

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

“Psychoserisiko verdeutlichen – der Einfluss von genetischer Variation, kognitiver
Leistungsfähigkeit und Symptomatik auf Hirnstruktur“

“Elucidating psychosis risk - the influence of genetic variation, cognition and
symptomatology on brain structure“

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor rerum medicinalium (Dr. rer. medic.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Bob-Oliver Vogel

aus Bad Soden (Taunus)

Datum der Promotion: 17.09.2021

INHALTSVERZEICHNIS

1.	ZUSAMMENFASSUNG	4
2.	ABSTRACT	5
3.	EINLEITUNG	7
3.1.	Von Genen zu komplexem Verhalten	8
3.2.	MIR137 und kognitive Leistungsfähigkeit	10
3.3.	Fragestellungen	11
4.	MATERIAL UND METHODIK	12
4.1	<i>Studie 1</i>	12
4.1.1.	Stichprobe	12
4.1.2.	Neuroimaging	13
4.1.3.	Statistische Analyse	13
4.2.	<i>Studie 2</i>	14
4.2.1.	Stichproben	14
4.2.2.	G-Faktor	14
4.2.3.	Genetik	15
4.2.4.	Neuroimaging	15
4.2.5.	Statistische Analyse	16
5.	ERGEBNISSE	16
5.1.	Studie 1	16
5.1.1.	Fraktionelle Anisotropie	17
5.1.2.	Kortikale Dicke und kortikale Oberfläche	17
5.2.	Studie 2	18
5.2.1.	Allgemeiner Ergebnisteil	18
5.2.2.	G-Faktor	19
5.2.3.	Polygene Scores	19
5.2.4.	Zusammenhang zwischen polygenen Scores und allgemeiner Intelligenz	19
5.2.5.	Zusammenhang zwischen g-Faktor und Hirnstruktur	19
5.2.6.	Zusammenhang zwischen polygenen Scores und Hirnstruktur	19
5.2.7.	Cortex-weise Mediation	20
6.	DISKUSSION	21
6.1.	<i>MIR137</i> als wichtiger Modulator von Hirnstruktur bei Psychosen	21
6.2.	Psychose-assoziierte Gene beeinflussen kognitive Leistungsfähigkeit via Hirnstruktur	22
6.3.	Limitierungen	24
6.4.	Fazit	24
7.	LITERATURVERZEICHNIS	25
8.	EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	30
9.	ANTEILSERKLÄRUNG	31
10.	PUBLIKATIONSSCHRIFTEN	33
11.	LEBENS LAUF	56
12.	PUBLIKATIONS LISTE	57
13.	DANKE	58

Die folgenden Publikationen wurden in diese Dissertation eingebunden:

Vogel, B. O.*, Lett, T. A.*, Erk, S., Mohnke, S., Wackerhagen, C., Brandl, E. J., Romanczuk-Seiferth, N., Otto, K., Schweiger, J. I., Tost, H., Nöthen, M. M., Rietschel, M., Degenhardt, F., Witt, S. H., Meyer-Lindenberg, A., Heinz, A. & Walter, H. (2018). The influence of MIR137 on white matter fractional anisotropy and cortical surface area in individuals with familial risk for psychosis. *Schizophrenia research*, 195, 190-196. ***shared first authorship**

Lett, T. A.*, Vogel, B. O.*, Ripke, S., Wackerhagen, C., Erk, S., Awasthi, S., Trubetsky, V., Brandl, E. J., Mohnke, S., Veer, I. M., Nöthen, M. M., Rietschel, M., Degenhardt, F., Romanczuk-Seiferth, N., Witt, S. H., Banaschewski, T., Bokde, A. L. W., Büchel, C., Quinlan, E. B., Desrivières, S., Flor, H., Frouin, V., Garavan, H., Gowland, P., Ittermann, B., Martinot, J.-L., Martinot, M.-L. P., Nees, F., Papadopoulos-Orfanos, D., Paus, T., Poustka, L., Fröhner, J. H., Smolka, M. N., Whelan, R., Schumann, G., Tost, H., Meyer-Lindenberg, A., Heinz, A., Walter, H. & IMAGEN consortium (2019). Cortical Surfaces Mediate the Relationship Between Polygenic Scores for Intelligence and General Intelligence. *Cerebral Cortex*, 30(4), 2708-2719. ***shared first authorship**

1. ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund: Genomweite Assoziationsstudien haben kürzlich eine Vielzahl von Genen identifiziert, die statistisch mit Schizophrenie und kognitiver Leistungsfähigkeit zusammenhängen. Darunter ist das Gen *MIR137*, welches als eines der stärksten Assoziationen mit Schizophrenie repliziert wurde. Neben *MIR137* wurden 1016 Gene identifiziert, die signifikant mit kognitiver Leistungsfähigkeit assoziiert sind. Kognitive Dysfunktion stellt ein Kernmerkmal der Schizophrenie dar. In dieser Arbeit wurde der Zusammenhang zwischen *MIR137* und Hirnstruktur bei Angehörigen von Menschen mit Psychose und der polygene Einfluss für kognitive Leistungsfähigkeit auf Hirnstruktur in zwei unabhängigen, klinischen und nicht-klinischen Stichproben untersucht. Beide Studien legen nahe, dass genetische Varianz durch den Einfluss auf Hirnstruktur zum Auftreten von Psychosen und Unterschieden in kognitiver Leistungsfähigkeit beiträgt.

Methodik: Es wurden genetische, neuroimaging, klinische und neurokognitive Daten von drei großen unabhängigen Stichproben, einschließlich der Angehörigenstichprobe MoodS (N=426) und der Patientenstichprobe IntegraMent (N=316; zusammengefasst: "IntegraMoodS"), sowie der naturalistischen Jugendlichenstichprobe IMAGEN (N=1651) analysiert. Erstens wurde der Zusammenhang zwischen *MIR137* Genotyp und kortikaler Dicke, kortikaler Oberfläche und der fraktionellen Anisotropie der weißen Substanz bei Angehörigen von Menschen mit Psychosen und Kontrollen untersucht. Zweitens wurde die medierende Rolle von kortikaler Dicke und Oberfläche im Zusammenhang zwischen polygenen Scores für Intelligenz und kognitiver Leistungsfähigkeit in IMAGEN und IntegraMoodS untersucht.

Ergebnisse: Erstens wurde eine Interaktion zwischen *MIR137* Risikogenotyp und Gruppe (Angehörige vs Kontrollen) bei der fraktionellen Anisotropie der weißen Substanz und kortikaler Oberfläche ($P_{FWE} < 0,05$) beobachtet. Angehörige mit Risikogenotyp hatten niedrigere fraktionelle Anisotropie und kortikale Oberfläche in ähnlichen Regionen wie frühere Studien an Patienten gezeigt haben ($P_{FWE} < 0,05$). Zusätzlich war der *MIR137* Risikogenotyp mit höherer kortikaler Oberfläche in Kontrollen assoziiert ($P_{FWE} < 0,05$). Zweitens wurde eine signifikante vertex-weise Mediation in IntegraMoodS und IMAGEN beobachtet, in welcher der Zusammenhang zwischen polygenen Intelligenzscores und kognitiver Leistungsfähigkeit durch kortikale Dicke und Oberfläche mediert wurde ($P_{FWE} < 0,005$).

