. Voxelbasierte Morphometrie (VBM)**

Bei voxelbasierten Analyseverfahren erfolgt eine Berechnung der Konzentration von grauer Substanz, weißer Substanz und Liquor cerebrospinalis in jedem Voxel des Gehirns. Ein Voxel ist hierbei ein Wert im dreidimensionalen Koordinatensystem. Dies lässt eine Untersuchung großer Stichproben auf lokale Unterschiede in der Verteilung von beispielsweise grauer Substanz zu (Schneider 2013).

Für die Analysen wurden die magnetresonanztomografischen T1-gewichteten Schnittbilder der Probanden, pro Proband bestehend aus 192 Schichten, zuerst mittels der CAT12-Toolbox vorverarbeitet. Zu Beginn erfolgte die Normalisierung, eine Anpassung der T1-Bilder an ein Referenzgehirn. Anschließend wurden die Schnittbilder der Segmentierung unterzogen, um eine Differenzierung in graue und weiße Substanz sowie eine Abgrenzung zum Liquor cerebrospinalis zu erzielen. Zudem wurden weitere Bearbeitungen zur Abgleichung und Optimierung der individuellen und interindividuellen Bildqualität durchgeführt. Für die voxelbasierte Assoziationsanalyse wurde zur Einbeziehung als Kovariate das totale intrakranielle Volumen (Cannon et al.) jedes Probanden errechnet. Als Ergebnis der Vorverarbeitung erhielten wir pro Proband eine hinsichtlich voxelmorphometrischer Analyseparameter gewichtete Datei, welche in statistische Modelle zur weiteren Analyse integriert werden konnte.

#### **4.4.2. Oberflächenbasierte Morphometrie (SBM)**

Für die oberflächenbasierte Morphometrie wird die Gyrfizierung als Parameter zur Beurteilung der Hirnstruktur herangezogen. Der Parameter basiert auf dem von Zilles et al. (1988) benannten Gyrfizierungsindex. Dieser wird durch die Bestimmung der inneren Gyrfizierung entlang der Sulci und der äußeren Gyrfizierung entlang der Kortexoberfläche ohne Einbeziehung der Sulci berechnet. Der Parameter Gyrfizierung gilt als assoziiert mit der frühen neuronalen Entwicklung (Zilles et al. 2013).

In der Vorverarbeitung erfolgten, analog zu der Verarbeitung voxelbasierter Datensätze, die Normalisierung, Segmentierung sowie das Smoothing zur Optimierung der Bildqualität mittels der CAT12-Toolbox. Hierbei wurde jedoch das TIV nicht als Kovariate einbezogen. Als Ergebnis der Vorverarbeitung erhielten wir pro Probanden eine hinsichtlich des oberflächenmorphometrischen Analyseparameters gewichtete Datei, welche in statistische Modelle zur weiteren Analyse integriert werden konnte. In der oberflächenbasierten Morphometrie erfolgt die Betrachtung der Gyrfizierung jeweils getrennt für die rechte und linke Hirnhemisphäre.

#### **4.5. Statistik**

Die statistischen Analysen erfolgten mittels Statistical Parametric Mapping (SPM12). Lineare statistische Modelle wurden erstellt und eine multiple Regressionsanalyse für die Betrachtung des Einflusses des PGRS auf die Hirnstruktur durchgeführt. Als Regressor galt hierbei der PGRS für den jeweiligen Pathway „neuronale synaptische Funktion und Plastizität“ bzw. „neuronale Kalzium-Signalübertragung“. Als Kovariaten für die statistischen Analysen galten Alter in Jahren und Geschlecht, als absoluter Schwellenwert galt 0.1. Als Signifikanzniveau wurde  $p < 0.05$  False Discovery Rate (FDR) festgelegt. Bei Ergebnissen ohne Signifikanz erfolgte zudem die explorative Analyse auf einem Signifikanzniveau  $p < 0.001$  unkorrigiert.

In einem two-sample T-Test wurde der Einfluss der SNPs auf die Hirnstruktur untersucht. Es wurden als Regressoren dabei Gruppen anhand der Allelfrequen-

zen der Risikogene definiert und gegenübergestellt. Es erfolgte eine Gegenüberstellung der Probanden, welche keine Kopie der jeweiligen Risikoallele im Genom tragen, mit den Probanden, welche eine oder zwei Kopien der jeweiligen Risikoallele tragen. Als Kovariaten für die statistischen Analysen galten Alter in Jahren und Geschlecht sowie das totale intrakranielle Volumen (VBM). Als absoluter Schwellenwert galt ebenfalls 0.1. Als Signifikanzniveau wurde analog zur Korrelationsanalyse des Risikoscores ein  $p < 0.05$  False Discovery Rate (FDR) festgelegt. Bei Ergebnissen ohne Signifikanz erfolgte die explorative Analyse auf einem Signifikanzniveau  $p < 0.001$  unkorrigiert.

Als Ergebnis erhielten wir eine Korrelationsanalyse, welche den Einfluss des individuellen Risikoscores bzw. oben genannter Gene auf die Hirnstruktur der Probanden darstellt. Die Ergebnisse wurden mit verschiedenen ein- und mehrdimensionalen Bildern und Angabe der entsprechenden hirmorphologischen Regionen im standardisierten Raum bzw. Koordinatensystem dargestellt. Zur Lokalisation wurden hirmorphometrische Atlanten herangezogen (Desikan-Killiany DK40 Atlas).

## 5. Ergebnisse

Nachfolgend sollen die Ergebnisse der hirnmorphometrischen Assoziationsstudie dargestellt werden. Dabei wird insbesondere auf die Resultate der Korrelation zwischen den polygenen Risikoscores und der Hirnstruktur hinsichtlich der Gyri-fizierung eingegangen. Zudem sollen die signifikanten Resultate ( $p < 0.05$ ) auf Peak-Level der Korrelation zwischen den Risiko-SNPs und hirnstrukturellen Veränderungen hinsichtlich voxelbasierter Morphometrie und dem oberflächenbasierten morphometrischen Parameter Gyri-fizierung aufgezeigt werden.

### 5.1. Risikoallele der SNPs

**Tabelle 10: Risiko-Allele für SNPs des Pathways neuronale synaptische Funktion & Plastizität im Probandensample**

Risikoallele				
SNP, Index	Allel	Anzahl Kopien des Risikoallels	Häufigkeit	Prozent
SNAP91, chr6_84280274_D	I2I2	0	38	25,2
	DI2	1	76	50,3
	DD	2	37	24,5
			151	100,0
KCTD13, rs12691307	AA	0	47	30,9
	GA	1	67	44,1
	GG	2	38	25,0
			152	100,0
CHRNA3/CHRNA5/ CHRNA4, rs8042374	AA	0	89	58,6
	GA	1	57	37,5
	GG	2	6	3,9
			152	100,0

CHRNA3/CHRNA5/ CHRNA4, rs190065944	GG	0	63	41,4
	AG	1	69	45,4
	AA	2	20	13,2
			152	100,0
CNTN4, rs17194490	GG	0	107	70,4
	TG	1	42	27,6
	TT	2	3	2,0
			152	100,0
HCN1, rs1501357	TT	0	112	73,7
	CT	1	33	21,7
	CC	2	7	4,6
			152	100,0
IGSF9B, rs75059851	AA	0	89	58,6
	GA	1	47	30,9
	GG	2	16	10,5
			152	100,0
KCNB1, rs7267348	TT	0	87	57,2
	CT	1	55	36,2
	CC	2	10	6,6
			152	100,0
MEF2C, rs16867576	AA	0	117	77,0
	GA	1	31	20,4
	GG	2	4	2,6
			152	100,0
PAK6, rs56205728	GG	0	77	50,7
	AG	1	61	40,1
	AA	2	14	9,2
			152	100,0
PTN, rs3735025	TT	0	59	38,8
	CT	1	74	48,7
	CC	2	19	12,5
			152	100,0

**Tabelle 11: Risiko-Allele für SNPs des Pathways neuronale Kalzium-Signalübertragung im Probandensample**

<b>Risikoallele</b>				
<b>SNP, Index</b>	<b>Allel</b>	<b>Anzahl Kopien des Risikoallels</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Prozent</b>
CACNA1I, chr22_39987017_D	I2I2	0	60	39,0
	DI2	1	75	48,7
	DD	2	19	12,3
			154	100,0
CACNA1C, rs2239063	AA	0	81	54,0
	CA	1	52	34,7
	CC	2	17	11,3
			150	100,0
CACNA1C, rs2007044	AA	0	65	43,3
	GA	1	70	46,7
	GG	2	15	10,0
			150	100,0
CACNB2, rs7893279	TT	0	131	87,3
	GT	1	18	12,0
	GG	2	1	0,7
			150	100,0
NRGN, rs55661361	GG	0	63	42,0
	AG	1	68	45,3
	AA	2	19	12,7
			150	100,0
RIMS1, rs1339227	CC	0	55	36,7
	TC	1	77	51,3
	TT	2	18	12,0
			150	100,0

## 5.2. Polygene Risikoscores

### 5.2.1. „Neuronale synaptische Funktion und Plastizität“-Risikoscore

#### 5.2.1.1. Voxelbasierte Morphometrie

Der polygene Risikoscore des an der Entstehung der Schizophrenie beteiligten „neuronale synaptische Funktion und Plastizität“-Pathways gesunder Probanden korreliert nicht mit Variationen der grauen Substanz in den bei der Schizophrenie betroffenen Hirnregionen dorsolateraler, medialer präfrontaler Kortex, anteriorer zingulärer Kortex, Thalamus und Inselrinde auf einem Signifikanzniveau  $p < 0.05$  FDR.

Die explorative Analyse zeigt eine negative Korrelation auf einem Signifikanzniveau von  $p < 0.001$  zwischen dem „neuronale synaptische Funktion und Plastizität“-Risikoscore und der Konzentration an grauer Substanz in dem rechten Gyrus Cinguli anterior.

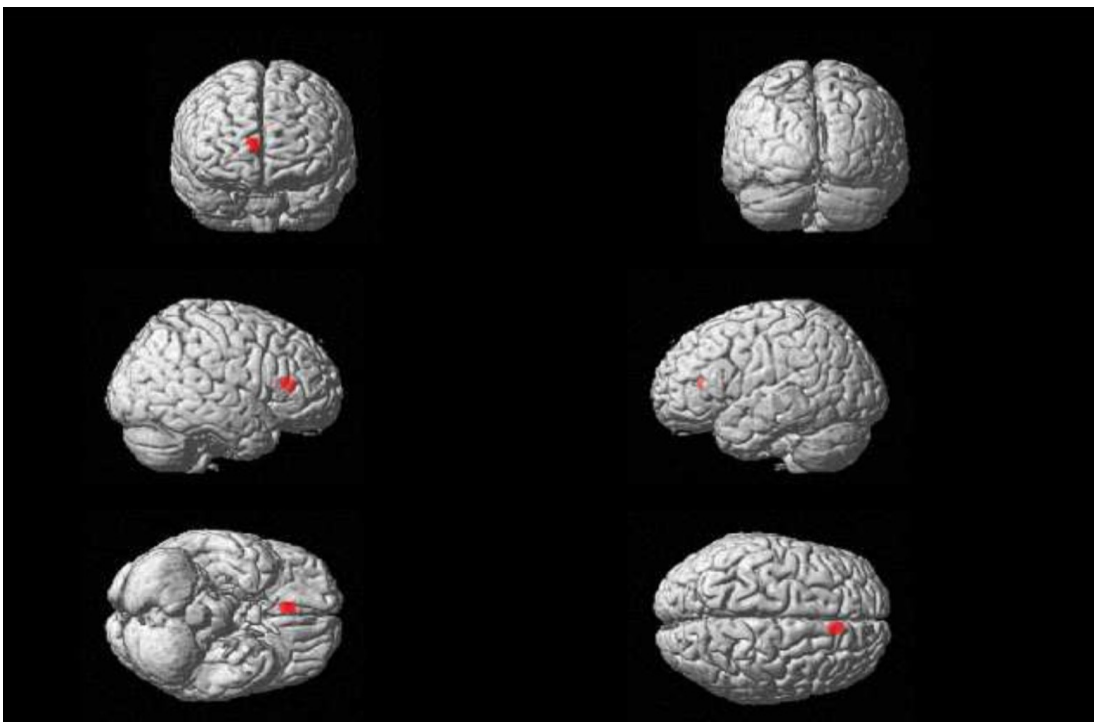


Abbildung 1: negative Korrelation „neuronale synaptische Funktion und Plastizität“-Risikoscore & graue Substanz (Signifikanzniveau  $p < 0.001$ )

### 5.2.1.2. Oberflächenbasierte Morphometrie

Der polygene Risikoscore des an der Entstehung der Schizophrenie beteiligten „neuronalen synaptischen Funktion und Plastizität“-Pathways gesunder Probanden korreliert nicht mit dem oberflächenbasierten hirnmorphometrischen Parameter und neuronalem Entwicklungsmarker Gyrifizierung in den bei der Schizophrenie betroffenen Hirnregionen dorsolateraler, medialer präfrontaler Kortex, anteriorer zingulärer Kortex, Thalamus und Inselrinde auf einem Signifikanzniveau  $p < 0.05$  FDR.

Es kann eine positive Korrelation auf dem Signifikanzniveau  $p < 0.001$  zwischen dem PGRS und der Gyrifizierung des Precuneus, der Pars opercularis, des mediofrontalen kaudalen und des superioren frontalen Kortex links sowie des medio-temporalen, rostralmediofrontalen Kortex und der Pars opercularis rechts nachgewiesen werden. Hingegen korreliert der PGRS auf dem Signifikanzniveau  $p < 0.001$  negativ mit der Gyrifizierung des lateralen okzipitalen linken und des superioren frontalen rechten Kortex.