Diskussion: *MIR137* und polygene Intelligenzscores haben einen bedeutungsvollen Einfluss auf Hirnstruktur in (sub-)klinischen und gesunden Stichproben. Diese Ergebnisse veranschaulichen einen biologisch plausiblen Mechanismus, mithilfe dessen genetische Varianz Hirnstruktur in Regionen moduliert, die mit sowohl Psychose als auch kognitiver Leistungsfähigkeit assoziiert

sind. Diese Ergebnisse können, wenn sie in longitudinalen Forschungsarbeiten validiert werden, zu einer verbesserten Identifikation von Psychosen beitragen.

2. ABSTRACT

Background: Recently, genome-wide association studies have uncovered multiple genes that are statistically associated with schizophrenia and cognitive dysfunction. Among these genes is *MIR137* that has been replicated as one of the strongest associations with schizophrenia and is an important regulator of many other schizophrenia-associated genes that play a critical role in neurodevelopment. Moreover, 1,016 genes have been discovered that are directly linked to cognitive functioning, which represents a core feature in schizophrenia. While these statistical associations contribute to elucidating the genetic architecture of schizophrenia and cognitive functioning, they cannot provide a plausible mechanism by which genes influence these phenotypes. It is likely that genetic variance contributes to psychosis and cognition by impacting brain structure, but this mechanism is not well established.

Methods: To elucidate the path from genes to behavior via brain structure, we analyzed genetic, neuroimaging, clinical and neurocognitive data from three large independent imaging-genetics samples, including the cross-disorder samples MoodS comprising first degree relatives of patients with psychosis (N=426) and IntegraMent comprising patients with psychosis (N=316; together: “IntegraMoodS”), as well as the naturalistic adolescent sample IMAGEN (N=1,651). First, the influence of *MIR137* genotype on cortical thickness, surface area and white matter fractional anisotropy in relatives and controls was investigated. Second, the intermediate role of cortical thickness and surface area in the relationship between polygenic scores for intelligence and cognitive functioning was examined in IMAGEN and IntegraMoodS.

Results: First, we observed an interaction of *MIR137* risk genotype and group (relatives vs controls) on white matter fractional anisotropy and cortical surface area. The relative group with *MIR137* risk genotype had lower fractional anisotropy and surface area in similar regions as previous studies have reported in schizophrenia ($P_{FWE} < 0.05$). The *MIR137* risk genotype was associated with higher surface area in control subjects ($P_{FWE} < 0.05$). Second, we observed a significant vertex-wise mediation in IntegraMoodS and IMAGEN, where the association between polygenic scores and cognitive functioning was partially mediated by surface area and cortical thickness in the prefrontal, anterior cingulate and medial temporal cortices ($P_{FWE} < 0.005$).

Discussion: *MIR137* and polygenic scores for intelligence have a meaningful impact on brain structure in (sub-)clinical and healthy populations. These findings illustrate a biologically

plausible mechanism where genetic variance modulates brain structure in areas that have been linked to both, psychosis and cognitive function. These results, if confirmed in longitudinal designs, can contribute to a better identification of people at high risk for psychosis.

3. EINLEITUNG

„Anfangs wusste ich, dass meine Gedanken Unsinn waren aber es entstand ein solcher Sog, dass es immer anstrengender wurde sich gegen die Gedanken zu wehren. Letztendlich war es befreiend sich dem Wahn komplett hinzugeben.“

- Patient mit Psychoseerfahrung 2017

Psychose ist ein menschliches Phänomen, dessen Kern es ist, dass der Bezug zur Realität beeinträchtigt ist. Es können Wahnvorstellungen oder Halluzinationen auftreten. Psychosen können viele unterschiedliche Ursachen haben. Faktoren wie Stress, massiver Schlafmangel, Drogen oder Medikamente können bei ansonsten gesunden Menschen psychotisches Erleben auslösen. Psychotisches Erleben tritt häufig in der Allgemeinbevölkerung auf (5-8 %) und geht nicht immer zwingend mit einer psychiatrischen Diagnose einher¹. Subklinisches psychotisches Erleben ist in der Allgemeinbevölkerung sogar noch häufiger². Weitere ursächliche Faktoren für Psychosen können zudem körperliche Gründe wie z.B. Tumore oder Delir sein. Wenn keiner dieser zuvor genannten Faktoren das Auftreten einer Psychose erklärt, wird angenommen, dass eine zugrundeliegende psychische Erkrankung die Symptome verursacht.

Während manche Psychosen also kurz sind, womöglich einmalig im Leben auftreten und kein langfristiges Leiden verursachen, können psychotische Symptome im Rahmen von psychischen Erkrankungen ein Prädiktor für einen ungünstigen Verlauf und somit ein Ausdruck für den Schweregrad der Erkrankung sein³. Andere Untersuchungen zeigen ein komplexeres Bild, in dem psychotisches Erleben nicht direkt den Schweregrad prädiziert, sondern mediiert wird durch Umweltfaktoren wie Urbanität, Trauma und Cannabiskonsum⁴.

Psychotische Symptome stehen also nicht zwangsläufig im direkten Zusammenhang mit einem schweren Verlauf einer psychischen Erkrankung, sind aber Kernmerkmal einer Schizophrenie, welche trotz vergleichbar geringer Prävalenz (Jahresprävalenz Deutschland zwischen 0,8 und 0,9 %)⁵, als eine der beeinträchtigendsten Erkrankungen weltweit beschrieben ist⁶. Neben psychotischen Symptomen sind kognitive Defizite ein Hauptmerkmal der Schizophrenie und gehen mit einem geringem sozialen und beruflichen Funktionsniveau einher⁷. Die Relevanz kognitiver Defizite in Bezug auf Psychoserisiko wird auch dadurch deutlich, dass sie häufig bereits vor der Erkrankung auftreten und den Ausbruch von Psychosen prädizieren können⁸. Die Beeinträchtigungen und hohen Kosten, die bei schweren Verläufen von Psychosen auftreten, waren Auslöser für das Bestreben Psychosen vor ihrem Ausbruch identifizieren zu

können. Durch die frühzeitige Identifikation und präventive Behandlung sollen schwere Verläufe abgemildert werden oder Ausbrüche sogar verhindert werden können⁹.