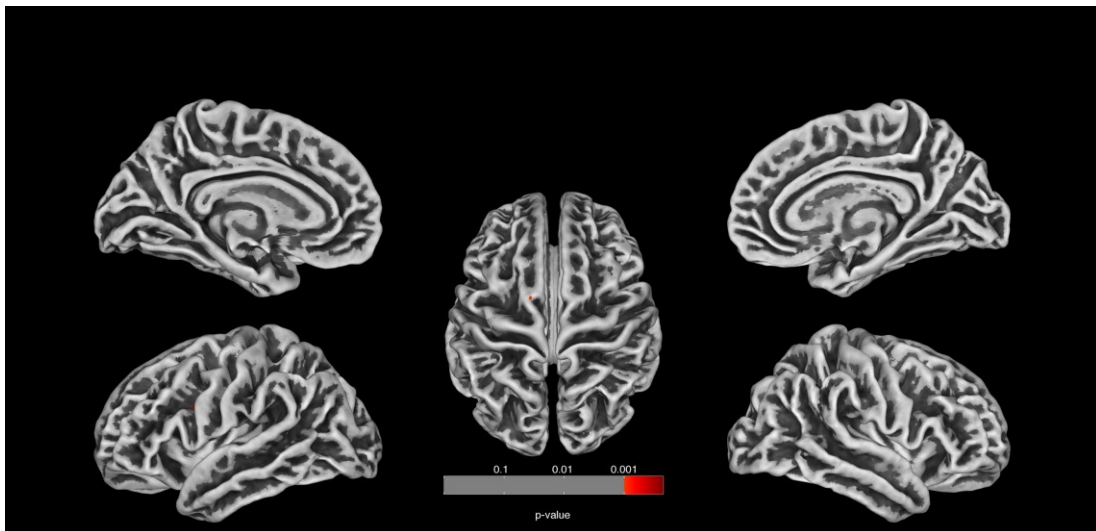


Abbildung 2: positive Korrelation „neuronalen synaptischen Funktion und Plastizität“-Risikoscore & Gyrifizierung linkshemisphärisch (Signifikanzniveau  $p < 0.001$ )



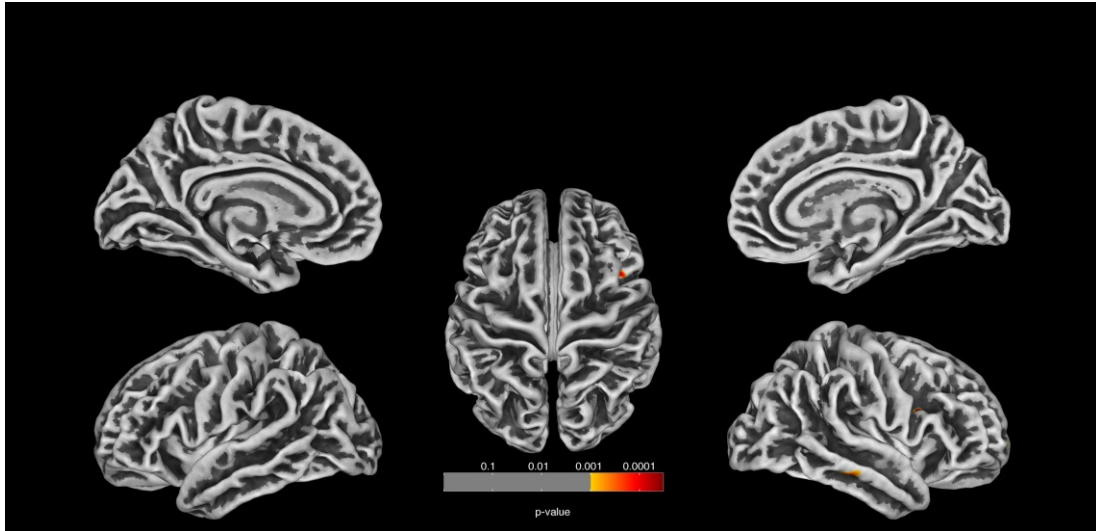


Abbildung 3: positive Korrelation „neuronale synaptische Funktion und Plastizität“-Risikoscore & Gyrifizierung rechtshemisphärisch (Signifikanzniveau  $p < 0.001$ )

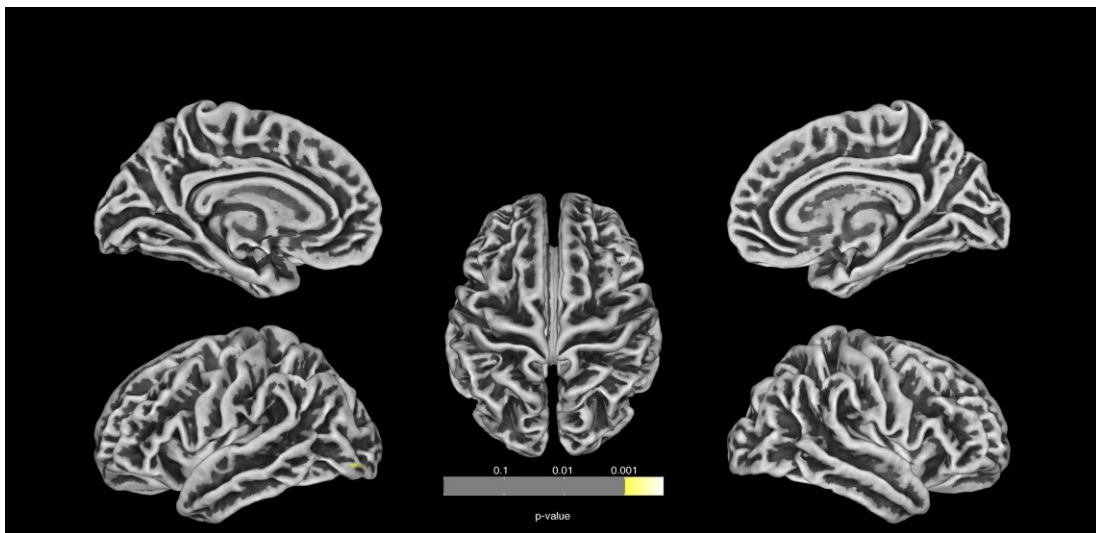


Abbildung 4: negative Korrelation „neuronale synaptische Funktion und Plastizität“-Risikoscore & Gyrifizierung linkshemisphärisch (Signifikanzniveau  $p < 0.001$ )

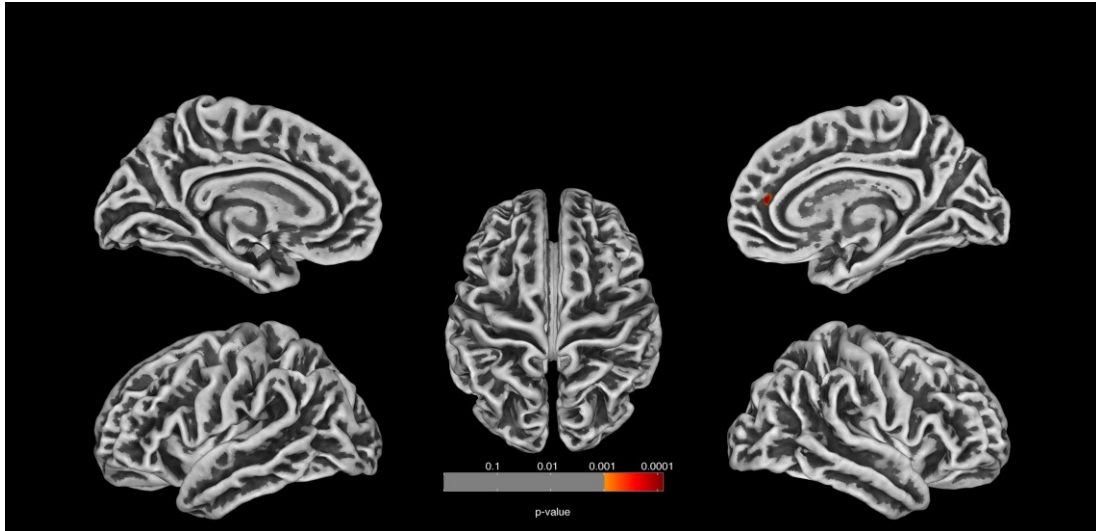


Abbildung 5: negative Korrelation „neuronal synaptische Funktion und Plastizität“-Risikoscore & Gyrifizierung rechtshemisphärisch (Signifikanzniveau  $p < 0.001$ )

## 5.2.2. „Neuronale Kalzium-Signalübertragung“-Risikoscore

### 5.2.2.1. Voxelbasierte Morphometrie

Der polygene Risikoscore des an der Entstehung der Schizophrenie beteiligten „neuronalen Kalzium-Signalübertragung“-Pathways gesunder Probanden korreliert nicht mit Variationen der grauen Substanz in den bei der Schizophrenie betroffenen Hirnregionen dorsolateraler, medialer präfrontaler Kortex, anteriorer zingulärer Kortex, Thalamus und Inselrinde auf einem Signifikanzniveau  $p < 0.05$  FDR.

Es liegt in der explorativen Analyse eine positive Korrelation auf einem Signifikanzniveau von  $p < 0.001$  zwischen dem „neuronalen Kalzium-Signalübertragung“-Risikoscore und der Konzentration an grauer Substanz im mediotemporalen Kortex links sowie im postzentralen und superioren parietalen Kortex rechts vor.

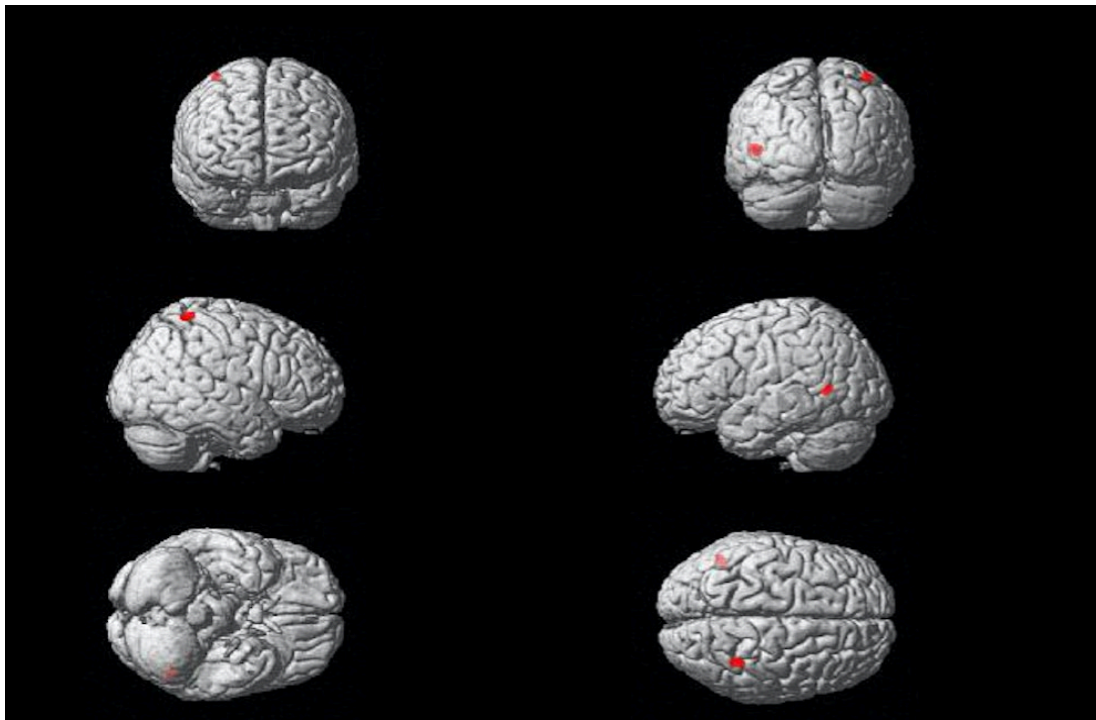


Abbildung 6: positive Korrelation „neuronalen Kalzium-Signalübertragung“-Risikoscore & graue Substanz (Signifikanzniveau  $p < 0.001$ )

### 5.2.2.2. Oberflächenbasierte Morphometrie

Der polygene Risikoscore des an der Entstehung der Schizophrenie beteiligten „neuronalen Kalzium-Signalübertragung“-Pathways gesunder Probanden korreliert nicht mit dem oberflächenbasierten himnmorphometrischen Parameter und neuronalem Entwicklungsmarker Gyrfizierung in den bei der Schizophrenie betroffenen Hirnregionen dorsolateraler, medialer präfrontaler Kortex, anteriorer zingulärer Kortex, Thalamus und Inselrinde auf einem Signifikanzniveau  $p < 0.05$  FDR.

Eine positive Korrelation ( $p < 0.001$ ) kann in der Insula und dem lateralen orbitofrontalen Kortex sowie in dem kaudalen mediofrontalen, mediotemporalen, lingualen und superioren temporalen Kortex links nachgewiesen werden. Der PGRS korreliert negativ ( $p < 0.001$ ) mit der Gyrfizierung des postzentralen Kortex linkshemisphärisch sowie dem kaudalen mediofrontalen Kortex und der Pars opercularis rechtshemisphärisch.

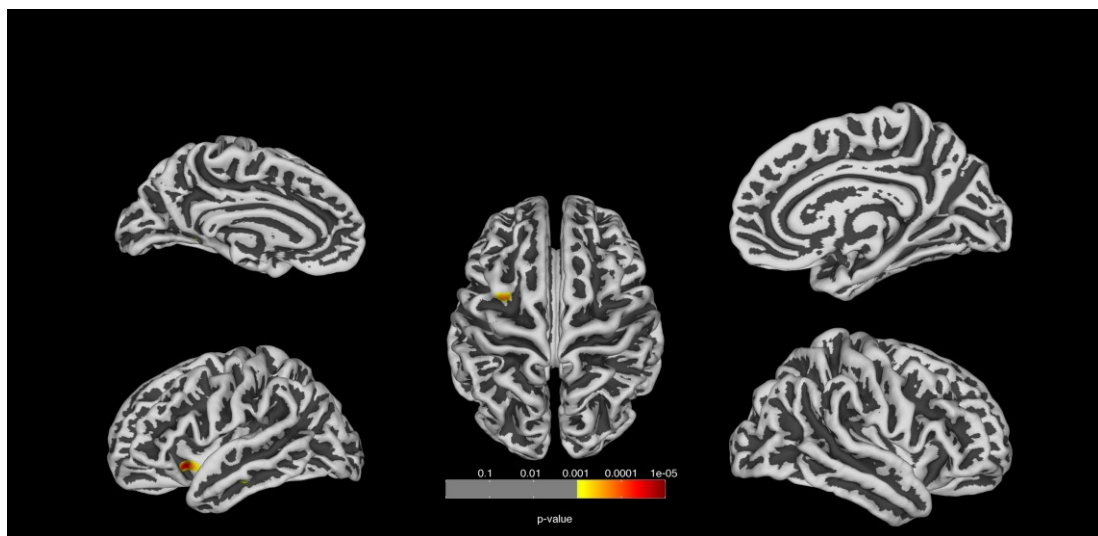


Abbildung 7: positive Korrelation „neuronalen Kalzium-Signalübertragung“-Risikoscore & Gyrfizierung linkshemisphärisch (Signifikanzniveau  $p < 0.001$ )

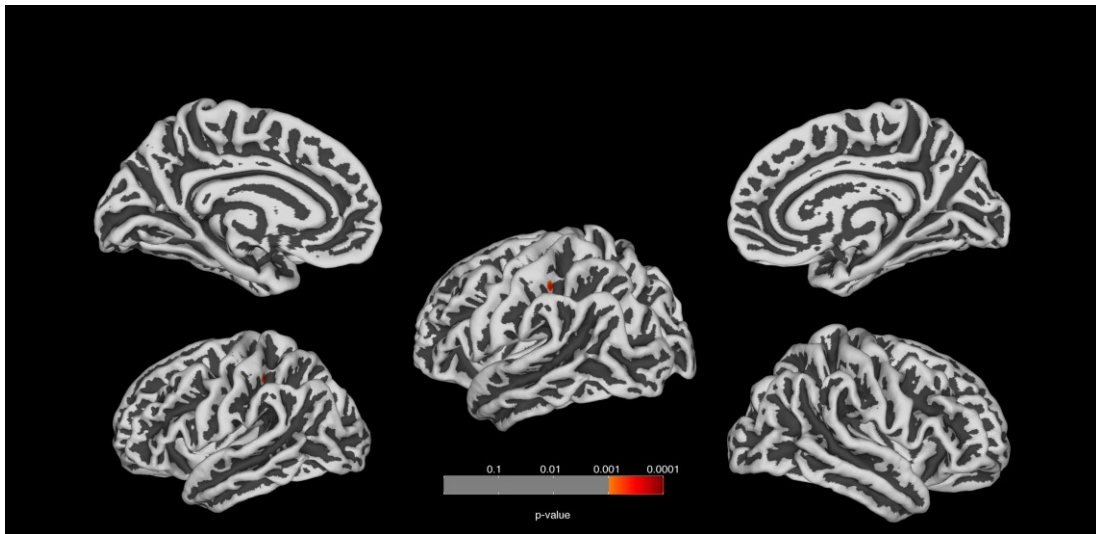


Abbildung 8: negative Korrelation „neuronale Kalzium-Signalübertragung“-Risikoscore & Gyrfizierung linkshemisphärisch (Signifikanzniveau  $p < 0.001$ )

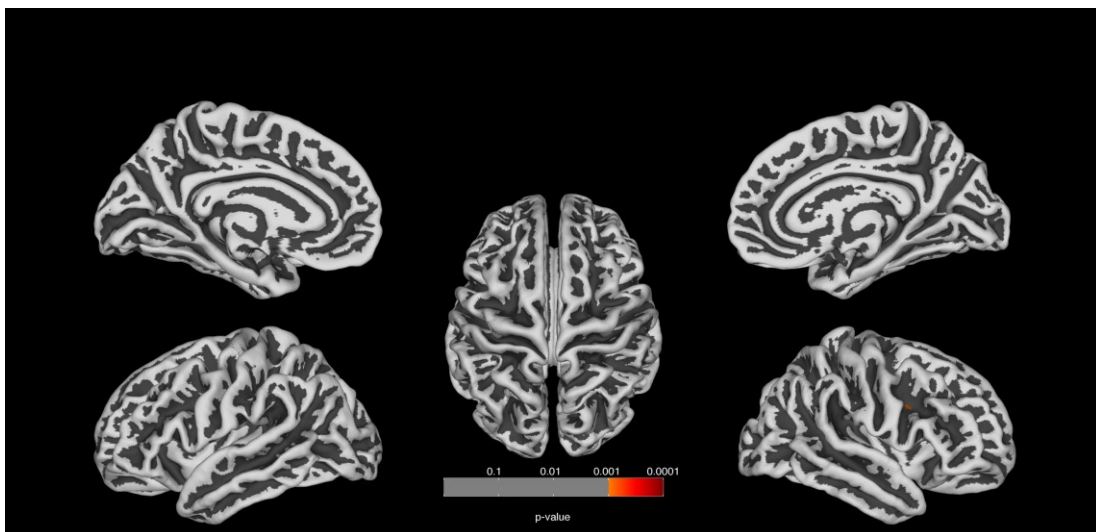


Abbildung 9: negative Korrelation „neuronale Kalzium-Signalübertragung“-Risikoscore & Gyrfizierung rechtshemisphärisch (Signifikanzniveau  $p < 0.001$ )

### 5.3. Analyse der SNPs

#### 5.3.1. Neuronale synaptische Funktion und Plastizität

##### 5.3.1.1. Oberflächenbasierte Morphometrie

Probanden, welche Träger des Risiko-SNPs rs190065944 im CHRNA3/CHRNA5/CHRA5-Gen sind, zeigen im Rahmen der Analysen eine signifikant ( $p < 0.05$  FDR) veränderte Gyrfizierung des entorhinalen bzw. parahippocampalen Kortex links.