3.1. Von Genen zu komplexem Verhalten

Um die Risikoeinschätzung für die Entwicklung von Psychosen zu verbessern, muss ein umfassenderes Verständnis der biologischen Mechanismen der Pathogenese entwickelt werden. Im Allgemeinen wird bei der Erklärung zur Entstehung von psychischen Erkrankungen eine Wechselwirkung aus genetischer Prädisposition und Umweltfaktoren angenommen¹⁰. Besonders wichtige Faktoren bei Psychosen sind unter anderem Umweltfaktoren wie aversive Lebenserfahrungen, Drogenkonsum, Urbanität oder Migration¹¹. In Zwillingsstudien zu Psychosen zeigt sich die zentrale Rolle der Genetik. Schätzungen der Erblichkeit von Psychosen liegen bei ungefähr 90 %¹² und zwischen 41 und 87 % für Schizophrenie^{13,14}. Die Häufung von risikoassoziierter Genvarianten im Erbgut spielt eine wichtige Rolle für die Entwicklung von Psychosen¹⁵. Diese Einzelnukleotidpolymorphismen^a (englisch: *single nucleotide polymorphism*, *SNP*) haben einzeln nur einen sehr kleinen Effekt auf die Entwicklung einer Psychose, können aber in ihrer Summe das Erkrankungsrisiko relevant erhöhen¹⁶.

Die ersten genomweiten Assoziationsstudien^b (GWAS) für Schizophrenie identifizierten zunächst fünf, dann 13 und schließlich 108 unabhängige Positionen im Genom (Genloci), welche nach strenger, genomweiter Korrektur^c, statistisch signifikant mit Schizophrenie assoziiert sind¹⁷⁻¹⁹. In der ersten Studie war ein SNP (rs1625579) nahe dem Gen *MIR137* am stärksten mit Schizophrenie assoziiert ($P=1,6 \times 10^{-11}$)¹⁷. In der größten GWAS zu Schizophrenie zeigte ein SNP

^a Ein Einzelnukleotidpolymorphismus ist eine häufige Form der genetischen Variation zwischen Menschen. Ein SNP beschreibt eine normale Veränderung in einem einzelnen Basenpaar von insgesamt 3 Milliarden, die das menschliche Genom ausmachen. SNPs sind eine spezifische Form der Mutation (oder „Kopierfehler“) und treten auf, wenn im Körper neue Zellen entstehen. Ein einzelnes Basenpaar wird hinzugefügt, ausgelassen oder ausgewechselt. Wenn eine solche Variation an einer bestimmten Stelle in mehr als 1% einer Population vorkommt, spricht man von einem SNP. Jede Person hat ungefähr 4-5 Millionen SNPs in ihrem Genom. Das „*common disease - common variant*“ Modell nimmt an, dass polygene Erkrankungen wie Schizophrenie durch den Beitrag von vielen SNPs mit geringer Effektstärke entstehen¹⁵.

^b Genomweite Assoziationsstudien haben das Ziel Zusammenhänge zwischen genetischer Variation (z.B. einzelne SNPs) und Phänotypen zu untersuchen. Diese Phänotypen können kategorisch (z.B. erkrankt oder nicht erkrankt) oder dimensionale Konstrukte (z.B. kognitive Leistungsfähigkeit) sein. In GWAS werden typischerweise tausende Menschen untersucht, um den Zusammenhang zwischen Genetik und Phänotyp zu untersuchen. Das Ergebnis einer GWAS ist ein Wert für jeden SNP im menschlichen Genom, der die Stärke des Zusammenhangs zwischen diesem SNP und dem Phänotyp ausdrückt. GWAS Fürsprecher betonen das Potential von GWAS die genetischen Ursachen von Erkrankungen zu entschlüsseln um so zu einer verbesserten Behandlung beizutragen, während Kritiker die hohen Kosten und die bisher ausbleibenden Durchbrüche im Verständnis von Erkrankungen beanstanden.

^c Der allgemein akzeptierte Schwellenwert für genomweite Signifikanz in GWAS ist 5×10^{-8} (oder $P < 0,00000005$). Dies ist der für multiple Vergleiche korrigierte Schwellenwert, da jeder unabhängige SNP auf seine Signifikanz mit einem Phänotyp einzeln untersucht wird. Der Schwellenwert wird berechnet, indem das Signifikanzlevel 0,05 durch die Anzahl der durchgeführten statistischen Tests in GWAS (~1.000.000 unabhängige SNPs) geteilt wird.

im Gen *MIR137* den zweitstärksten Zusammenhang ($P=3,4 \times 10^{-19}$)¹⁹. Dieses vielversprechende Ergebnis war der Startpunkt für viele Studien dieser Loci, da das Gen *MIR137* ein ganzes Netzwerk von Genen reguliert, das mit kortikaler Entwicklung, kognitiven Defiziten und Psychosen zusammenhängt²⁰. Es wird angenommen, dass *MIR137* eine zentrale Rolle bei der Entstehung von Psychosen und kognitiven Defiziten spielt und dazu beitragen kann, die Identifizierung von Menschen mit erhöhtem Risiko zu verbessern.

In GWAS werden nicht nur die genetischen Grundlagen von Psychosen untersucht, sondern auch Genloci identifiziert, die mit wichtigen Kernmerkmalen von Psychosen zusammenhängen, einschließlich kognitiver Leistungsfähigkeit²¹. Savage und Kollegen²² beschreiben in einer der bisher größten Studien zu allgemeiner Intelligenz, 1016 Gene, die statistisch mit allgemeiner Intelligenz zusammenhängen. Unter diesen Genen ist auch *MIR137*, was die Wichtigkeit dieses Gens in Bezug auf kognitive Leistungsfähigkeit unterstreicht. Die Autoren haben damit die genetischen Grundlagen von kognitiver Leistungsfähigkeit besser charakterisiert. Zusätzlich haben diese Ergebnisse das Potenzial in Folgeuntersuchungen die neurobiologischen Mechanismen zu erklären, die kognitiven Defiziten bei psychischen Erkrankungen zugrunde liegen.

Während GWAS einen wichtigen Beitrag dazu leisten, die genetische Architektur psychischer Erkrankungen und assoziierten Merkmalen zu entschlüsseln, sagen sie wenig über den Mechanismus aus, welcher diesen Erkrankungen zugrunde liegen könnte. Gene verursachen nämlich nicht auf direktem Weg psychische Erkrankungen. Gene enthalten die Informationen, aus denen Proteine entstehen. Proteine wiederum steuern unter anderem die Gehirnentwicklung und es wird angenommen, dass Unterschiede in der Hirnstruktur komplexes Verhalten oder psychische Erkrankung verursachen können²³. Imaging-Genetics ist ein wissenschaftliches Werkzeug, das die biologischen Pfade von Genen zu komplexem Verhalten und psychischen Erkrankungen via hirnstrukturellen Veränderungen verdeutlichen kann²⁴. Dabei wird der Einfluss von genetischer Varianz auf Hirnstruktur, gemessen mit Magnetresonanztomografie (MRT), untersucht. Im Allgemeinen ist das Ziel dieser Studien den Einfluss von genetischer Varianz auf krankheitsrelevante Merkmale im Gehirn, wie z.B. kortikale Dicke und kortikale Oberfläche zu untersuchen, um den Entstehungsmechanismus von psychischen Erkrankungen besser zu verstehen.

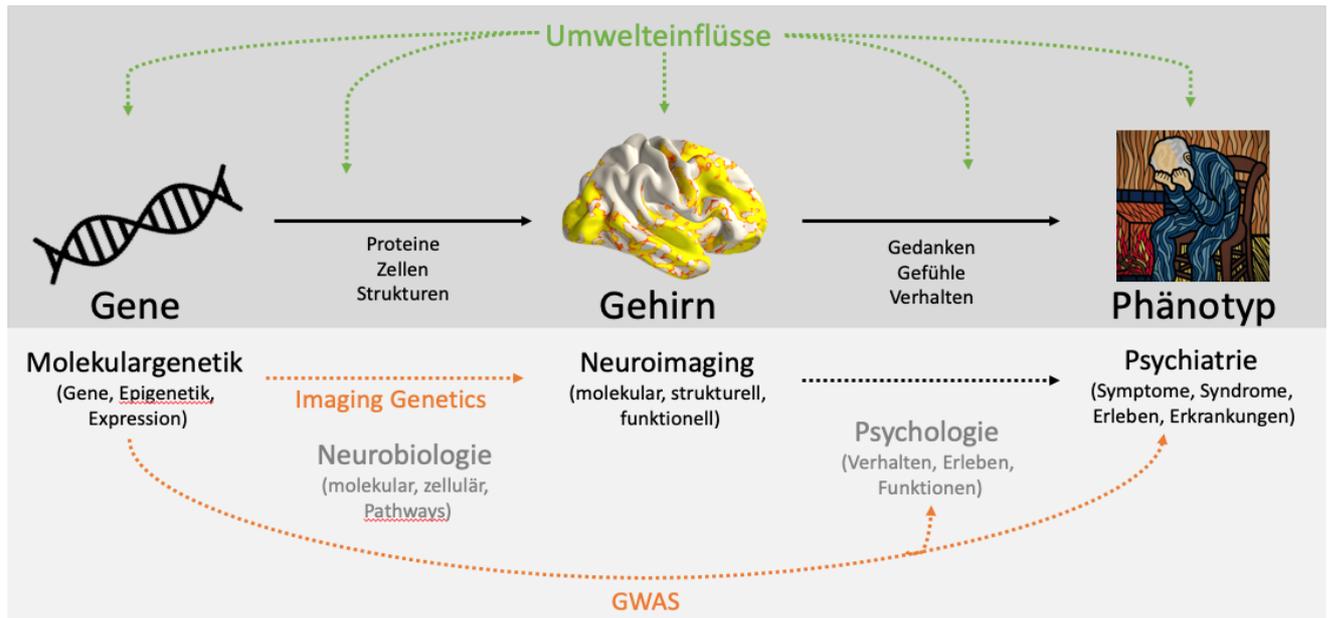


Abbildung 1 Von Genen zu psychischen Erkrankungen

Dunkelgrau hinterlegt: Das allgemeine Entstehungsmodell psychischer Erkrankungen zeigt den Pfad von Genen zu psychischen Erkrankungen. Es wird angenommen, dass diese Prozesse an vielen Stellen durch Umwelteinflüsse mediiert werden (grüne Pfeile). **Hellgrau hinterlegt:** Die Fachdisziplinen, die sich mit den jeweiligen Ebenen des Entstehungsmodells beschäftigen. Imaging-Genetics-Studien untersuchen im Allgemeinen den Zusammenhang zwischen genetischer Variabilität und Neuroimaging-Phänotypen, während genomweite Assoziationsstudien (GWAS) vorwiegend den Einfluss von genetischer Variabilität auf psychologische oder psychiatrische Phänotypen untersuchen (orangene Pfeile). Diese Abbildung wurde modifiziert aus Walter und Kollegen²⁵.

3.2. *MIR137* und kognitive Leistungsfähigkeit

Imaging-Genetics-Studien zeigen, dass der *MIR137* rs1625579 Risikogenotyp mit Veränderungen in der Hirnstruktur assoziiert ist, einschließlich reduzierter fraktioneller Anisotropie der weißen Substanz, Volumen der grauen Substanz, Volumen des Corpus Callosum und Volumina der Hippocampi^{26–28}. Fraktionelle Anisotropie wird häufig als Maß für die Organisation der Leitungsbahnen der weißen Substanz im Gehirn verwendet²⁹. Je höher die fraktionelle Anisotropie in einer Faserbahn im Gehirn, desto schneller können Informationen fließen, desto leistungsfähiger ist diese Region. Die meisten dieser Ergebnisse wurden bei Patienten mit Schizophrenie gefunden, während solche Gen-Hirnstruktur Assoziationen bei gesunden Kontrollen nicht beschrieben wurden³⁰. Es könnte also sein, dass *MIR137* mit dem allgemein erhöhten genetischen Risiko bei Patienten mit Schizophrenie interagiert und ein wichtiger Modulator von Hirnstruktur bei Schizophrenie darstellt. Aus den Patientenstudien lässt sich dieser Schluss aber nicht abschließend ziehen, da andere Störfaktoren wie antipsychotische Medikation diesen Effekt verzerren könnten³¹. Das Untersuchen des Zusammenhangs zwischen *MIR137* und Hirnstruktur bei erstgradigen Angehörigen von Menschen mit Psychose ist eine Möglichkeit diese Störfaktoren zu umgehen. Wenn *MIR137* nämlich ein wichtiger Modulator für Hirnstruktur ist, der auch für die Risikoidentifizierung von Psychosen relevant sein könnte, müsste sich ein

ähnlicher Effekt von *MIR137* auf die Hirnstruktur bei nicht erkrankten Menschen mit erhöhtem familiären Risiko für Psychosen (d.h. erstgradigen Angehörigen) finden.