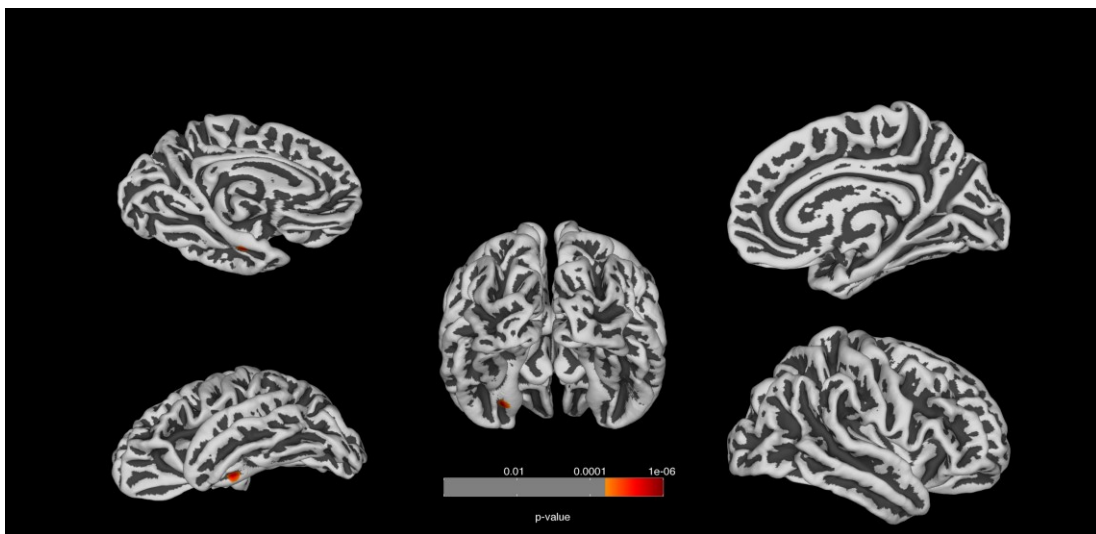


Abbildung 10: Korrelation SNP CHRNA3/ CHRNA5/ CHRNA4 (rs190065944) & Gyrfizierung (Signifikanzniveau  $p < 0.05$ )

## 5.3.2. Neuronale Kalzium-Signalübertragung

### 5.3.2.1. Voxelbasierte Morphometrie

Eine signifikante Korrelation auf einem Signifikanzniveau von  $p < 0.05$  FDR auf Peak-Level kann zwischen dem Auftreten des Risikoallels im RIMS1-Gen und dem Vorhandensein veränderter grauer Substanz in nachfolgend genannten Hirnarealen nachgewiesen werden. Träger von ein oder zwei Kopien des Risikoallels im Gen zeigen eine signifikante Veränderung der grauen Substanz im Gyrus frontalis medius, inferior und superior rechts sowie im Gyrus frontalis medius und inferior links.

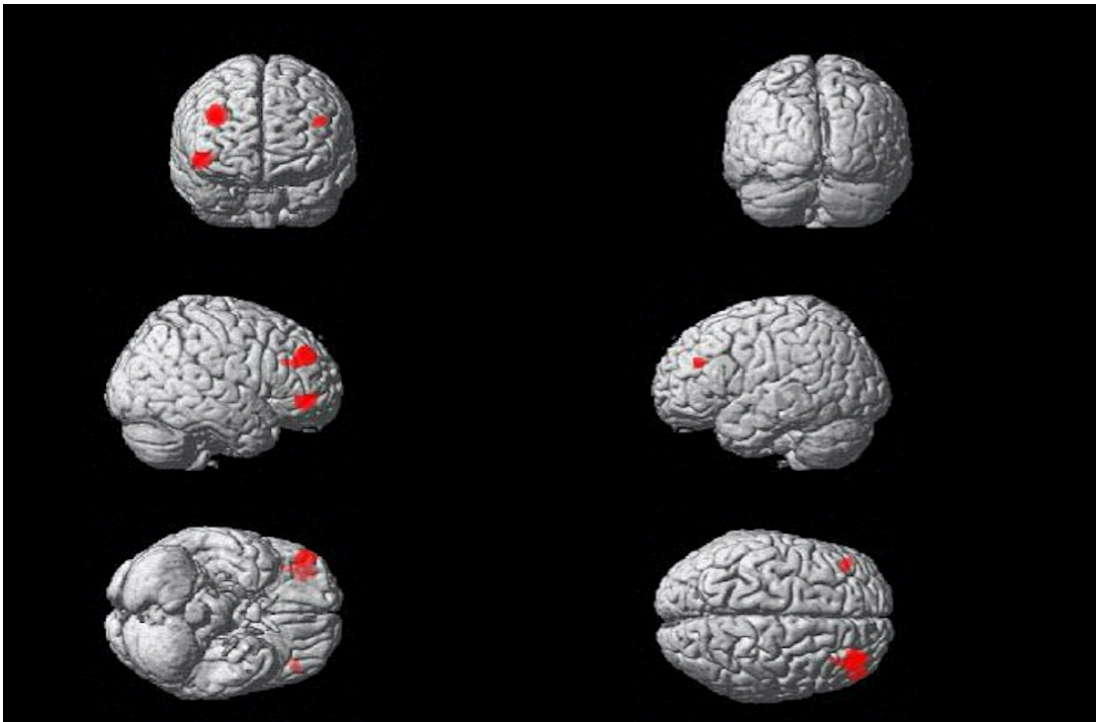


Abbildung 11: Korrelation SNP RIMS1 & graue Substanz (Signifikanzniveau  $p < 0.05$ )

### 5.3.2.2. Oberflächenbasierte Morphometrie

Probanden ohne Risikoallel im CACNB2-Gen weisen eine signifikant ( $p < 0.05$  FDR auf Peak- Level) veränderte Gyrifizierung im lateralen okzipitalen Kortex rechtshemisphärisch im Vergleich zu Probanden, welche das Risikoallel tragen, auf.

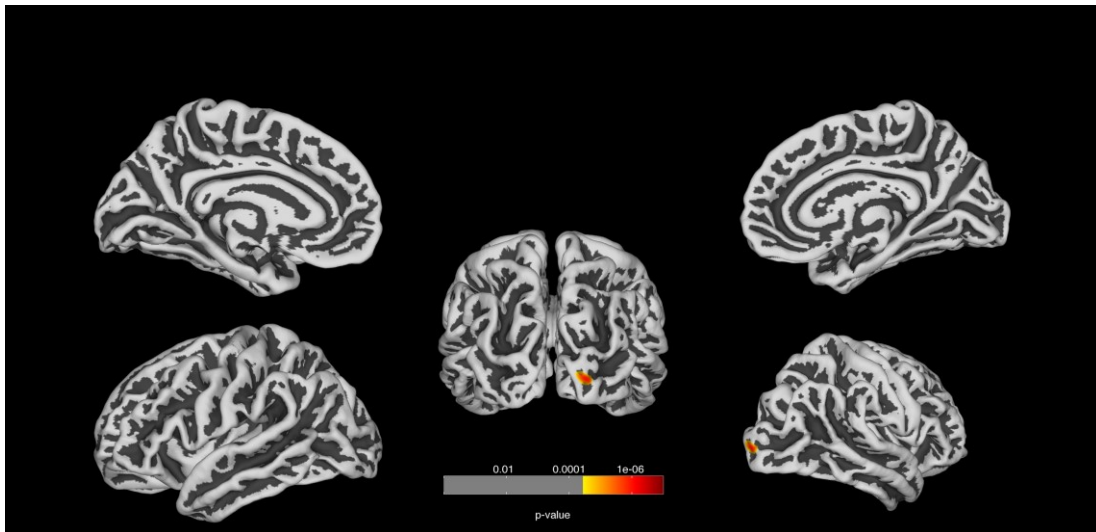


Abbildung 12: Korrelation SNP CACNB2 & Gyrifizierung (Signifikanzniveau  $p < 0.05$ )



## 6. Diskussion

Die vorliegende Arbeit zeigte keine signifikante Korrelation zwischen den Schizophrenie-assoziierten polygenen Risikoscores der Pathways für neuronale synaptische Funktion und Plastizität sowie neuronale Kalzium- Signalübertragung bei gesunden Probanden und Variationen der grauen Substanz in den bei der Schizophrenie am meisten betroffenen Hirnregionen dorsolateraler präfrontaler Kortex, zingulärer Kortex, Thalamus und Inselrinde. Ebenso korrelierten die beiden polygenen Risikoscores nicht signifikant mit der Gyrfizierung, einem oberflächenbasierten hirmorphometrischen Parameter und neuronalem Entwicklungsmarker, in den umschriebenen Hirnregionen.

Eine explorative statistische Analyse zeigte einen negativen Zusammenhang des Pathway-PGRS für neuronale synaptische Funktion und Plastizität mit der grauen Substanz im Gyrus cinguli rechts sowie der Gyrfizierung des lateralen okzipitalen linken und des superioren frontalen rechten Kortex. Außerdem zeigte sich eine positive Korrelation mit der Gyrfizierung im Bereich des Precuneus, der Pars opercularis, des mediofrontalen kaudalen und des superioren frontalen Kortex links sowie des mediotemporalen, rostralmediofrontalen Kortex und der Pars opercularis rechts. Der Pathway-PGRS für neuronale Kalzium-Signalübertragung zeigte dabei eine positive Korrelation mit Variationen an grauer Substanz im mediotemporalen Kortex links sowie im postzentralen und superioren parietalen Kortex rechts. Eine ebenfalls positive Korrelation dieses PGRS konnte mit der Gyrfizierung der Insula und dem lateralen orbitofrontalen Kortex sowie in dem kaudalen mediofrontalen, mediotemporalen, lingualen und superioren temporalen Kortex links nachgewiesen werden. Des Weiteren korreliert der PGRS negativ mit der Gyrfizierung des postzentralen Kortex linkshemisphärisch sowie dem kaudalen mediofrontalen Kortex und der Pars opercularis rechtshemisphärisch. Diese Resultate konnten somit einen ersten Hinweis auf die Korrelation Pathway-spezifischer Risikoscores und hirmorphometrischer Parameter in bei der Schizophrenie betroffenen Hirnregionen aufzeigen (Torres et al. 2013, Chan et al. 2011, Yue et al. 2016), obwohl diese einer konservativen statistischen Korrektur für multiple Vergleiche jedoch nicht stand hielten.

Zusätzlich erbrachten auch explorative Analysen auf Einzelnukleotid-Ebene Hinweise auf Assoziationen mit Variationen in der grauen Substanz und der Gyrifizierung.

Eine signifikante Korrelation konnte zwischen der Veränderung im Risikoallel des RIMS1-Gens und Variationen an grauer Substanz im Gyrus frontalis medius, inferior und superior rechts sowie im Gyrus frontalis medius und inferior links gezeigt werden.

Zudem konnte eine signifikante der Gyrifizierung im entorhinalen bzw. parahippocampalen Kortex links und der Variation des Risikoallels rs190065944 im CHRNA3/CHRNA5/CHRNA4-Gen nachgewiesen werden. Hingegen korreliert die Gyrifizierung okzipital rechts signifikant mit der Risikogenvariante im CACNB2- Gen.

Nachfolgend soll dargestellt werden, wie die Negativbefunde in den Assoziationsstudien zu den Pathway-spezifischen polygenen Risikoscores vor dem Hintergrund der sich entwickelnden Literatur einzuordnen sind.

Bisherige Imaging Genetics-Studien verwendeten vor allem Einzelnukleotidpolymorphismen für Korrelationsanalysen. Trotzdem dem PGRS eine deutlich größere Effektstärke als Einzelnukleotidpolymorphismen zugeschrieben wird, fanden PGRS, insbesondere Pathway-PGRS, bisher nur geringe Anwendung (Dima und Breen 2015). Es konnten bereits bestimmte Phänotypen als assoziiert mit dem PGRS für die Schizophrenie gezeigt werden (Mistry et al. 2017). Insbesondere konnte eine Assoziation zwischen polygenen Risikoscores für die Schizophrenie und höheren kognitiven Funktionen wie Gedächtnisleistung und emotionale Verarbeitung gezeigt werden (Dezhina et al. 2018). In einer Studie von Walton et al. (2013) ist der PGRS für die Schizophrenie assoziiert mit einer reduzierten Funktion des Arbeitsgedächtnisses im linken dorsolateralen präfrontalen Kortex. Neben diesen Assoziationsstudien mit dem Fokus auf phänotypische Korrelationen wurde bisher kaum der Zusammenhang von polygenen Risikoscores mit der Hirnstruktur untersucht.

Terwisscha van Scheltinga et al. (2013) wies in einer Studie die Korrelation eines

polygenen Risikoscores für die Schizophrenie mit einem vermindertem Gesamthirnvolumen sowie vermindertem Volumen an weißer Substanz bei gesunden Probanden nach. Diese Studie analysierte jedoch keine regionalen oder lokalen Unterschiede in der Hirnstruktur. Die hier vorliegenden Ergebnisse decken sich jedoch mit der Studie von Van der Auwera et al. (2017), welche ebenfalls den Einfluss kumulierter Effekte von in der GWAS des Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortiums (2014) benannten Risikogenvarianten für die Schizophrenie im Sinne polygener Risikoscores auf die Hirnstruktur untersuchte. Unter Verwendung von für die Schizophrenie relevanten Pathway-spezifischen polygenen Risikoscores, hier synaptische Funktion, neuronale Entwicklung, Kalzium-Signalübertragung und glutamaterge Neurotransmission, konnte dabei ebenso kein Einfluss auf hirnstrukturelle voxelbasierte Parameter nachgewiesen werden. Lediglich eine Studie konnte eine Korrelation der Gyrfizierung im inferioren parietalen Hirnlappen beidseits mit dem PGRS zeigen (Liu et al. 2017).

Bis auf die Befunde von Liu et al. (2017) legen bisherige Studien demnach keine klare Assoziation zwischen dem PGRS und hirnstrukturellen Variationen nahe. Es ist eine Limitation früherer Studien, dass diese nur das kumulierte genomweite genetische Risiko der Schizophrenie abbilden, nicht aber selektivere Effekte der Einzelnukleotidpolymorphismen mittels Pathway-PGRS und somit von biologischen Untergruppen der Störung.

Unsere Befunde zu den beiden PGRS hielten einer konservativen statistischen Korrektur für multiple Vergleiche nicht stand. Sie stellen dennoch einen ersten Hinweis dafür dar, dass zwei Pathway-PGRS an unterschiedlichen Regionen der Hirnrinde Effekte haben.