MIR137 wurde in früheren Studien nicht nur mit hirnstrukturellen Veränderungen in Verbindung gebracht. Der rs1625579 SNP ist bei Menschen mit Psychose mit Ersterkrankungsalter²⁶, Symptomschwere²⁸ und kognitiven Defiziten³² assoziiert. Außerdem ist *MIR137* assoziiert mit niedrigeren Intelligenzquotienten und Defiziten im Arbeitsgedächtnis und episodischem Gedächtnis³³. Obwohl *MIR137* ein wichtiger Modulator für kognitive Leistungsfähigkeit bei Psychosen zu sein scheint, beeinflussen zusätzlich viele andere Gene das allgemeine kognitive Funktionsniveau²². Bei polygenen Phänotypen wie kognitiver Leistungsfähigkeit ist es hilfreich die genetische Variabilität nicht nur mit einem SNP (wie z.B. rs1625579), sondern mit einem polygenen Score (PS) auszudrücken. PS summieren den Effekt von den Allelen, die mit einem Phänotypen zusammenhängen und drücken somit die allgemeine genetische Belastung für einen Phänotypen aus. Mit PS kann in Imaging-Genetics-Studien untersucht werden, inwieweit die angehäuften genetische Belastung krankheitsassoziierte Merkmale beeinflusst. Eine Möglichkeit kognitive Leistungsfähigkeit zu operationalisieren ist das Berechnen des Allgemeinen Faktors der Intelligenz (g-Faktor). Der g-Faktor beschreibt den Hauptfaktor, welcher in einer Hauptkomponentenanalyse (englisch: *principal component analysis*, *PCA*) extrahiert wird und die Performanz auf unterschiedlichen neurokognitiven Tests erklärt. Der g-Faktor erklärt konsistent ungefähr 40-45 % der Varianz und ist relativ stabil, auch wenn er aus unterschiedlichen Tests berechnet wird³⁴. Der genetische Einfluss der Genloci für allgemeine Intelligenz auf die Hirnstruktur ist bisher unbekannt.

3.3. Fragestellungen

Ziel dieser Arbeit ist es wichtige biologische Mechanismen, die bei der Entstehung von Psychosen beteiligt sind, zu verdeutlichen. Dazu sollen Psychose-assoziierte genetische Risikofaktoren auf ihren Zusammenhang mit hirnstrukturellen Veränderungen und kognitiver Leistungsfähigkeit in klinischen und nicht-klinischen Stichproben untersucht und in einen biologisch plausiblen Zusammenhang gebracht werden.

Studie 1: Hat der Risiko-SNP für Schizophrenie rs1625579 im Gen MIR137 einen ähnlichen Einfluss auf Hirnstruktur bei erstgradigen Angehörigen von Menschen mit Psychosen, wie zuvor in Patienten beobachtet?

Dies könnte den Mechanismus verdeutlichen, in dem *MIR137* in Abwesenheit von Störfaktoren wie antipsychotischer Medikation, die Hirnstruktur bei Psychosen beeinflusst. Im Einklang mit früheren Studien²⁶, wird die voxel-weise fraktionelle Anisotropie der weißen Substanz (FA) und

die voxel-weise kortikale Dicke untersucht. Zusätzlich wird der Einfluss von *MIR137* rs1625579 auf die vertex-weise kortikale Oberfläche untersucht, da empfohlen wird kortikale Dicke und Oberfläche getrennt in Neuroimaging-Studien zu untersuchen³⁵.

Studie 2: Hat Hirnstruktur eine zwischengeschaltete Rolle im Zusammenhang zwischen genetischer Belastung für allgemeine Intelligenz und dem g-Faktor bei erstgradigen Angehörigen von Menschen mit Psychosen, Patienten mit Psychosen, sowie gesunden Erwachsenen und Jugendlichen?

Diese Studie stellt eine Erweiterung von Studie 1 in den folgenden Aspekten dar: (1) Neben dem Risiko-SNP für Schizophrenie rs1625579 im Gen *MIR137*, werden die Effekte von tausenden weiteren SNPs zu polygenen Scores summiert um den kumulativen genetischen Einfluss auf die Hirnstruktur zu untersuchen. (2) Neben Angehörigen von Menschen mit Psychosen werden in dieser Studie auch Patienten mit Psychose, sowie gesunde Erwachsene und Jugendliche eingeschlossen. (3) Neben Gen-Hirn Assoziationen wird in dieser Studie zusätzlich der Pfad Gen-Hirn-Verhalten untersucht. Hierzu wird allgemeine Intelligenz als wichtiges krankheitsassoziiertes Merkmal aufgenommen und in einem Mediationsmodell in Zusammenhang mit Genetik und Hirnstruktur gebracht. Dies könnte den Mechanismus verdeutlichen, in dem Gene das kognitive Funktionsniveau via Hirnstruktur bei Menschen mit und ohne Psychoseerfahrung beeinflusst.

4. MATERIAL UND METHODIK

4.1. Studie 1: Der Einfluss von MIR137 auf die fraktionelle Anisotropie der weißen Substanz und die kortikale Oberfläche bei Angehörigen von Menschen mit Psychosen³⁰.

4.1.1. Stichprobe: Die vorliegende Stichprobe umfasst erstgradige Angehörige von Patienten mit Schizophrenie (rel-SCZ) und Bipolarer Störung (rel-BPD), sowie Kontrollprobanden ohne familiäre Vorbelastung (N=426). Alle Probanden wurden im Rahmen des MoodS Projekts in Bonn, Mannheim und Berlin rekrutiert (MoodS, englisch: *Systematic Investigation of the Molecular Causes of Major Mood Disorders and Schizophrenia*). Keiner der eingeschlossenen Probanden erfüllte die Diagnose einer psychischen oder neurologischen Erkrankung (validiert durch SKID-I)³⁶. Die Diagnosen der Indexpatienten wurden entweder mit Arztbriefen oder SKID-I Interviews gesichert. Alle Teilnehmer waren deutsch und gaben an, dass Eltern und Großeltern europäische Wurzeln hatten. Blutproben wurden von allen Probanden gesammelt und am Institut für Humangenetik der Universität Bonn genotypisiert. Aus den genomweiten Daten wurde der Risiko-SNP rs1625579 im Gen *MIR137* für alle Probanden extrahiert. Alle Probanden haben vor

der Durchführung der Studie ihre freiwillige Zustimmung zur Teilnahme gegeben. Die Ethikkommissionen der Universitäten Bonn, Heidelberg und Berlin haben der Durchführung der Studie zugestimmt. Siehe Tabelle 1 für Stichprobenbeschreibung und Genotypfrequenzen.

4.1.2. Neuroimaging: T1-gewichtete und diffusionsgewichtete MRT Scans wurden an drei unterschiedlichen Scannern des gleichen Modells (Siemens Trio 3T MR, Siemens, Erlangen) am Berlin Center of Advanced Neuroimaging in Kooperation mit der Charité - Universitätsmedizin Berlin, dem Life and Brain Center der Universität Bonn und dem Zentralinstitut für seelische Gesundheit Mannheim erhoben. Um die Zusammenhänge zwischen genetischer Variation und vertex-weiser kortikaler Struktur und voxel-weiser fraktioneller Anisotropie in der weißen Substanz zu untersuchen, wurde das Programm *TFCE_mediation* (https://github.com/trislett/TFCE_mediation; abgerufen am 10.07.2020)³⁷ verwendet. Diese hausintern entwickelte Software ermöglicht die Anwendung des *threshold-free cluster enhancement* (TFCE)³⁸. TFCE wurde entwickelt, um die Verlässlichkeit eines Signals in Neuroimaging-Analysen zu erhöhen, indem räumliche Informationen integriert und ein informativer Schwellenwert berechnet wird, der nicht willkürlich vom Wissenschaftler bestimmt werden muss. Die Bilder eines Zusammenhangs (z.B. polygener Score und kortikale Dicke) werden anschließend mithilfe von Permutationstests auf statistische Signifikanz untersucht. Um für multiple Vergleiche zu korrigieren (circa 300.000 Voxel auf jeder Seite des Gehirns), erstellt das Programm die *family-wise error rate* (FWE) korrigierten Bilder. Für alle Analysen wurde die statistische Signifikanz nach 10.000 Permutationen bestimmt und ein Schwellenwert von P_{FWE} -korrigiert von 0,05 zugrunde gelegt.

4.1.3. Statistische Analyse: Aufgrund der erheblichen genetischen Schnittmenge zwischen Schizophrenie und Bipolarer Störung³⁹ wurden rel-SCZ und rel-BPD zu einer Angehörigengruppe zusammengefasst. Gruppenunterschiede in Alter, Geschlecht, Bildungsjahren, verbalem IQ und allgemeiner Symptombelastung wurden mit t-Tests für unabhängige Stichproben oder Chi-Quadrat-Tests analysiert (Tabelle 1). Die rs1625579 Genotypen GG und GT wurden zusammengefasst und TT Homozygotie (also Träger von zwei Risikovarianten, da T das Risikoallel ist) wurde als Risikogenotyp definiert²⁶. Um die Haupteffekte von rs1625579 Genotyp (GG/GT Träger verglichen mit TT Homozygoten), Gruppe (Angehörige verglichen mit Kontrollen) und deren Interaktion auf die Hirnstrukturellen Phänotypen fraktionelle Anisotropie der weißen Substanz, kortikale Dicke und Oberfläche zu untersuchen wurde ein multiples lineares Regressionsmodell verwendet. Alter, Geschlecht und Studienzentrum wurden als Kovariaten in alle Analysen aufgenommen. In Folgeanalysen wurden signifikante Interaktionseffekte

untersucht, indem der Einfluss von Genotyp auf die fraktionelle Anisotropie, kortikale Dicke oder Oberfläche separat in den Gruppen analysiert wurde. In explorativen Analysen wurde untersucht, inwieweit die allgemeine psychische Belastung den Zusammenhang zwischen Genotyp und Hirnstruktur erklärt.

4.2. Studie 2: Kortikale Strukturen medieren den Zusammenhang zwischen polygenen Scores für Intelligenz und allgemeiner Intelligenz⁴⁰.

4.2.1. Stichproben: In dieser Studie wurden zwei große, unabhängige, heterogene Imaging-Genetics-Stichproben analysiert. Die erste Stichprobe umfasst 1651 Jugendliche, die im Rahmen der europäischen, multizentrischen Studie IMAGEN⁴¹ (www.imagen-europe.com; abgerufen am 10.07.2020) untersucht wurden. Die naturalistische IMAGEN Studie untersucht kaukasische Jugendliche im Längsschnitt Ihrer Entwicklung. Dabei wird ein Fokus auf die Faktoren Genetik, Hirnstruktur, Hirnfunktion, Neurokognition, Umweltfaktoren und Psychopathologie gelegt. Die Daten der 1651 Probanden wurden an insgesamt acht Studienzentren erhoben.

Die zweite Stichprobe IntegraMooDS umfasst 742 Probanden, die im Rahmen der multizentrischen Studien MooDS und IntegraMent untersucht wurden. Die erstgradigen Angehörigen aus Studie 1 auch Teil dieser Analyse. Diese Imaging-Genetics Querschnittsstudien umfassen Patienten mit Schizophrenie (pat-SCZ), Bipolarer Störung (pat-BPD), Depression (pat-MDD), sowie rel-SCZ, rel-BPD, rel-MDD und Kontrollprobanden. Alle Teilnehmer wurden an den Standorten Bonn, Mannheim und Berlin rekrutiert. SKID-I Interviews³⁶ wurden genutzt um das Vorliegen von psychiatrischen Diagnosen bei den Angehörigengruppen (rel-MDD, rel-BPD, rel-SCZ) und den Kontrollen auszuschließen, sowie die Diagnosen der Patientengruppen (pat-MDD, pat-BPD, pat-SCZ) zu sichern. Alle Teilnehmer waren deutsch und gaben an, dass Eltern und Großeltern europäische Wurzeln hatten. Die Ethikkommissionen der Universitäten Bonn, Heidelberg und Berlin haben der Durchführung der Studie zugestimmt (Stichprobendetails für beide Studien in Lett, Vogel et al.⁴⁰).

4.2.2. G-Faktor: Der g-Faktor wurde berechnet, indem der erste Faktor der Hauptkomponentenanalyse aller zur Verfügung stehenden neuropsychologischen Tests extrahiert wurde. Diese Methodik ist detailliert in früheren Arbeiten beschrieben²². Der g-Faktor wurde separat in IMAGEN und IntegraMooDS extrahiert, da unterschiedliche Tests verwendet wurden (siehe Publikation Lett, Vogel et al.⁴⁰ für Details). Im Allgemeinen wurde beschrieben, dass der g-Faktor weitgehend stabil bleibt, auch wenn er von einer Vielzahl unterschiedlicher Tests berechnet wird³⁴. Beispielsweise korrelieren g-Faktoren, die von unterschiedlichen kognitiven

Domänen extrahiert wurden sehr hoch miteinander ($r > 0.98$)⁴². Im Allgemeinen erklärt der g-Faktor ungefähr 40-45 % der Varianz in mehreren kognitiven Funktionsbereichen⁴³.

4.2.3. Genetik: Die Gütekriterien des *Psychiatric Genomics Consortium* (PGC; <https://www.med.unc.edu/pgc/>; abgerufen am 10.07.2020) wurden bei der Qualitätssicherung, Imputation und Analyse der genetischen Daten zugrunde gelegt. Polygene (Risiko-)scores werden im Allgemeinen verwendet, um die Effekte einzelner SNPs zu summieren, auch wenn diese SNPs einzeln nicht genomweite Signifikanz erreichen ($P < 0,5 \times 10^{-8}$)⁴⁴. Für die Erstellung der Scores wurden die Daten, der bis dahin größten GWAS zur allgemeinen Intelligenz ($N=269.867$)²² verwendet. Für die Erstellung der Scores werden die einzelnen Risikoallele jedes unabhängigen SNPs erst nach ihrer Effektstärke gewichtet und anschließend summiert. Den Scores wurden zehn verschiedene Schwellenwerte (P_T) zugrunde gelegt²² und in der Analyse getestet: $PS_1 (P_T < 5 \times 10^{-8})$, $PS_2 (P_T < 1 \times 10^{-6})$, $PS_3 (P_T < 1 \times 10^{-4})$, $PS_4 (P_T < 0,001)$, $PS_5 (P_T < 0,01)$, $PS_6 (P_T < 0,05)$, $PS_7 (P_T < 0,1)$, $PS_8 (P_T < 0,2)$, $PS_9 (P_T < 0,5)$ und $PS_{10} (P_T \leq 1,0)$ ^d. Somit erhält jede Person zehn Scores. Jeder Score enthält eine unterschiedliche Anzahl an SNPs und drückt die summierte genetische Belastung an einem bestimmten Schwellenwert aus. Mit steigender Signifikanz sinkt die Anzahl der SNPs, die für die Scores summiert werden. Somit ist PS_1 der konservativste Score, also die Summe der Effekte der SNPs, die jeweils einzeln genomweit signifikant mit allgemeiner Intelligenz assoziiert sind. PS_{10} ist der liberalste Score, da hierfür alle verfügbaren SNPs summiert werden.