Obwohl die in der Arbeit verwendeten Subscores homogener als die das genomweite genetische Risiko vermittelnde Scores sind, liegt die Schwäche in der Verwendung eines Pathway-vermittelten Risikos wahrscheinlich in der Heterogenität auf biologischer Funktionsebene der für die Berechnung dessen herangezogenen Einzelrisikogenvarianten. So haben die für in den „neuronale Kalzium-Signalübertragung“-Pathway eingeschlossenen Risikogenvarianten CACNA11, RIMS1, CACNA1C, CACNB2 und NRG1 insgesamt zwar jeweils einen Einfluss

auf die Neurotransmission, erzielen diesen jedoch über die Kodierung von verschiedenen Genprodukten mit heterogener Wirkkomponente am zentralnervösen System. Innerhalb der Risikogengruppe, welche für die Berechnung des „neuronalen synaptischen Funktion und Plastizität“-Scores herangezogen wurde, scheint die Heterogenität auf der biologischen Funktionsebene noch größer (siehe Tabelle 1). Ein kumulierter Effekt der Einzelrisikogenvarianten auf die Hirnstruktur scheint dadurch nicht gegeben. Im Hinblick auf eine Limitierung des hier vorliegenden Samples ist möglicherweise von einer zu geringeren Effektstärke für Pathway-PGRS auszugehen. Eine Untersuchung an größeren Fallzahlen könnte hierbei dienlich sein.

Die den Einzelnukleotidpolymorphismen zugrundeliegenden Gene kodieren für Ionenkanäle und Rezeptoren, welche Einfluss auf die neuronale Signalübertragung haben. Andere Genprodukte stellen Zelladhäsionsmoleküle, Transkriptionsfaktoren oder Wachstumsfaktoren dar, deren Funktion die Neurogenese ist. Somit beeinflussen diese zum einen über Neuronenwachstum, aber auch über durch Signalkaskaden gesteuerte Apoptose- und andere Umbauprozesse die Hirnstruktur, was durch Imaging Genetics-Studien gefasst werden kann. Der Effekt der genetischen Veränderungen wirkt sich dabei durchaus verschieden in bestimmten Hirnarealen aus. Exemplarisch sind der Hippocampus sowie der Thalamus, entscheidend für höhere kognitive Hirnfunktionen, besonders reagibel auf äußere und innere Stressoren. Somit manifestieren sich insbesondere in diesen Hirnregionen hirmorphologische Veränderungen bei neuropsychiatrischen Krankheitsbildern. Man erklärt sich regionale Effekte bedingt durch Genveränderungen, welche jedoch im gesamten Neokortex exprimiert werden, außerdem durch eine Dominanz gewisser Rezeptoren bzw. Signalkaskaden in spezifischen Regionen des ZNS. Zudem ist die Expressionsrate der Risikogene selbst verschieden im zentralen Nervensystem. In der Analyse der Gyrfizierung konnten wir eben diese signifikanten regionalen Effekte nicht nachweisen. Ein Effekt auf das globale Gyrfizierungsmuster des Neokortex wurde jedoch nicht untersucht, erscheint aber wie eine Minderung des Gesamtvolumens an weißer Substanz bei voxelbasierten Analyseverfahren denkbar. Das Expressionsmuster der zugrun-

deliegenden genetischen Veränderungen ist ebenso räumlich wie zeitlich komplex. Detaillierte zeitliche Abläufe zur Expression von Risikogenen in der Hirnentwicklung sind noch nicht hinlänglich geklärt. So ist es vorstellbar, dass die Risikogenveränderungen zum Zeitpunkt der Entwicklung von für die Schizophrenie bedeutsamen Hirnarealen nicht exprimiert werden. Insbesondere bei der Betrachtung der frühen neuronalen Entwicklungsmarkers Gyrfizierung ist dann eine Diskrepanz mit jenen Genen zu erwarten, welche nicht nur oder kaum Einfluss auf die frühe Hirnentwicklung haben. Beispielsweise konnte gezeigt werden, dass das ZNF804A-Gen seine Effekte auf die Zelladhäsion, die neuronale Migration, die Synapsenformation und das Neuritenwachstum bereits pränatal ausübt (Hill et al. 2012).

Ebenso müssen als Bedingung für das Auftreten hirnmorphologischer Veränderungen eines gesunden Studienkollektivs mit einem erhöhtem Schizophrenierisiko zusätzliche additive Umstände wie Infektionen, Traumata, Substanzabusus, das Vorhandensein seltener spezieller Genvarianten und Geninteraktionen in Betracht gezogen und eine multifaktorielle Genese angenommen werden (Van der Auwera et al. 2017). Hier ist beispielsweise der Einfluss von CNVs, seltener aber mit größerer Effektstärke auf die Heritabilität der Schizophrenie auftretende Genveränderungen (Henriksen et al. 2017, Stefansson et al. 2014), auf die Hirnstruktur bisher nicht hinlänglich Gegenstand der aktuellen Forschung gewesen. Bei Verwendung eines polygenen Risikoscores sollte als relevanter Faktor auch die Epistase als Geninteraktion bedacht werden (Sadée et al. 2014). Zwillingsstudien konnten für die Schizophrenie eine erhebliche Heritabilität benennen (Sullivan et al. 2003), die genetischen Veränderungen als Einzelnukleotidpolymorphismen erklären aber nur einen geringen Anteil daran (Lee et al. 2012). Daher scheint der Einfluss von Geninteraktionen durchaus relevant (Zuk et al. 2012). Dafür spricht des Weiteren, dass einige durch GWAS ermittelte SNPs für regulatorische und epigenetisch bedeutsame DNA-Abschnitte markant sind (Sadée et al. 2014). Auch die Auswirkungen von Umwelteinflüssen auf die Expression der Risikogene kann dazu führen, dass in den vorliegenden Analysen ein Effekt auf die Hirnstruktur nicht klar gezeigt werden kann. Für die vorliegende Arbeit wurden PGRS herangezogen, welche auf in GWAS bestimmten und für

die Entstehung der Schizophrenie relevanten Einzelnukleotidpolymorphismen basieren. Zahlreiche Studien konnten jedoch zeigen, dass eine gemeinsame Heritabilität neuropsychiatrischer Störungsbilder vorzuliegen scheint (Brainstorm Consortium et al. 2018). Insbesondere zwischen der Schizophrenie und der bipolaren affektiven Störung scheint es Assoziationen zu geben (Mistry et al. 2017, Bipolar Disorder and Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium 2018). Hierbei korreliert das Auftreten psychotischer Symptome bei an einer bipolaren affektiven Störung Erkrankten signifikant mit einem polygenen Risikoscore für die Schizophrenie (Bipolar Disorder and Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium 2018). Die polygenen Risikoscores scheinen somit nicht vollkommen krankheitsspezifisch zu sein. Einige Studien verfolgten die Annahme, dass es zur Ausbildung der hirnstrukturellen Veränderungen bei einer Schizophrenie erst durch den Einfluss eines bestimmten Lebensstiles oder einer medikamentösen Therapie kommt. Bereits bei Patienten zu Beginn des Auftretens der Erkrankung ohne etwaige vorherige Medikation sowie sogar bei gesunden erstgradig Verwandten schizophrener Patienten konnten jedoch spezifische Veränderungen der Hirnstruktur nachgewiesen werden (Kahn und Sommer 2015, Brent et al. 2016). Dies bestärkt wiederum die Annahme von hirnstrukturellen Veränderungen als endophänotypisch bei einer Schizophrenie bedeutsam. Zahlreiche Studien belegen zudem die Auswirkung von stressvollen Lebenserfahrungen und Traumata wie beispielsweise den Verlust eines nahen Angehörigen, Vernachlässigung in der Kindheit und Missbrauch auf das Auftreten einer Schizophrenie. Mayo et al. (2017) konnte zeigen, dass Probanden mit einem klinisch relevanten Risiko für eine psychotische Erkrankung signifikant mehr Traumerfahrungen haben als gesunde Vergleichsprobanden. Auch enormer psychosozialer Stress im Verlauf eines Lebens korreliert mit dem Auftreten einer Schizophrenie. Hierbei wiesen Howes und McCutcheon (2017) insbesondere eine Überaktivierung von Mikroglia, den Immunzellen des neuronalen Systems, und damit einem vermehrten Untergang an neuronalem Gewebe durch psychosozialen Stress als für die Entstehung einer Schizophrenie ätiologisch bedeutsam nach. An den von Risikogenveränderungen beeinflussten funktionellen und strukturellen Prozessen am zentralen Nervensystem greifen demnach auch

äußere Umwelteinflüsse und mindern möglicherweise exogene Faktoren die Effektstärke von Risikogenveränderungen. Resilienzfaktoren und Kompensationsmechanismen können ebenso dazu führen, dass trotz des Vorhandenseins von Schizophrenie-Risikogenvarianten bei den hier eingeschlossenen gesunden Probanden keine fassbaren Korrelate auf hirnanatomischer Ebene entstehen. Anhand von Testverfahren ist die Resilienz von schizophrenen Probanden deutlich geringer anzunehmen als bei Gesunden (Mayo et al. 2017, Hofer et al. 2016).

Die Verwendung voxelbasierter hirmorphometrischer Verfahren mit dem Fokus auf Volumen- bzw. Dichteveränderungen der grauen Substanz gilt in der Untersuchung von Imaging Genetics-Befunden seit Langem als Standard. Wegweisende Erkenntnisse zu bei einer Schizophrenie auftretenden Veränderungen der Hirnstruktur wurden so erzielt. Hulshoff Pol et al. (2006) wiesen unter anderem mittels voxelbasierten Analyseverfahren in Zwillingsstudien nach, Veränderungen an Hirnsubstanz bei jeweils beiden für die Schizophrenie diskordanten Zwillingen, nicht aber beim gesunden Vergleichspaar auftraten. Ebenfalls wurden bei diskordanten Zwillingen die initial beschriebenen Hirnveränderungen in einer longitudinalen Studie untersucht. Es zeigten sich die Veränderungen im Sinne von Verlust an Hirnvolumen über die Zeit erneut sowohl beim erkrankten als auch beim gesunden Zwilling, nicht aber beim Vergleichspaar (Brans et al. 2008). Somit erwiesen auf VBM basierte Studien, dass hirnstrukturelle Veränderungen einer genetischen Ätiopathogenese zugrunde liegen müssen.

Voxelbasierte hirmorphometrische Analyseverfahren eignen sich insbesondere sehr gut zur Verlaufsbeurteilung bei chronischer Erkrankung sowie bei der Beurteilung von Auswirkungen der medikamentösen antipsychotischen Therapie (Shah et al. 2017, Torres et al. 2013). Auch neuere Studien konnten so eine Korrelation der Krankheitsdauer mit einer zunehmenden Veränderung der Hirnstruktur belegen. Lassen sich zu Beginn der Erkrankung nur subtile Volumendefizite nachweisen, so zeigen sich im Verlauf diskrete regionale Volumenminderungen an grauer Substanz (Torres et al. 2016). Trotzdem wie beschrieben auch bei gesunden Probanden in Zwillingsstudien Veränderungen der Hirnmorphometrie mit

dieser Methode erfasst werden konnten, scheint sie eventuell doch in der Detektion subtilster Veränderungen bei nicht Hoch-Risiko-Probanden unterlegen. Zudem ist eine Nachbeobachtung des für diese Analysen akquirierten Probandensamples zur Beurteilung eines eventuellen Prozesses in der Hirnstruktur, wie bei Erkrankten beschreiben, nicht möglich. In hirnmorphometrisch basierten Assoziationsstudien zeigte sich selbst mit Hochrisiko-Probanden eine Heterogenität für hirnstrukturelle Veränderungen (Nenadic et al. 2015). Palaniyappan et al. (2016) untersuchte, inwieweit mittels VBM hirnstrukturelle Auffälligkeiten bei der Schizophrenie von denen auch bei anderen psychotischen Erkrankungen auftretenden abgegrenzt werden können. Dabei wird deklariert, dass VBM lediglich als Forschungsgegenstand, nicht jedoch zur Diagnosestellung anhand spezifischer Strukturveränderungen im ZNS der Schizophrenie dienen kann.

Nach heutigem Konsens geht man auch von einer gestörten neuronalen Entwicklung als ätiologisch relevant für die Schizophrenie aus (Rapoport et al. 2012). Hierbei ist insbesondere die Gyrfizierung, welcher hier als Maß für Veränderungen in bei der Schizophrenie betroffenen Hirnregionen herangezogen wurde, von großem Interesse und erscheint somit selektiver für die Fragestellung von Auswirkungen genetischer Veränderungen mit dem Fokus auf neuronale Plastizität und Signalübertragung beim Gesunden. Man erklärt sich die Entstehung der kortikalen Gyrierung einerseits durch regionale Wachstumsunterschiede bei neuronaler Differenzierung und Migration des sich entwickelnden Neurokortex (Zilles et al. 1988). Andererseits geht man davon aus, dass sich durch kortikale axonale Verbindungen, welche eine mechanische Spannung bedingen, das morphologische Korrelat der Gyri herausbildet (Van Essen 1997). Eine gestörte Gyrfizierung begründet in pathologischer Neurogenese und Signaltransduktion durch Risikogenveränderungen scheint demnach vorstellbar. Die Gyrfizierung ist ein sich vor allem in der frühen kindlichen Entwicklung vollziehender Prozess (Zilles et al. 2013). Dabei verläuft dieser im frühen Kleinkindalter sehr heterogen unter Betrachtung verschiedener Hirnareale mit einer Entwicklung vor allem des Assoziationskortex (Li et al. 2014). Von einer Fortentwicklung der Faltung des Kortex auch während der Adoleszenz in geringem Maße ist dennoch ebenfalls auszu-



gehen (Matsuda und Ohi 2018). Insbesondere aber die frühen Aspekte der neuronalen Entwicklung bei der Schizophrenie können mittels der Gyrfizierung besser gefasst werden (Spalthoff et al. 2018). Die in die Analysen einbezogenen Risikogenveränderungen besitzen ein komplexes Expressionsmuster, welches bisher nicht hinlänglich geklärt ist. Somit kann es wie bereits erwähnt zu einer Diskrepanz zwischen der die frühe neuronale Entwicklung abbildenden Gyrfizierung und Einzelnukleotidpolymorphismen, welche eventuell nicht oder kaum Einfluss durch Expression in der frühen neuronalen Phase der Entwicklung auf die Hirnstruktur nehmen, kommen. Denn eine Studie, welche einen polygenen Risikoscore, der auf für die neuronale Entwicklung relevante Risikogene basiert, verwendete, konnte eine Assoziation des PGRS mit der Gyrfizierung in für die Schizophrenie relevanten Hirnregionen zeigen (Spalthoff et al. 2018). Ein fehlender Effekt auf die Hirnanatomie durch SNPs, welche erst nach Abschluss der frühen neuronalen Entwicklung exprimiert werden, ist demnach anzunehmen. Die Heritabilität von hirnstrukturellen Veränderungen im Sinne von oberflächenbasierten Parametern konnte jedoch bereits mehrfach nachgewiesen werden. Vogeley et al. (2001) zeigte, dass eine veränderte Gyrfizierung auch bei Geschwistern von Hoch-Risiko-Patienten auftrat. Es ist gleichfalls von einer Korrelation der Gyrfizierung mit klinischen Symptomen beim Erkrankten auszugehen (Sasabayashi et al. 2017a). Die Gyrfizierung korrelierte ebenfalls in neueren Studien mit genetischen Veränderungen und dem polygenen Risikoscore (Docherty et al. 2015, Liu et al. 2017, Neilson et al. 2018). Die Gyrfizierung unterliegt jedoch auch intraindividuellen Schwankungen innerhalb verschiedener Hirnareale sowie interindividuellen Schwankungen (Zilles et al. 2013, Palaniyappan et al. 2011), welche die Ergebnisse beeinflusst haben könnten.

Die explorative Analyse auf Einzelnukleotid-Ebene bei fehlenden signifikanten Resultaten der Analysen unter Verwendung des PGRS erbrachte mehrere klare Positivbefunde.