4.2.4. Neuroimaging: In IMAGEN wurden alle T1-gewichteten Scans von 3-Tesla Scannern unterschiedlicher Hersteller erhoben (Siemens, München, Deutschland; Philips, Best, Niederlande; General Electrics, Chalfont St Giles, Großbritannien; Bruker, Ettlingen, Deutschland). Siehe Schumann et al.⁴¹ für ein detailliertes Messprotokoll. In IntegraMooDS wurden alle T1-gewichteten Scans an drei 3-Tesla Scannern der Firma Siemens (Erlangen, Deutschland) erhoben, siehe Lett, Vogel et al.⁴⁰ für Details. Für die kortikale Rekonstruktion wurde Freesurfer verwendet. Die technischen Details dieser Analysen sind in früheren Publikationen beschrieben (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>; abgerufen am 10.07.2020). Zusammengefasst beinhalten diese Verarbeitungsschritte das Bewegungskorrektur, das Mitteln mehrerer Scans, Entfernen von nicht-Gehirn Gewebe (z.B. Schädel), Talairach Transformation,

^d Die Berechnung von mehreren Schwellenwerten ist üblich in Imaging-Genetics-Studien. Während der konservativste Schwellenwert ausschließlich die SNPs in die Score einbezieht, die eigenständig genomweite Signifikanz erreichen, enthält der liberalste Schwellenwert alle unabhängigen SNPs, ungeachtet von deren Signifikanz. Jeder Schwellenwert stellt demnach einen anderen Kompromiss zwischen der Stärke des Signals (Signifikanz der einzelnen SNPs) und einer weitflächigeren Repräsentation des Genoms (größere Anzahl an SNPs) in der polygenen Score dar.

Segmentierung der kortikalen grauen Substanz und deren Grenze mit der weißen Substanz, Korrektur der räumlichen Struktur und Oberflächenverformung. Für unsere Analysen wurde eine Maske für alle Probanden erstellt, welche mit *TFCE_mediation* weiterverarbeitet wurden. Je eine Maske wurde separat für IMAGEN und IntegraMooDS, für jeweils kortikale Dicke und kortikale Oberfläche erstellt.

4.2.5. Statistische Analyse: In IMAGEN wurden die Kovariaten Geschlecht, Alter, Studienzentrum und Herkunft verwendet. In IntegraMooDS wurden die gleichen Kovariaten und zusätzlich die Subgruppen (Kontrollen, Angehörige oder Patienten) verwendet. Für die Untersuchung der Haupteffekte wurde entweder eine lineare Regression (Zusammenhang zwischen polygenen Scores und g-Faktor) in SPSS 20.0 (IBM, Armonk) berechnet oder eine multiple lineare Haupteffekte wurde entweder eine lineare Regression (Zusammenhang zwischen polygenen Scores und g-Faktor) in SPSS 20.0 (IBM, Armonk) berechnet oder eine multiple lineare Regression (Zusammenhang zwischen polygenen Scores und Kortikaler Dicke oder Oberfläche; Zusammenhang zwischen g-Faktor und kortikaler Dicke oder Oberfläche) mit dem Programm *TFCE_mediation* verwendet. Neben der Untersuchung der Haupteffekte wurde die Mediationsfunktion in *TFCE_mediation* verwendet um zu bestimmen, ob der Zusammenhang zwischen polygenen Scores und g-Faktor unabhängig von Unterschieden in kortikaler Dicke oder Oberfläche zu erklären ist, oder ob die kortikalen Strukturen diesen Zusammenhang mediiieren. An jedem Voxel oder Vertex wurde der indirekte Effekt von polygenen Scores auf den g-Faktor mit der Sobel Z-Statistik ermittelt⁴⁵. Für eine detaillierte Beschreibung siehe frühere Publikationen³⁷. Alle Analysen, die polygene Scores beinhalten wurden Bonferroni-korrigiert für 10 multiple Vergleiche ($P < 0,005$).

5. ERGEBNISSE

5.1. Studie 1: Der Einfluss von MIR137 auf die fraktionelle Anisotropie der weißen Substanz und die kortikale Oberfläche bei Angehörigen von Menschen mit Psychosen³⁰.

Tabelle 1 Stichprobenbeschreibung MooDS

Abkürzungen: df, degrees of freedom (Freiheitsgrade); DTI, diffusion tensor imaging; SCL-90-R, Symptom Checkliste 90 (überarbeitet); GSI, grundsätzliche psychische Belastung; MWT-B, Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest, Version B; SD, Standardabweichung; T= Risikoallel; ZI, Zentralinstitut für seelische Gesundheit.

	Kontrollen (n=285)	Familiäres Risiko (n=141)	df	t / χ^2	p
Demographie					
Alter Mittelwert \pm SD, df, t, p	33.60 \pm 9.80	32.77 \pm 12.35	424	0.75	0.45
Bildungsjahre Mittelwert \pm SD, df, t, p	15.38 \pm 2.54	15.59 \pm 2.68	423	0.78	0.44

	Kontrollen (n=285)	Familiäres Risiko (n=141)	Df	t / χ^2	p
Geschlecht N(%), df, χ^2 , p			1	1.68	0.20
Männlich	130 (46)	55 (39)			
Weiblich	155 (54)	86 (61)			
Studienzentrum N(%), df, χ^2 , p			2	1.21	0.55
Charité Berlin	81 (28)	46 (33)			
ZI Mannheim	80 (28)	41 (29)			
Universität Bonn	124 (44)	54 (38)			
DTI Daten verfügbar N(%)	228 (80)	129 (92)	-	-	-
Psychologische Tests					
MWT-B Mittelwert \pm SD, df, t	30.95 \pm 2.98	31.01 \pm 3.61	415	0.17	0.87
SCL-90-R (GSI) Mittelwert \pm SD, df, t	0.18 \pm 0.17	0.24 \pm 0.29	424	2.93	0.01
Genetik			1	0.94	0.33
rs1625579 TT Träger N(%)	168 (59)	90 (64)			
rs1625579 GG/GT Träger N(%)	117 (41)	51 (36)			