Es konnte eine signifikante Korrelation zwischen dem Auftreten des Risikoallels im RIMS1-Gen und dem Vorhandensein vermehrter grauer Substanz im frontalen

Kortex rechts- und linksseitig gezeigt werden. RIMS1 ist ein an der kalziumkanalabhängigen synaptischen Neurotransmission beteiligtes Gen. Es codiert für ein Vesikelprotein zur Exozytose an Synapsen (Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium 2014) und konnte in Studien als mit für eine Schizophrenie typischen Verhaltensauffälligkeiten assoziiert gezeigt werden (Blundell et al. 2010). Die Arbeit wies einen Befund im Gyrus frontalis medius nach. Der funktionellen und strukturellen Integrität des präfrontalen Kortex wird dabei eine immense Bedeutung in der Entstehung von Symptomen einer Schizophrenie zugeschrieben (Maas et al. 2017).

Das Auftreten bestimmter Einzelnukleotidpolymorphismen im CHRNA3/CHRNA5/ CHRNB4-Gen sind eindeutig assoziiert mit einem erhöhten Risiko an einer Schizophrenie zu erkranken (Li et al. 2018a, Han et al. 2018). Auch die vorliegende Arbeit konnte aufzeigen, dass bei Trägern des Risikoallels im CHRNA3/CHRNA5/CHRNB4-Gen eine Hypergyrierung im Bereich des entorhinalen und parahippocampalen Kortex links auftritt. Jakob und Beckmann (1994) brachten bereits früh strukturelle Auffälligkeiten des entorhinalen Kortex, gelegen im parahippocampalen Kortex und Teil des limbischen Systems mit übergeordneter Hirnfunktion wie Gedächtnisbildung, mit der Schizophrenie in Verbindung. Eine Reevaluation benannte ebenfalls eine gestörte neuronale Entwicklung im Sinne einer Fehlanlage von Pre-alpha-Zellen. Diese sind neuronale Vorstufen der Lamina granularis externa des Kortex und ätiologisch für die Schizophrenie relevant (Falkai et al. 1988, Falkai et al. 2000). Im Tiermodell wurde eine Expression von CHRNA4 im Hippocampus, welcher sich hier ebenfalls mit dem Genotyp assoziiert zeigt, beschrieben (Genis-Mendoza et al. 2013). Das Gen codiert für Untereinheiten des nikotinergen Azetylcholinrezeptors und bestimmt somit die neuronale Signalübertragung (Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium 2014). Ebenso interagiert der Transkriptionsfaktor 4, welcher die an der Entstehung der Schizophrenie beteiligten Pathways beeinflusst, mit CHRNA3/CHRNA5/CHRNB4 und reguliert dessen Genexpression (Forrest et al. 2018). Auch CHRNB5 korrelierte nachweislich mit für Schizophrenie typischen kognitiven Symptomen und Defiziten (Han et al. 2018). In einer Studie von Shi et al. (2016) konnte ein Zusammenhang des Risikogenes

CHRNA4, ebenfalls zur Superfamilie der nikotinerger Azetylcholinrezeptoren gehörend, mit dem Auftreten von für die Schizophrenie typischen Endophänotypen hergestellt werden.

Als weiteres Ergebnis der Analysen ist eine Korrelation der Gyrfizierung okzipital rechts mit dem Vorkommen der Risikogenvariante in CACNB2 zu nennen. Es handelt sich dabei um ein über die Codierung einer Untereinheit des Dihydropyridin-sensitiven L-Typ Kalzium-Kanals an der neuronalen Transmission beteiligtes Gen (Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium 2014). Mehrere Studien konnten CACNB2 mit Einfluss auf die neuronale Kalzium-Signalübertragung als relevantes Risikogen für eine Schizophrenie herausarbeiten (Ripke et al. 2013, Juraeva et al. 2014, Li et al. 2018b). Zudem wies Zhang et al. (2018) eine Interaktion zwischen den Genen, welche für spannungsabhängige Kalzium-Kanäle kodieren, u. a. CACNB2, und für die Schizophrenie von Relevanz sind, nach. Bei den allermeisten VBM-Studien werden keine Korrelationen für Variationen im okzipitalen Kortex mit Schizophrenie-Risiko gefunden, jedoch gibt es für oberflächenmorphometrische Maße wie die Gyrfizierung Hinweise auf Assoziationen mit der Schizophrenie (Schultz et al. 2013). Weitere Studien ermittelten, dass eine veränderte Gyrfizierung des okzipitalen Kortex bei weiteren Erkrankungen des psychotischen Formenkreises vorliegen kann (Sasabayashi et al. 2017b). Die Bedeutung dieses Befundes bleibt zuletzt bei mangelnder pathophysiologischer Einordnung unklar.

Bei abschließender Betrachtung scheint sowohl eine Hyper-, als auch eine Hypogyrierung mit den Risikogenvarianten assoziiert. Hierbei ist ebenfalls davon auszugehen, dass die Einzelnukleotidpolymorphismen die Hirnstruktur über Neuronenwachstum, sowie durch über Signalkaskaden gesteuerte Apoptose- und andere Umbauprozesse beeinflussen und eine Reagibilität durch Dominanz von beispielsweise Azetylcholinrezeptoren oder kalziumabhängigen Kanälen in gewissen hirstrukturellen Regionen vorliegt. Die hier zur Berechnung herangezogenen Einzelnukleotidpolymorphismen unterliegen zwar jeweils verschiedener pathophysiologischer Bedeutungen, zeigen aber im Einzelnen einen klaren Effekt auf die Hirnstruktur. Die Ergebnisse decken sich mit Studien, welche eben-

falls einen Einfluss von SNPs des „neuronalen Kalzium-Signalübertragung“-Pathways auf die Ätiopathogenese der Schizophrenie zeigen konnten (Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium 2013). Die Heritabilität des durch die SNPs vermittelten Risikos für eine Schizophrenie macht etwa 17-29 % aus (Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium 2013). Hierbei kann erneut davon ausgegangen werden, dass weitere additive Umstände, wie beispielsweise Geninteraktionen die Heritabilität abschwächen (Zhang et al. 2018, Zuk et al. 2012). Einige Studien zeigten jedoch auch wiederholt einen inkonsistenten oder fehlenden Einfluss von Einzelgenvarianten auf die Hirnstruktur (Franke et al. 2016), wodurch die Annahme gestützt wird, dass neben Einzelgenveränderungen weitere Umstände das Risiko für die Entstehung einer Schizophrenie begründen. Argumentiert wird dabei, die Verwendung von SNPs stehe im Widerspruch mit der Annahme, die Schizophrenie und andere neuropsychiatrische Krankheitsbilder entstehen auf der Grundlage polygener Veränderungen. Zudem ergibt sich bei der Analyse zahlreicher Einzelgenveränderungen ein multiples Testproblem (Van der Auwera et al. 2017).

Zuletzt sind methodische Limitationen als Ursache für fehlende signifikante Resultate der Hauptanalysen der Pathway-PGRS zu diskutieren. Die Samplegröße zur Analyse der PGRS betrug 167 Probanden. Zur Analyse der Einzel-SNPs wurden bei RIMS1 und bei CACNB2 150, sowie bei CHRNA3/ CHRNA5/CHRNA4 152 Probanden herangezogen. Das Sample ist im Vergleich zu vielen Imaging Genetics-Studien mit dem Fokus auf Einzelnukleotidpolymorphismen größer. Es könnte aber sein, dass die Effektgrößen für die Pathway-PGRS geringer sind als für den kumulierten PGRS und eines größeren Samples bedürfen (Dudbridge 2013). Limitierend könnte weiterhin die Verwendung von AAL und nicht die von prädefinierten ROI anhand von anatomischen Kenntnissen, basierend auf Metaanalysen zur Detektion der betroffenen Hirnstrukturen, sein. Für oberflächenbasierte hirmorphometrische Analyseverfahren bedarf es einer hohen Bildauflösung, wobei hier wie üblich 12-18 mm Kernels verwendet wurden (Gaser 2018). Interindividuelle Schwankung innerhalb des Samples könnten zur Reduktion der

Effektstärke beigetragen haben. Durch die strenge Anwendung von Ausschlusskriterien für die Studie wurde weitestgehend versucht gewisse Störfaktoren (Substanzabusus, strukturelle und funktionelle ZNS- Defekte, Infektionen etc.) zu vermeiden. Der Ausschluss von Probanden, bei denen bei erstgradig Verwandten eine psychische Erkrankung nachweislich bestand, führt zu einer Selektionsbias. Zuletzt kann auch die methodische Herangehensweise, die Verwendung von „absolute mean curvature approach“ für oberflächenbasierte hirmorphometrische Analysen der Gyrfizierung (Luders et al. 2006), welche sich von anderen Studien unterscheidet, zu einer Ergebnisbeeinflussung geführt haben.

## 7. Schlussfolgerung

Die Schizophrenie als neuropsychiatrisches Krankheitsbild unterliegt einer komplexen multifaktoriellen Genese. Die genetische Disposition der Schizophrenie ist dabei gesichert. In der aktuellen Literatur lag der Fokus dabei bisher kaum auf der Assoziation zwischen Pathway-PGRS für die Schizophrenie und der Hirnstruktur. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen dafür Negativbefunde. Dabei ist die Heterogenität auf biologischer Funktionsebene der im Score kumulierten Einzelrisikogenvarianten eine mögliche Schwäche in dieser Herangehensweise an hirnmorphometrische Assoziationen. Zudem gehen wir von einer geringeren Effektstärke auf die Hirnstruktur bei Pathway-PGRS im Vergleich zu PGRS, welche das genomweite kumulierte Schizophrenie-Risiko abbilden, aus. Die Resultate der explorativen Analyse auf einem Signifikanzlevel  $p < 0.001$  unkorrigiert und auf Ebene der Einzelrisikogenvarianten weisen durchaus eine Korrelation in typischen für die Schizophrenie beschriebenen Hirnregionen nach. Diese geben Hinweise darauf, dass dennoch eine Korrelation Pathway-spezifischer Risikoscores und hirnmorphometrischer Parameter in bei der Schizophrenie betroffenen Hirnregionen besteht. Eine genetische Komponente des Auftretens eben dieser Hirnveränderungen ist daher weiterhin anzunehmen. Ebenso scheinen die benannten Risikogenvarianten demnach auch Auswirkungen beim Gesunden zu haben. Bei einem hier erwiesenen klaren Effekt von Einzelnukleotidpolymorphismen auf die Hirnstruktur ist die Heritabilität des SNP-vermittelten Risikos jedoch weiterhin als gering anzusehen (Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium 2013). Trotzdem die Untersuchung von Einzelgenvarianten und Risikoscores bisher keine zureichende Klärung der Ätiopathogenese zwischen Genetik und hirnstrukturellen Veränderungen ergab, ist das Konzept eines polygenen Pathway-spezifischen Risikoscores unter Annahme einer sicher multifaktoriellen Ätiopathogenese für Imaging Genetics-Analysen aber weiterhin der vielversprechendste Ansatz. Der Fokus könnte zukünftig vielmehr auf zusätzlich bestehenden Interaktionen zwischen den Genen sowie zwischen diesen mit der Umwelt liegen. Voxel- und oberflächenbasierte Analyseverfahren gelten dabei weiterhin als zukunftssträftig. Insgesamt erscheint die Verwendung oberflächenbasierter Marker für hirnmorphometrische Assoziationsstudien unter

Annahme von frühen neuronalen Entwicklungsstörungen als für die Entstehung der Schizophrenie ursächlich sinnvoll, da der hirmorphometrische Parameter Gyrfizierung als mit einer frühen neuronalen Entwicklung assoziiert gezeigt wurde (Zilles et al. 2013). Studien lassen so vermuten, dass voxelbasierte hirn-volumetrische Veränderungen erst später, kurz vor oder zu Beginn der Erkrankung (Spalthoff et al. 2018) auftreten. Weitere Forschung auf diesem Gebiet ist noch immer zwingend erforderlich, um den Zusammenhang zwischen der Genetik der Schizophrenie und hirnstrukturellen Veränderungen weiter zu definieren.

## 8. Literatur- & Quellenverzeichnis

- Abi-Dargham A, Moore H. 2003. Prefrontal DA transmission at D1 receptors and the pathology of schizophrenia. *Neuroscientist*, 9 (5):404-416.
- Allen NC, Bagade S, McQueen MB, Ioannidis JP, Kavvoura FK, Khoury MJ, Tanzi RE, Bertram L. 2008. Systematic meta-analyses and field synopsis of genetic association studies in schizophrenia: the SzGene database. *Nat Genet*, 40 (7):827-834.
- Benes FM. 2015. The GABA system in schizophrenia: cells, molecules and microcircuitry. *Schizophr Res*, 167 (1-3):1-3.
- Bergen SE, Ploner A, Howrigan D, Group CNVA, the Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics C, O'Donovan MC, Smoller JW, Sullivan PF, Sebat J, Neale B, Kendler KS. 2018. Joint Contributions of Rare Copy Number Variants and Common SNPs to Risk for Schizophrenia. *Am J Psychiatry*, In Press.
- Bipolar Disorder and Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. 2018. Genomic Dissection of Bipolar Disorder and Schizophrenia, Including 28 Subphenotypes. *Cell*, 173 (7):1705-1715 e1716.
- Blundell J, Kaeser PS, Sudhof TC, Powell CM. 2010. RIM1alpha and interacting proteins involved in presynaptic plasticity mediate prepulse inhibition and additional behaviors linked to schizophrenia. *J Neurosci*, 30 (15):5326-5333.
- Bousman CA, Cropley V, Klauser P, Hess JL, Pereira A, Idrizi R, Bruggemann J, Mostaid MS, Lenroot R, Weickert TW, Glatt SJ, Everall IP, Sundram S, Zalesky A, Weickert CS, Pantelis C. 2017. Neuregulin-1 (NRG1) polymorphisms linked with psychosis transition are associated with enlarged lateral ventricles and white matter disruption in schizophrenia. *Psychol Med*:1-9.
- Brainstorm Consortium, Anttila V, Bulik-Sullivan B, Finucane HK, Walters RK, Bras J, Duncan L, Escott-Price V, Falcone GJ, Gormley P, Malik R, Patsopoulos NA, Ripke S, Wei Z, Yu D, Lee PH, Turley P, Grenier-Boley B, Chouraki V, Kamatani Y, Berr C, Letenneur L, Hannequin D, Amouyel P, Boland A, Deleuze JF, Duron E, Vardarajan BN, Reitz C, Goate AM, Huentelman MJ, Kamboh MI, Larson EB, Rogaeva E, St George-Hyslop P, Hakonarson H, Kukull WA, Farrer LA, Barnes LL, Beach TG, Demirci FY, Head E, Hulette CM, Jicha GA, Kauwe



JSK, Kaye JA, Leverenz JB, Levey AI, Lieberman AP, Pankratz VS, Poon WW, Quinn JF, Saykin AJ, Schneider LS, Smith AG, Sonnen JA, Stern RA, Van Deerlin VM, Van Eldik LJ, Harold D, Russo G, Rubinsztein DC, Bayer A, Tsolaki M, Proitsi P, Fox NC, Hampel H, Owen MJ, Mead S, Passmore P, Morgan K, Nothen MM, Rossor M, Lupton MK, Hoffmann P, Kornhuber J, Lawlor B, McQuillin A, Al-Chalabi A, Bis JC, Ruiz A, Boada M, Seshadri S, Beiser A, Rice K, van der Lee SJ, De Jager PL, Geschwind DH, Riemenschneider M, Riedel-Heller S, Rotter JI, Ransmayr G, Hyman BT, Cruchaga C, Alegret M, Winsvold B, Palta P, Farh KH, Cuenca-Leon E, Furlotte N, Kurth T, Ligthart L, Terwindt GM, Freilinger T, Ran C, Gordon SD, Borck G, Adams HHH, Lehtimäki T, Wedenoja J, Buring JE, Schurks M, Hrafnisdóttir M, Hottenga JJ, Penninx B, Artto V, Kaunisto M, Vepsäläinen S, Martin NG, Montgomery GW, Kurki MI, Hamalainen E, Huang H, Huang J, Sandor C, Webber C, Müller-Myhsok B, Schreiber S, Salomaa V, Loehrer E, Gobel H, Macaya A, Pozo-Rosich P, Hansen T, Werge T, Kaprio J, Metspalu A, Kubisch C, Ferrari MD, Belin AC, van den Maagdenberg A, Zwart JA, Boomsma D, Eriksson N, Olesen J, Chasman DI, Nyholt DR, Avbersek A, Baum L, Berkovic S, Bradfield J, Buono R, Catarino CB, Cossette P, De Jonghe P, Depondt C, Dlugos D, Ferraro TN, French J, Hjalgrim H, Jamnadas-Khoda J, Kalviainen R, Kunz WS, Lerche H, Leu C, Lindhout D, Lo W, Lowenstein D, McCormack M, Moller RS, Molloy A, Ng PW, Oliver K, Privitera M, Radtke R, Ruppert AK, Sander T, Schachter S, Schankin C, Scheffer I, Schoch S, Sisodiya SM, Smith P, Sperling M, Striano P, Surges R, Thomas GN, Visscher F, Whelan CD, Zara F, Heinzen EL, Marson A, Becker F, Stroink H, Zimprich F, Gasser T, Gibbs R, Heutink P, Martinez M, Morris HR, Sharma M, Ryten M, Mok KY, Pulit S, Bevan S, Holliday E, Attia J, Battey T, Boncoraglio G, Thijs V, Chen WM, Mitchell B, Rothwell P, Sharma P, Sudlow C, Vicente A, Markus H, Kourkoulis C, Pera J, Raffeld M, Silliman S, Boraska Perica V, Thornton LM, Huckins LM, William Rayner N, Lewis CM, Gratacos M, Rybakowski F, Keski-Rahkonen A, Raevuori A, Hudson JI, Reichborn-Kjennerud T, Monteleone P, Karwautz A, Mannik K, Baker JH, O'Toole JK, Trace SE, Davis OSP, Helder SG, Ehrlich S, Herpertz-Dahlmann B, Danner UN, van Elburg AA, Clementi M, Forzan M, Docampo E, Lissowska J, Hauser J, Tortorella A, Maj M, Gonidakis F, Tziouvas

K, Papezova H, Yilmaz Z, Wagner G, Cohen-Woods S, Herms S, Julia A, Rabionet R, Dick DM, Ripatti S, Andreassen OA, Espeseth T, Lundervold AJ, Steen VM, Pinto D, Scherer SW, Aschauer H, Schosser A, Alfredsson L, Padyukov L, Halmi KA, Mitchell J, Strober M, Bergen AW, Kaye W, Szatkiewicz JP, Cormand B, Ramos-Quiroga JA, Sanchez-Mora C, Ribases M, Casas M, Hervás A, Arranz MJ, Haavik J, Zayats T, Johansson S, Williams N, Dempfle A, Rothenberger A, Kuntsi J, Oades RD, Banaschewski T, Franke B, Buitelaar JK, Arias Vasquez A, Doyle AE, Reif A, Lesch KP, Freitag C, Rivero O, Palmason H, Romanos M, Langlely K, Rietschel M, Witt SH, Dalsgaard S, Borglum AD, Waldman I, Wilmot B, Molly N, Bau CHD, Crosbie J, Schachar R, Loo SK, McGough JJ, Grevet EH, Medland SE, Robinson E, Weiss LA, Bacchelli E, Bailey A, Bal V, Battaglia A, Betancur C, Bolton P, Cantor R, Celestino-Soper P, Dawson G, De Rubeis S, Duque F, Green A, Klauck SM, Leboyer M, Levitt P, Maestrini E, Mane S, De-Luca DM, Parr J, Regan R, Reichenberg A, Sandin S, Vorstman J, Wassink T, Wijsman E, Cook E, Santangelo S, Delorme R, Roge B, Magalhaes T, Arking D, Schulze TG, Thompson RC, Strohmaier J, Matthews K, Melle I, Morris D, Blackwood D, McIntosh A, Bergen SE, Schalling M, Jamain S, Maaser A, Fischer SB, Reinbold CS, Fullerton JM, Guzman-Parra J, Mayoral F, Schofield PR, Cichon S, Muhleisen TW, Degenhardt F, Schumacher J, Bauer M, Mitchell PB, Gershon ES, Rice J, Potash JB, Zandi PP, Craddock N, Ferrier IN, Alda M, Rouleau GA, Turecki G, Ophoff R, Pato C, Anjorin A, Stahl E, Leber M, Czerski PM, Cruceanu C, Jones IR, Posthuma D, Andlauer TFM, Forstner AJ, Streit F, Baune BT, Air T, Sinnamon G, Wray NR, MacIntyre DJ, Porteous D, Homuth G, Rivera M, Grove J, Middeldorp CM, Hickie I, Pergadia M, Mehta D, Smit JH, Jansen R, de Geus E, Dunn E, Li QS, Nauck M, Schoevers RA, Beekman AT, Knowles JA, Viktorin A, Arnold P, Barr CL, Bedoya-Berrio G, Bienvenu OJ, Brentani H, Burton C, Camarena B, Cappi C, Cath D, Cavallini M, Cusi D, Darrow S, Denys D, Derks EM, Dietrich A, Fernandez T, Figee M, Freimer N, Gerber G, Grados M, Greenberg E, Hanna GL, Hartmann A, Hirschtritt ME, Hoekstra PJ, Huang A, Huyser C, Illmann C, Jenike M, Kuperman S, Leventhal B, Lochner C, Lyon GJ, Macciardi F, Madruga-Garrido M, Malaty IA, Maras A, McGrath L, Miguel EC, Mir P, Nestadt G, Nicolini H, Okun MS, Pakstis A, Paschou P,

Piacentini J, Pittenger C, Plessen K, Ramensky V, Ramos EM, Reus V, Richter MA, Riddle MA, Robertson MM, Roessner V, Rosario M, Samuels JF, Sandor P, Stein DJ, Tsetsos F, Van Nieuwerburgh F, Weatherall S, Wendland JR, Wolanczyk T, Worbe Y, Zai G, Goes FS, McLaughlin N, Nestadt PS, Grabe HJ, Depienne C, Konkashbaev A, Lanzagorta N, Valencia-Duarte A, Bramon E, Buccola N, Cahn W, Cairns M, Chong SA, Cohen D, Crespo-Facorro B, Crowley J, Davidson M, DeLisi L, Dinan T, Donohoe G, Drapeau E, Duan J, Haan L, Hougaard D, Karachanak-Yankova S, Khrunin A, Klovins J, Kucinskas V, Lee Chee Keong J, Limborska S, Loughland C, Lonnqvist J, Maher B, Mattheisen M, McDonald C, Murphy KC, Nenadic I, van Os J, Pantelis C, Pato M, Petryshen T, Queded D, Roussos P, Sanders AR, Schall U, Schwab SG, Sim K, So HC, Stogmann E, Subramaniam M, Toncheva D, Waddington J, Walters J, Weiser M, Cheng W, Cloninger R, Curtis D, Gejman PV, Henskens F, Mattingsdal M, Oh SY, Scott R, Webb B, Breen G, Churchhouse C, Bulik CM, Daly M, Dichgans M, Faraone SV, Guerreiro R, Holmans P, Kendler KS, Koeleman B, Mathews CA, Price A, Scharf J, Sklar P, Williams J, Wood NW, Cotsapas C, Palotie A, Smoller JW, Sullivan P, Rosand J, Corvin A, Neale BM, Schott JM, Anney R, Elia J, Grigoriu-Serbanescu M, Edenberg HJ, Murray R. 2018. Analysis of shared heritability in common disorders of the brain. *Science*, 360 (6395).

Brans RG, van Haren NE, van Baal GC, Schnack HG, Kahn RS, Hulshoff Pol HE. 2008. Heritability of changes in brain volume over time in twin pairs discordant for schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 65 (11):1259-1268.

Brent BK, Rosso IM, Thermenos HW, Holt DJ, Faraone SV, Makris N, Tsuang MT, Seidman LJ. 2016. Alterations of lateral temporal cortical gray matter and facial memory as vulnerability indicators for schizophrenia: An MRI study in youth at familial high-risk for schizophrenia. *Schizophr Res*, 170 (1):123-129.

Brown AS. 2012. Epidemiologic studies of exposure to prenatal infection and risk of schizophrenia and autism. *Dev Neurobiol*, 72 (10):1272-1276.

Byars SG, Boomsma JJ. 2016. Opposite differential risks for autism and schizophrenia based on maternal age, paternal age, and parental age differences. *Evol Med Public Health*, 2016 (1):286-298.

Cannon TD, Yolken R, Buka S, Torrey EF, Collaborative Study Group on the Perinatal Origins of Severe Psychiatric D. 2008. Decreased neurotrophic response to birth hypoxia in the etiology of schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 64 (9):797-802.

Chan RC, Di X, McAlonan GM, Gong QY. 2011. Brain anatomical abnormalities in high-risk individuals, first-episode, and chronic schizophrenia: an activation likelihood estimation meta-analysis of illness progression. *Schizophr Bull*, 37 (1):177-188.

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

Davis GP, Compton MT, Wang S, Levin FR, Blanco C. 2013. Association between cannabis use, psychosis, and schizotypal personality disorder: findings from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Schizophr Res*, 151 (1-3):197-202.

Davis KL, Kahn RS, Ko G, Davidson M. 1991. Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am J Psychiatry*, 148 (11):1474-1486.

Debnath M, Cannon DM, Venkatasubramanian G. 2013. Variation in the major histocompatibility complex [MHC] gene family in schizophrenia: associations and functional implications. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 42:49-62.

Dezhina Z, Ranlund S, Kyriakopoulos M, Williams SCR, Dima D. 2018. A systematic review of associations between functional MRI activity and polygenic risk for schizophrenia and bipolar disorder. *Brain Imaging Behav*, In Press.

Dima D, Breen G. 2015. Polygenic risk scores in imaging genetics: Usefulness and applications. *J Psychopharmacol*, 29 (8):867-871.

Docherty AR, Hagler DJ, Jr., Panizzon MS, Neale MC, Eyer LT, Fennema-Notestine C, Franz CE, Jak A, Lyons MJ, Rinker DA, Thompson WK, Tsuang MT, Dale AM, Kremen WS. 2015. Does degree of gyrification underlie the phenotypic and genetic associations between cortical surface area and cognitive ability? *Neuroimage*, 106:154-160.

Donohoe G, Rose E, Frodl T, Morris D, Spoletini I, Adriano F, Bernardini S, Caltagirone C, Bossu P, Gill M, Corvin AP, Spalletta G. 2011. ZNF804A risk allele

is associated with relatively intact gray matter volume in patients with schizophrenia. *Neuroimage*, 54 (3):2132-2137.

Doorduyn J, de Vries EF, Willemsen AT, de Groot JC, Dierckx RA, Klein HC. 2009. Neuroinflammation in schizophrenia-related psychosis: a PET study. *J Nucl Med*, 50 (11):1801-1807.

Dudbridge F. 2013. Power and predictive accuracy of polygenic risk scores. *PLoS Genet*, 9 (3):e1003348.

Dutt A, McDonald C, Dempster E, Prata D, Shaikh M, Williams I, Schulze K, Marshall N, Walshe M, Allin M, Collier D, Murray R, Bramon E. 2009. The effect of COMT, BDNF, 5-HTT, NRG1 and DTNBP1 genes on hippocampal and lateral ventricular volume in psychosis. *Psychol Med*, 39 (11):1783-1797.

Ellison-Wright I, Glahn DC, Laird AR, Thelen SM, Bullmore E. 2008. The anatomy of first-episode and chronic schizophrenia: an anatomical likelihood estimation meta-analysis. *Am J Psychiatry*, 165 (8):1015-1023.

Faa G, Manchia M, Pintus R, Gerosa C, Marcialis MA, Fanos V. 2016. Fetal programming of neuropsychiatric disorders. *Birth Defects Res C Embryo Today*, 108 (3):207-223.

Falkai P, Bogerts B, Rozumek M. 1988. Limbic pathology in schizophrenia: the entorhinal region--a morphometric study. *Biol Psychiatry*, 24 (5):515-521.

Falkai P, Schneider-Axmann T, Honer WG. 2000. Entorhinal cortex pre-alpha cell clusters in schizophrenia: quantitative evidence of a developmental abnormality. *Biol Psychiatry*, 47 (11):937-943.

Falkai P, Gaebel W, Weinmann S, Wobrock T, Hrsg. 2006. S3-Praxisleitlinien in Psychiatrie und Psychotherapie Band 1 Behandlungsleitlinie Schizophrenie. Erste Aufl. Homburg/Saar (u.a.): DGPPN.

Falkai P, Wittchen HU, Döpfner M, Hrsg. 2015. Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen DSM- 5. Erste Aufl. Göttingen (u. a.): Hogrefe.

Fleischhacker W, Hinterhuber H, Hrsg. 2012. Lehrbuch Psychiatrie. Zweite Aufl. Wien: Springer.

Fornito A, Yucel M, Patti J, Wood SJ, Pantelis C. 2009. Mapping grey matter reductions in schizophrenia: an anatomical likelihood estimation analysis of voxel-based morphometry studies. *Schizophr Res*, 108 (1-3):104-113.

Forrest MP, Hill MJ, Kavanagh DH, Tansey KE, Waite AJ, Blake DJ. 2018. The Psychiatric Risk Gene Transcription Factor 4 (TCF4) Regulates Neurodevelopmental Pathways Associated With Schizophrenia, Autism, and Intellectual Disability. *Schizophr Bull*, 44 (5):1100-1110.

Franke B, Stein JL, Ripke S, Anttila V, Hibar DP, van Hulzen KJE, Arias-Vasquez A, Smoller JW, Nichols TE, Neale MC, McIntosh AM, Lee P, McMahon FJ, Meyer-Lindenberg A, Mattheisen M, Andreassen OA, Gruber O, Sachdev PS, Roiz-Santianez R, Saykin AJ, Ehrlich S, Mather KA, Turner JA, Schwarz E, Thalamuthu A, Shugart YY, Ho YY, Martin NG, Wright MJ, Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics C, Consortium E, O'Donovan MC, Thompson PM, Neale BM, Medland SE, Sullivan PF. 2016. Genetic influences on schizophrenia and subcortical brain volumes: large-scale proof of concept. *Nat Neurosci*, 19 (3):420-431.

Fromer M, Pocklington AJ, Kavanagh DH, Williams HJ, Dwyer S, Gormley P, Georgieva L, Rees E, Palta P, Ruderfer DM, Carrera N, Humphreys I, Johnson JS, Roussos P, Barker DD, Banks E, Milanova V, Grant SG, Hannon E, Rose SA, Chambert K, Mahajan M, Scolnick EM, Moran JL, Kirov G, Palotie A, McCarroll SA, Holmans P, Sklar P, Owen MJ, Purcell SM, O'Donovan MC. 2014. De novo mutations in schizophrenia implicate synaptic networks. *Nature*, 506 (7487):179-184.

Gaser C 2018. zuletzt abgerufen am 12.12.2018. CAT12 Manual <http://www.neuro.uni-jena.de/cat12/CAT12-Manual.pdf>.

Genis-Mendoza AD, Gallegos-Silva RI, Lopez-Casamichana M, Lopez-Rubalcava C, Nicolini H. 2013. Gene expression profiles of nucleus accumbens, prefrontal cortex and hippocampus in an animal model of schizophrenia: proposed candidate genes. *Actas Esp Psiquiatr*, 41 (3):154-163.

Giannopoulou I, Pagida MA, Briana DD, Panayotacopoulou MT. 2018. Perinatal hypoxia as a risk factor for psychopathology later in life: the role of dopamine and neurotrophins. *Hormones (Athens)*, 17 (1):25-32.

Girgenti MJ, LoTurco JJ, Maher BJ. 2012. ZNF804a regulates expression of the schizophrenia-associated genes PRSS16, COMT, PDE4B, and DRD2. *PLoS One*, 7 (2):e32404.

Gonzalez-Burgos G, Hashimoto T, Lewis DA. 2010. Alterations of cortical GABA neurons and network oscillations in schizophrenia. *Curr Psychiatry Rep*, 12 (4):335-344.

Gooding DC, Coleman MJ, Roberts SA, Shenton ME, Levy DL, Erlenmeyer-Kimling L. 2012. Thought disorder in offspring of schizophrenic parents: findings from the New York High-Risk Project. *Schizophr Bull*, 38 (2):263-271.

Gupta CN, Calhoun VD, Rachakonda S, Chen J, Patel V, Liu J, Segall J, Franke B, Zwiers MP, Arias-Vasquez A, Buitelaar J, Fisher SE, Fernandez G, van Erp TG, Potkin S, Ford J, Mathalon D, McEwen S, Lee HJ, Mueller BA, Greve DN, Andreassen O, Agartz I, Gollub RL, Sponheim SR, Ehrlich S, Wang L, Pearlson G, Glahn DC, Sprooten E, Mayer AR, Stephen J, Jung RE, Canive J, Bustillo J, Turner JA. 2015. Patterns of Gray Matter Abnormalities in Schizophrenia Based on an International Mega-analysis. *Schizophr Bull*, 41 (5):1133-1142.

Gurung R, Prata DP. 2015. What is the impact of genome-wide supported risk variants for schizophrenia and bipolar disorder on brain structure and function? A systematic review. *Psychol Med*, 45 (12):2461-2480.

Han W, Zhang T, Ni T, Zhu L, Liu D, Chen G, Lin H, Chen T, Guan F. 2018. Relationship of common variants in *CHRNA5* with early-onset schizophrenia and executive function. *Schizophr Res*, In Press.

Henriksen MG, Nordgaard J, Jansson LB. 2017. Genetics of Schizophrenia: Overview of Methods, Findings and Limitations. *Front Hum Neurosci*, 11:322.

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

Hill MJ, Jeffries AR, Dobson RJ, Price J, Bray NJ. 2012. Knockdown of the psychosis susceptibility gene *ZNF804A* alters expression of genes involved in cell adhesion. *Hum Mol Genet*, 21 (5):1018-1024.

Hofer A, Mizuno Y, Frajo-Apor B, Kemmler G, Suzuki T, Pardeller S, Welte AS, Sondermann C, Mimura M, Wartelsteiner F, Fleischhacker WW, Uchida H. 2016. Resilience, internalized stigma, self-esteem, and hopelessness among people

with schizophrenia: Cultural comparison in Austria and Japan. *Schizophr Res*, 171 (1-3):86-91.

Howes OD, Kapur S. 2009. The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III--the final common pathway. *Schizophr Bull*, 35 (3):549-562.

Howes OD, McCutcheon R. 2017. Inflammation and the neural diathesis-stress hypothesis of schizophrenia: a reconceptualization. *Transl Psychiatry*, 7 (2):e1024.

Howes OD, McCutcheon R, Owen MJ, Murray RM. 2017. The Role of Genes, Stress, and Dopamine in the Development of Schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 81 (1):9-20.

Howes OD, Kambitz J, Kim E, Stahl D, Slifstein M, Abi-Dargham A, Kapur S. 2012. The nature of dopamine dysfunction in schizophrenia and what this means for treatment. *Arch Gen Psychiatry*, 69 (8):776-786.

Hulshoff Pol HE, Schnack HG, Mandl RC, Brans RG, van Haren NE, Baare WF, van Oel CJ, Collins DL, Evans AC, Kahn RS. 2006. Gray and white matter density changes in monozygotic and same-sex dizygotic twins discordant for schizophrenia using voxel-based morphometry. *Neuroimage*, 31 (2):482-488.

International Schizophrenia C, Purcell SM, Wray NR, Stone JL, Visscher PM, O'Donovan MC, Sullivan PF, Sklar P. 2009. Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature*, 460 (7256):748-752.

Jakob H, Beckmann H. 1994. Circumscribed malformation and nerve cell alterations in the entorhinal cortex of schizophrenics. Pathogenetic and clinical aspects. *J Neural Transm Gen Sect*, 98 (2):83-106.

Juraeva D, Haenisch B, Zapatka M, Frank J, Investigators G, Group P-GSW, Witt SH, Muhleisen TW, Treutlein J, Strohmaier J, Meier S, Degenhardt F, Giegling I, Ripke S, Leber M, Lange C, Schulze TG, Mossner R, Nenadic I, Sauer H, Rujescu D, Maier W, Borglum A, Ophoff R, Cichon S, Nothen MM, Rietschel M, Mattheisen M, Brors B. 2014. Integrated pathway-based approach identifies association between genomic regions at CTCF and CACNB2 and schizophrenia. *PLoS Genet*, 10 (6):e1004345.



Kahn RS, Sommer IE. 2015. The neurobiology and treatment of first-episode schizophrenia. *Mol Psychiatry*, 20 (1):84-97.

Khandaker GM, Zimbron J, Dalman C, Lewis G, Jones PB. 2012. Childhood infection and adult schizophrenia: a meta-analysis of population-based studies. *Schizophr Res*, 139 (1-3):161-168.

Kim GW, Kim YH, Jeong GW. 2017. Whole brain volume changes and its correlation with clinical symptom severity in patients with schizophrenia: A DARTEL-based VBM study. *PLoS One*, 12 (5):e0177251.

Kraguljac NV, Reid M, White D, Jones R, den Hollander J, Lowman D, Lahti AC. 2012. Neurometabolites in schizophrenia and bipolar disorder - a systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res*, 203 (2-3):111-125.

Lee SH, DeCandia TR, Ripke S, Yang J, Schizophrenia Psychiatric Genome-Wide Association Study C, International Schizophrenia C, Molecular Genetics of Schizophrenia C, Sullivan PF, Goddard ME, Keller MC, Visscher PM, Wray NR. 2012. Estimating the proportion of variation in susceptibility to schizophrenia captured by common SNPs. *Nat Genet*, 44 (3):247-250.

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 (11):2284-2291.

Lewis DA. 2012. Cortical circuit dysfunction and cognitive deficits in schizophrenia--implications for preemptive interventions. *Eur J Neurosci*, 35 (12):1871-1878.

Li G, Wang L, Shi F, Lyall AE, Lin W, Gilmore JH, Shen D. 2014. Mapping longitudinal development of local cortical gyrification in infants from birth to 2 years of age. *J Neurosci*, 34 (12):4228-4238.

Li G, Bai M, Guo C, Zhu L, Wang L, Yuan D, Jin T, He Y. 2018a. Association analysis of CHRNA3 polymorphisms with schizophrenia in a Chinese Han population: A case-control study. *Medicine (Baltimore)*, 97 (23):e10863.

Li W, Fan CC, Maki-Marttunen T, Thompson WK, Schork AJ, Bettella F, Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics C, Djurovic S, Dale AM, Andreassen OA, Wang Y. 2018b. A molecule-based genetic association

approach implicates a range of voltage-gated calcium channels associated with schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 177 (4):454-467.

Liu B, Zhang X, Cui Y, Qin W, Tao Y, Li J, Yu C, Jiang T. 2017. Polygenic Risk for Schizophrenia Influences Cortical Gyrfication in 2 Independent General Populations. *Schizophr Bull*, 43 (3):673-680.

Luders E, Thompson PM, Narr KL, Toga AW, Jancke L, Gaser C. 2006. A curvature-based approach to estimate local gyrfication on the cortical surface. *Neuroimage*, 29 (4):1224-1230.

Maas DA, Valles A, Martens GJM. 2017. Oxidative stress, prefrontal cortex hypomyelination and cognitive symptoms in schizophrenia. *Transl Psychiatry*, 7 (7):e1171.

Marin O. 2012. Interneuron dysfunction in psychiatric disorders. *Nat Rev Neurosci*, 13 (2):107-120.

Matsuda Y, Ohi K. 2018. Cortical gyrfication in schizophrenia: current perspectives. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 14:1861-1869.

Mayo D, Corey S, Kelly LH, Yohannes S, Youngquist AL, Stuart BK, Niendam TA, Loewy RL. 2017. The Role of Trauma and Stressful Life Events among Individuals at Clinical High Risk for Psychosis: A Review. *Front Psychiatry*, 8:55.

McAllister AK. 2014. Major histocompatibility complex I in brain development and schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 75 (4):262-268.

Merritt K, Egerton A, Kempton MJ, Taylor MJ, McGuire PK. 2016. Nature of Glutamate Alterations in Schizophrenia: A Meta-analysis of Proton Magnetic Resonance Spectroscopy Studies. *JAMA Psychiatry*, 73 (7):665-674.

Meyer-Lindenberg A, Straub RE, Lipska BK, Verchinski BA, Goldberg T, Callicott JH, Egan MF, Huffaker SS, Mattay VS, Kolachana B, Kleinman JE, Weinberger DR. 2007. Genetic evidence implicating DARPP-32 in human frontostriatal structure, function, and cognition. *J Clin Invest*, 117 (3):672-682.

Mistry S, Harrison JR, Smith DJ, Escott-Price V, Zammit S. 2017. The use of polygenic risk scores to identify phenotypes associated with genetic risk of schizophrenia: Systematic review. *Schizophr Res*, In Press.

Modinos G, Costafreda SG, van Tol MJ, McGuire PK, Aleman A, Allen P. 2013. Neuroanatomy of auditory verbal hallucinations in schizophrenia: a quantitative meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Cortex*, 49 (4):1046-1055.

Mostaid MS, Mancuso SG, Liu C, Sundram S, Pantelis C, Everall IP, Bousman CA. 2017. Meta-analysis reveals associations between genetic variation in the 5' and 3' regions of Neuregulin-1 and schizophrenia. *Transl Psychiatry*, 7 (1):e1004.

Myles H, Myles N, Large M. 2016. Cannabis use in first episode psychosis: Meta-analysis of prevalence, and the time course of initiation and continued use. *Aust N Z J Psychiatry*, 50 (3):208-219.

Nakazawa K, Jeevakumar V, Nakao K. 2017. Spatial and temporal boundaries of NMDA receptor hypofunction leading to schizophrenia. *NPJ Schizophr*, 3:7.

Neilson E, Bois C, Clarke TK, Hall L, Johnstone EC, Owens DGC, Whalley HC, McIntosh AM, Lawrie SM. 2018. Polygenic risk for schizophrenia, transition and cortical gyrification: a high-risk study. *Psychol Med*, 48 (9):1532-1539.

Nenadic I, Dietzek M, Schonfeld N, Lorenz C, Gussew A, Reichenbach JR, Sauer H, Gaser C, Smesny S. 2015. Brain structure in people at ultra-high risk of psychosis, patients with first-episode schizophrenia, and healthy controls: a VBM study. *Schizophr Res*, 161 (2-3):169-176.

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

O'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, Moller 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, Nothen 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 C. 2008. Identification of loci associated with schizophrenia by genome-wide association and follow-up. *Nat Genet*, 40 (9):1053-1055.

Okada N, Fukunaga M, Yamashita F, Koshiyama D, Yamamori H, Ohi K, Yasuda Y, Fujimoto M, Watanabe Y, Yahata N, Nemoto K, Hibar DP, van Erp TG, Fujino H, Isobe M, Isomura S, Natsubori T, Narita H, Hashimoto N, Miyata J, Koike S, Takahashi T, Yamasue H, Matsuo K, Onitsuka T, Iidaka T, Kawasaki Y, Yoshimura R, Watanabe Y, Suzuki M, Turner JA, Takeda M, Thompson PM, Ozaki N, Kasai K, Hashimoto R. 2016. Abnormal asymmetries in subcortical brain volume in schizophrenia. *Mol Psychiatry*, 21 (10):1460-1466.

Owen MJ, O'Donovan MC. 2017. Schizophrenia and the neurodevelopmental continuum:evidence from genomics. *World Psychiatry*, 16 (3):227-235.

Palaniyappan L, Mallikarjun P, Joseph V, White TP, Liddle PF. 2011. Folding of the prefrontal cortex in schizophrenia: regional differences in gyrification. *Biol Psychiatry*, 69 (10):974-979.

Palaniyappan L, Maayan N, Bergman H, Davenport C, Adams CE, Soares-Weiser K. 2016. Voxel-Based Morphometry for Separation of Schizophrenia From Other Types of Psychosis in First-Episode Psychosis: Diagnostic Test Review. *Schizophr Bull*, 42 (2):277-278.

Pasman JA, Verweij KJH, Gerring Z, Stringer S, Sanchez-Roige S, Treur JL, Abdellaoui A, Nivard MG, Baselmans BML, Ong JS, Ip HF, van der Zee MD, Bartels M, Day FR, Fontanillas P, Elson SL, and Me Research T, de Wit H, Davis LK, MacKillop J, Substance Use Disorders Working Group of the Psychiatric Genomics C, International Cannabis C, Derringer JL, Branje SJT, Hartman CA,

Heath AC, van Lier PAC, Madden PAF, Magi R, Meeus W, Montgomery GW, Oldehinkel AJ, Pausova Z, Ramos-Quiroga JA, Paus T, Ribases M, Kaprio J, Boks MPM, Bell JT, Spector TD, Gelernter J, Boomsma DI, Martin NG, MacGregor S, Perry JRB, Palmer AA, Posthuma D, Munafo MR, Gillespie NA, Derks EM, Vink JM. 2018. GWAS of lifetime cannabis use reveals new risk loci, genetic overlap with psychiatric traits, and a causal influence of schizophrenia. *Nat Neurosci*, 21 (9):1161-1170.

Rapoport JL, Giedd JN, Gogtay N. 2012. Neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2012. *Mol Psychiatry*, 17 (12):1228-1238.

Rees E, Walters JT, Georgieva L, Isles AR, Chambert KD, Richards AL, Mahoney-Davies G, Legge SE, Moran JL, McCarroll SA, O'Donovan MC, Owen MJ, Kirov G. 2014. Analysis of copy number variations at 15 schizophrenia-associated loci. *Br J Psychiatry*, 204 (2):108-114.

Ripke S, O'Dushlaine C, Chambert K, Moran JL, Kahler AK, Akterin S, Bergen SE, Collins AL, Crowley JJ, Fromer M, Kim Y, Lee SH, Magnusson PK, Sanchez N, Stahl EA, Williams S, Wray NR, Xia K, Bettella F, Borglum AD, Bulik-Sullivan BK, Cormican P, Craddock N, de Leeuw C, Durmishi N, Gill M, Golimbet V, Hamshere ML, Holmans P, Hougaard DM, Kendler KS, Lin K, Morris DW, Mors O, Mortensen PB, Neale BM, O'Neill FA, Owen MJ, Milovancevic MP, Posthuma D, Powell J, Richards AL, Riley BP, Ruderfer D, Rujescu D, Sigurdsson E, Silagadze T, Smit AB, Stefansson H, Steinberg S, Suvisaari J, Tosato S, Verhage M, Walters JT, Multicenter Genetic Studies of Schizophrenia C, Levinson DF, Gejman PV, Kendler KS, Laurent C, Mowry BJ, O'Donovan MC, Owen MJ, Pulver AE, Riley BP, Schwab SG, Wildenauer DB, Dudbridge F, Holmans P, Shi J, Albus M, Alexander M, Campion D, Cohen D, Dikeos D, Duan J, Eichhammer P, Godard S, Hansen M, Lerer FB, Liang KY, Maier W, Mallet J, Nertney DA, Nestadt G, Norton N, O'Neill FA, Papadimitriou GN, Ribble R, Sanders AR, Silverman JM, Walsh D, Williams NM, Wormley B, Psychosis Endophenotypes International C, Arranz MJ, Bakker S, Bender S, Bramon E, Collier D, Crespo-Facorro B, Hall J, Iyegbe C, Jablensky A, Kahn RS, Kalaydjieva L, Lawrie S, Lewis CM, Lin K, Linszen DH, Mata I, McIntosh A, Murray RM, Ophoff RA, Powell J, Rujescu D, Van Os J, Walshe M, Weisbrod M, Wiersma D, Wellcome Trust

Case Control C, Donnelly P, Barroso I, Blackwell JM, Bramon E, Brown MA, Casas JP, Corvin AP, Deloukas P, Duncanson A, Jankowski J, Markus HS, Mathew CG, Palmer CN, Plomin R, Rautanen A, Sawcer SJ, Trembath RC, Viswanathan AC, Wood NW, Spencer CC, Band G, Bellenguez C, Freeman C, Hellenthal G, Giannoulatou E, Pirinen M, Pearson RD, Strange A, Su Z, Vukcevic D, Donnelly P, Langford C, Hunt SE, Edkins S, Gwilliam R, Blackburn H, Bumpstead SJ, Dronov S, Gillman M, Gray E, Hammond N, Jayakumar A, McCann OT, Liddle J, Potter SC, Ravindrarajah R, Ricketts M, Tashakkori-Ghanbaria A, Waller MJ, Weston P, Widaa S, Whittaker P, Barroso I, Deloukas P, Mathew CG, Blackwell JM, Brown MA, Corvin AP, McCarthy MI, Spencer CC, Bramon E, Corvin AP, O'Donovan MC, Stefansson K, Scolnick E, Purcell S, McCarroll SA, Sklar P, Hultman CM, Sullivan PF. 2013. Genome-wide association analysis identifies 13 new risk loci for schizophrenia. *Nat Genet*, 45 (10):1150-1159.

Sadee W, Hartmann K, Seweryn M, Pietrzak M, Handelman SK, Rempala GA. 2014. Missing heritability of common diseases and treatments outside the protein-coding exome. *Hum Genet*, 133 (10):1199-1215.

Saha S, Chant D, Welham J, McGrath J. 2005. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS Med*, 2 (5):e141.

Sasabayashi D, Takayanagi Y, Nishiyama S, Takahashi T, Furuichi A, Kido M, Nishikawa Y, Nakamura M, Noguchi K, Suzuki M. 2017a. Increased Frontal Gyrfication Negatively Correlates with Executive Function in Patients with First-Episode Schizophrenia. *Cereb Cortex*, 27 (4):2686-2694.

Sasabayashi D, Takayanagi Y, Takahashi T, Koike S, Yamasue H, Katagiri N, Sakuma A, Obara C, Nakamura M, Furuichi A, Kido M, Nishikawa Y, Noguchi K, Matsumoto K, Mizuno M, Kasai K, Suzuki M. 2017b. Increased Occipital Gyrfication and Development of Psychotic Disorders in Individuals With an At-Risk Mental State: A Multicenter Study. *Biol Psychiatry*, 82 (10):737-745.

Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. 2014. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*, 511 (7510):421-427.

Schneider F, Hrsg. 2017. Facharztwissen Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie. Zweite Aufl. Berlin: Springer.

Schneider F, Fink G R, Hrsg. 2013. Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie. Zweite Aufl. Berlin: Springer

Schultz CC, Wagner G, Koch K, Gaser C, Roebel M, Schachtzabel C, Nenadic I, Reichenbach JR, Sauer H, Schlosser RG. 2013. The visual cortex in schizophrenia: alterations of gyrification rather than cortical thickness--a combined cortical shape analysis. *Brain Struct Funct*, 218 (1):51-58.

Schultz CC, Nenadic I, Riley B, Vladimirov VI, Wagner G, Koch K, Schachtzabel C, Muhleisen TW, Basmanav B, Nothen MM, Deufel T, Kiehnopf M, Rietschel M, Reichenbach JR, Cichon S, Schlosser RG, Sauer H. 2014. ZNF804A and cortical structure in schizophrenia: in vivo and postmortem studies. *Schizophr Bull*, 40 (3):532-541.

Shah C, Zhang W, Xiao Y, Yao L, Zhao Y, Gao X, Liu L, Liu J, Li S, Tao B, Yan Z, Fu Y, Gong Q, Lui S. 2017. Common pattern of gray-matter abnormalities in drug-naive and medicated first-episode schizophrenia: a multimodal meta-analysis. *Psychol Med*, 47 (3):401-413.

Shi J, Wang Z, Tan Y, Fan H, An H, Zuo L, Yang F, Tan S, Li J, Zhang X, Zhou D, Luo X. 2016. CHRNA4 was associated with prepulse inhibition of schizophrenia in Chinese: a pilot study. *Cogn Neuropsychiatry*, 21 (2):156-167.

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

Spalthoff R, Gaser C, Nenadic I. 2018. Altered gyrification in schizophrenia and its relation to other morphometric markers. *Schizophr Res*, 202:195-202.

Stahl SM. 2018. Beyond the dopamine hypothesis of schizophrenia to three neural networks of psychosis: dopamine, serotonin, and glutamate. *CNS Spectr*, 23 (3):187-191.

Stefansson H, Meyer-Lindenberg A, Steinberg S, Magnusdottir B, Morgen K, Arnarsdottir S, Bjornsdottir G, Walters GB, Jonsdottir GA, Doyle OM, Tost H, Grimm O, Kristjansdottir S, Snorrason H, Davidsdottir SR, Gudmundsson LJ, Jonsson GF, Stefansdottir B, Helgadottir I, Haraldsson M, Jonsdottir B, Thygesen

JH, Schwarz AJ, Didriksen M, Stensbol TB, Brammer M, Kapur S, Halldorsson JG, Hreidarsson S, Saemundsen E, Sigurdsson E, Stefansson K. 2014. CNVs conferring risk of autism or schizophrenia affect cognition in controls. *Nature*, 505 (7483):361-366.

Stefansson H, Ophoff RA, Steinberg S, Andreassen OA, Cichon S, Rujescu D, Werge T, Pietilainen OP, Mors O, Mortensen PB, Sigurdsson E, Gustafsson O, Nyegaard M, Tuulio-Henriksson A, Ingason A, Hansen T, Suvisaari J, Lonnqvist J, Paunio T, Borglum AD, Hartmann A, Fink-Jensen A, Nordentoft M, Hougaard D, Norgaard-Pedersen B, Bottcher Y, Olesen J, Breuer R, Moller HJ, Giegling I, Rasmussen HB, Timm S, Mattheisen M, Bitter I, Rethelyi JM, Magnusdottir BB, Sigmundsson T, Olason P, Masson G, Gulcher JR, Haraldsson M, Fossdal R, Thorgeirsson TE, Thorsteinsdottir U, Ruggeri M, Tosato S, Franke B, Strengman E, Kiemenev LA, Genetic R, Outcome in P, Melle I, Djurovic S, Abramova L, Kaleda V, Sanjuan J, de Frutos R, Bramon E, Vassos E, Fraser G, Ettinger U, Picchioni M, Walker N, Toulopoulou T, Need AC, Ge D, Yoon JL, Shianna KV, Freimer NB, Cantor RM, Murray R, Kong A, Golimbet V, Carracedo A, Arango C, Costas J, Jonsson EG, Terenius L, Agartz I, Petursson H, Nothen MM, Rietschel M, Matthews PM, Muglia P, Peltonen L, St Clair D, Goldstein DB, Stefansson K, Collier DA. 2009. Common variants conferring risk of schizophrenia. *Nature*, 460 (7256):744-747.

Sullivan PF, Kendler KS, Neale MC. 2003. Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies. *Arch Gen Psychiatry*, 60 (12):1187-1192.

Tanaka T, Matsuda T, Hayes LN, Yang S, Rodriguez K, Severance EG, Yolken RH, Sawa A, Eaton WW. 2017. Infection and inflammation in schizophrenia and bipolar disorder. *Neurosci Res*, 115:59-63.

Terwisscha van Scheltinga AF, Bakker SC, van Haren NE, Derks EM, Buizer-Voskamp JE, Boos HB, Cahn W, Hulshoff Pol HE, Ripke S, Ophoff RA, Kahn RS, Psychiatric Genome-wide Association Study C. 2013. Genetic schizophrenia risk variants jointly modulate total brain and white matter volume. *Biol Psychiatry*, 73 (6):525-531.



Torres US, Portela-Oliveira E, Borgwardt S, Busatto GF. 2013. Structural brain changes associated with antipsychotic treatment in schizophrenia as revealed by voxel-based morphometric MRI: an activation likelihood estimation meta-analysis. *BMC Psychiatry*, 13:342.

Torres US, Duran FL, Schaufelberger MS, Crippa JA, Louza MR, Sallet PC, Kanegusuku CY, Elkis H, Gattaz WF, Bassitt DP, Zuardi AW, Hallak JE, Leite CC, Castro CC, Santos AC, Murray RM, Busatto GF. 2016. Patterns of regional gray matter loss at different stages of schizophrenia: A multisite, cross-sectional VBM study in first-episode and chronic illness. *Neuroimage Clin*, 12:1-15.

Van der Auwera S, Wittfeld K, Shumskaya E, Bralten J, Zwiers MP, Onnink AM, Ueberti N, Hertel J, Volzke H, Volker U, Hosten N, Franke B, Grabe HJ. 2017. Predicting brain structure in population-based samples with biologically informed genetic scores for schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 174 (3):324-332.

Van Erp TG, Saleh PA, Rosso IM, Huttunen M, Lonnqvist J, Pirkola T, Salonen O, Valanne L, Poutanen VP, Standertskjold-Nordenstam CG, Cannon TD. 2002. Contributions of genetic risk and fetal hypoxia to hippocampal volume in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder, their unaffected siblings, and healthy unrelated volunteers. *Am J Psychiatry*, 159 (9):1514-1520.

van Erp TG, Hibar DP, Rasmussen JM, Glahn DC, Pearlson GD, Andreassen OA, Agartz I, Westlye LT, Haukvik UK, Dale AM, Melle I, Hartberg CB, Gruber O, Kraemer B, Zilles D, Donohoe G, Kelly S, McDonald C, Morris DW, Cannon DM, Corvin A, Machielsen MW, Koenders L, de Haan L, Veltman DJ, Satterthwaite TD, Wolf DH, Gur RC, Gur RE, Potkin SG, Mathalon DH, Mueller BA, Preda A, Macciardi F, Ehrlich S, Walton E, Hass J, Calhoun VD, Bockholt HJ, Sponheim SR, Shoemaker JM, van Haren NE, Hulshoff Pol HE, Ophoff RA, Kahn RS, Roiz-Santianez R, Crespo-Facorro B, Wang L, Alpert KI, Jonsson EG, Dimitrova R, Bois C, Whalley HC, McIntosh AM, Lawrie SM, Hashimoto R, Thompson PM, Turner JA. 2016. Subcortical brain volume abnormalities in 2028 individuals with schizophrenia and 2540 healthy controls via the ENIGMA consortium. *Mol Psychiatry*, 21 (4):547-553.

Van Essen DC. 1997. A tension-based theory of morphogenesis and compact wiring in the central nervous system. *Nature*, 385 (6614):313-318.

Vita A, De Peri L, Deste G, Barlati S, Sacchetti E. 2015. The Effect of Antipsychotic Treatment on Cortical Gray Matter Changes in Schizophrenia: Does the Class Matter? A Meta-analysis and Meta-regression of Longitudinal Magnetic Resonance Imaging Studies. *Biol Psychiatry*, 78 (6):403-412.

Vogeley K, Tepest R, Pfeiffer U, Schneider-Axmann T, Maier W, Honer WG, Falkai P. 2001. Right frontal hypergyria differentiation in affected and unaffected siblings from families multiply affected with schizophrenia: a morphometric mri study. *Am J Psychiatry*, 158 (3):494-496.

Voineskos AN, Felsky D, Wheeler AL, Rotenberg DJ, Levesque M, Patel S, Szeszko PR, Kennedy JL, Lencz T, Malhotra AK. 2016. Limited Evidence for Association of Genome-Wide Schizophrenia Risk Variants on Cortical Neuroimaging Phenotypes. *Schizophr Bull*, 42 (4):1027-1036.

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

Wang H, Farhan M, Xu J, Lazarovici P, Zheng W. 2017a. The involvement of DARPP-32 in the pathophysiology of schizophrenia. *Oncotarget*, In Press.

Wang T, Zhang X, Li A, Zhu M, Liu S, Qin W, Li J, Yu C, Jiang T, Liu B. 2017b. Polygenic risk for five psychiatric disorders and cross-disorder and disorder-specific neural connectivity in two independent populations. *Neuroimage Clin*, 14:441-449.

Weinberger DR. 2002. Biological phenotypes and genetic research on schizophrenia. *World Psychiatry*, 1 (1):2-6.

Weinstein JJ, Chohan MO, Slifstein M, Kegeles LS, Moore H, Abi-Dargham A. 2017. Pathway-Specific Dopamine Abnormalities in Schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 81 (1):31-42.

Yang AC, Tsai SJ. 2017. New Targets for Schizophrenia Treatment beyond the Dopamine Hypothesis. *Int J Mol Sci*, 18 (8):In Press.

- Yue Y, Kong L, Wang J, Li C, Tan L, Su H, Xu Y. 2016. Regional Abnormality of Grey Matter in Schizophrenia: Effect from the Illness or Treatment? PLoS One, 11 (1):e0147204.
- Zhang T, Zhu L, Ni T, Liu D, Chen G, Yan Z, Lin H, Guan F, Rice JP. 2018. Voltage-gated calcium channel activity and complex related genes and schizophrenia: A systematic investigation based on Han Chinese population. J Psychiatr Res, 106:99-105.
- Zilles K, Palomero-Gallagher N, Amunts K. 2013. Development of cortical folding during evolution and ontogeny. Trends Neurosci, 36 (5):275-284.
- Zilles K, Armstrong E, Schleicher A, Kretschmann HJ. 1988. The human pattern of gyrification in the cerebral cortex. Anat Embryol (Berl), 179 (2):173-179.
- Zornberg GL, Buka SL, Tsuang MT. 2000. Hypoxic-ischemia-related fetal/neonatal complications and risk of schizophrenia and other nonaffective psychoses: a 19-year longitudinal study. Am J Psychiatry, 157 (2):196-202.
- Zuk O, Hechter E, Sunyaev SR, Lander ES. 2012. The mystery of missing heritability: Genetic interactions create phantom heritability. Proc Natl Acad Sci U S A, 109 (4):1193-1198.

## **9. Anhang**

### **9.1. Ehrenwörtliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich- Schiller- Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Prof. Dr. I. Nenadić,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, 13.12.2018

Unterschrift des Verfassers

## 9.2. Lebenslauf

<b>Name</b>	Carolin Richter
<b>Geburtsdatum</b>	29.11.1991
<b>Geburtsort</b>	Finsterwalde
<b>Geschlecht</b>	Weiblich
<b>Staatsangehörigkeit</b>	Deutsch
<b>Familienstand</b>	ledig
<b>Adresse</b>	Sophienstraße 18, 07743 Jena
<b>Schul- &amp; Berufsausbildung</b>	08/2004- 04/2011 Allgemeine Hochschulreife Sän- gerstadt- Gymnasium Finsterwalde
<b>Hochschulausbildung</b>	10/2011- 12/2017 Studium der Humanmedizin Friedrich- Schiller- Universität Jena
<b>Berufsausbildung</b>	01/2018- aktuell Facharztausbildung für Kinder- & Jugendmedizin, Universitätsklinikum Jena, Universitätskinderklinik/ Sektion Neonatologie & pädiatrische In- tensivmedizin

### **9.3. Danksagung**

Ich möchte mich an dieser Stelle bei allen bedanken, die mich auf vielfältige Art und Weise während meiner Promotion unterstützt haben.

An erster Stelle gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. Igor Nenadić für die Bereitstellung des interessanten Promotionsthemas und die Aufnahme in seine Arbeitsgruppe. Ich danke ihm für die stets freundliche Unterstützung, seine kritischen Ratschläge sowie für seine unendliche Geduld.

Des Weiteren möchte ich Herrn Prof. Dr. Christian Gaser für die freundliche Betreuung sowie die Unterstützung bei der Arbeit mit CAT12 danken.

Danken möchte ich weiterhin allen Mitarbeitern des Instituts für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des UKJ und insbesondere auch der Medical Physics Group für die kollegiale und unterstützende Zusammenarbeit während der Datenakquisition.

Auch an alle Mitstudenten der Arbeitsgruppe Nenadić richte ich meinen Dank für die gemeinsame Bewältigung von Problemen, für die Beantwortung von Fragen sowie für rege und produktive Diskussionen.

Bei Robert Estel möchte ich mich herzlich für das Korrekturlesen und die hilfreichen Anmerkungen bedanken.

Mein besonderer Dank gilt nicht zuletzt meiner Familie und Freunden, die mich während der gesamten Zeit liebevoll unterstützt und motiviert haben.

.