5.1.1. Fraktionelle Anisotropie: Es lag kein signifikanter Haupteffekt von Gruppe oder Genotyp auf die FA vor, nachdem die Kovariaten Geschlecht, Alter und Studienzentrum mit in das Modell aufgenommen wurden ($P_{\text{FWE-korrigiert}} > 0.05$). Indessen lag eine signifikante Interaktion aus Genotyp*Gruppe auf die FA vor ($P_{\text{FWE-korrigiert}} < 0.05$; Abbildung 1A). Der signifikante Interaktionsterm wurde weiter aufgeschlüsselt, indem der Effekt von Genotyp separat in jeder Gruppe untersucht wurde. Es gab keinen signifikanten Effekt von Genotyp auf die FA in den Kontrollprobanden. Innerhalb der Angehörigen hatte die für das Risikoallel homozygote Gruppe signifikant weniger FA im Vergleich zu G-Allel-Trägern ($P_{\text{FWE-korrigiert}} < 0,05$; Abbildung 1B). Es gab eine schwache, signifikante Korrelation zwischen der allgemeinen psychischen Belastung (SCL-90-R) und der durchschnittlichen FA ($T_{344} = -2,06$; $P = 0,039$).

5.1.2. Kortikale Dicke und kortikale Oberfläche: Es lag eine signifikante Interaktion aus Genotyp*Gruppe auf die kortikale Oberfläche vor ($P_{\text{FWE-korrigiert}} > 0,05$; Abbildung 1C). Der signifikante Interaktionsterm wurde weiter aufgeschlüsselt, indem der Effekt des Genotyps separat in jeder Gruppe untersucht wurde. Innerhalb der Kontrollprobanden hatte die für das Risikoallel homozygote Gruppe signifikant höhere kortikale Oberfläche im Vergleich zu G-Allel Trägern ($P_{\text{FWE-korrigiert}} < 0,05$; Abbildung 1D). Zusätzlich war der *MIR137* Risikogenotyp mit niedrigerer kortikaler Oberfläche bei Angehörigen assoziiert ($P_{\text{FWE-korrigiert}} < 0,05$; Abbildung 1D). Keine der Analysen zeigte einen signifikanten Effekt zwischen Genotyp, Gruppe oder deren Interaktion auf die kortikale Dicke ($P_{\text{FWE-korrigiert}} > 0,05$). Zusätzlich gab es auch keine signifikante Korrelation zwischen der allgemeinen psychischen Belastung (SCL-90-R) und durchschnittlicher kortikaler Dicke oder Oberfläche ($P_{\text{korrigiert}} > 0,05$).

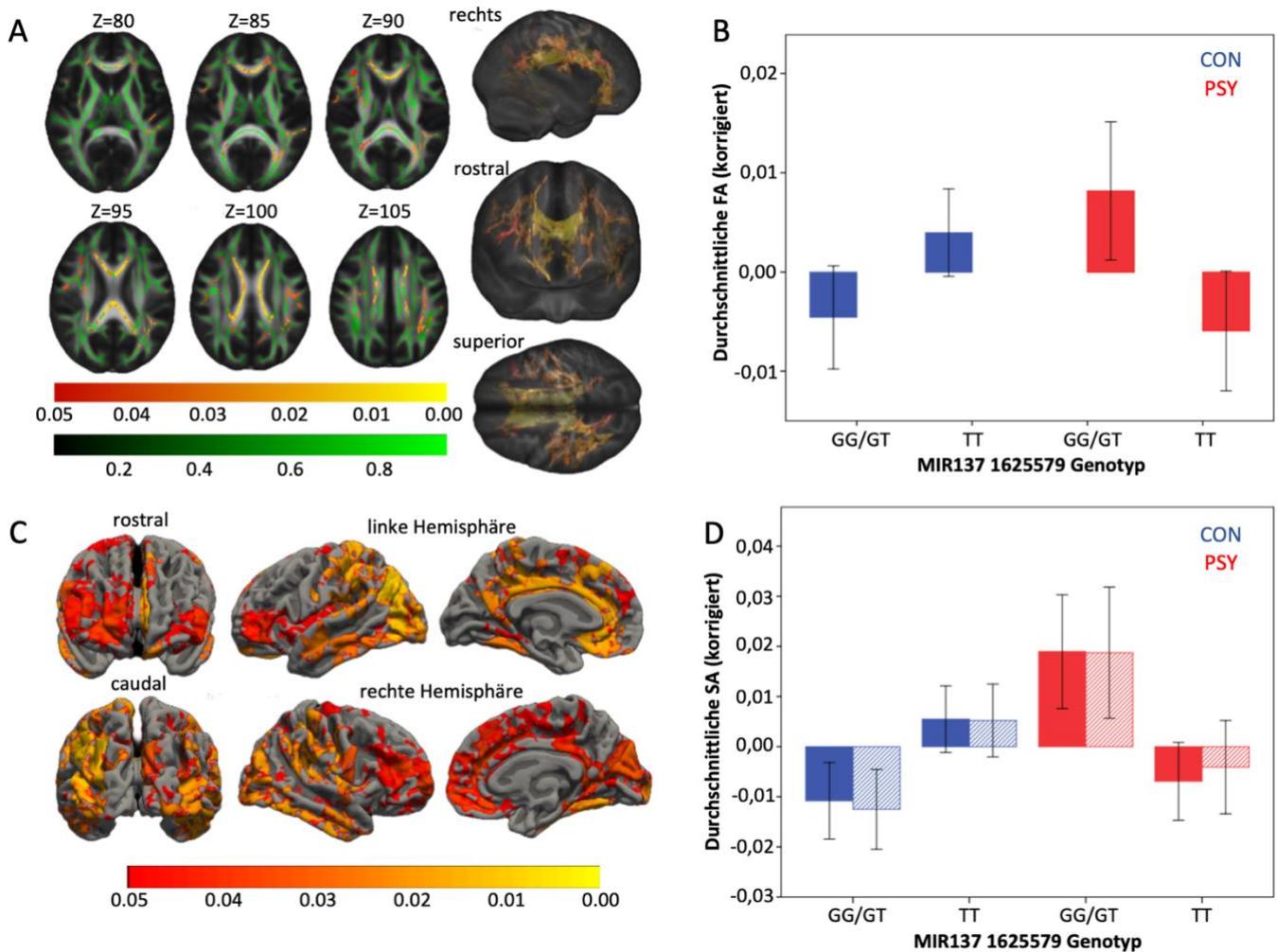


Abbildung 2 Zusammenfassung der Ergebnisse von Studie 1

(A) *MIR137* rs1625579 Risikogenotyp ist unterschiedlich assoziiert mit der FA der weißen Substanz (Genotyp*Gruppe Interaktionseffekt; 14.870 Voxel, niedrigster $P_{\text{FWE-korrigiert}} = 0,005$). Regionen markiert im Spektrum von rot bis gelb entsprechen $P_{\text{FWE-korrigiert}} = 0,05$ bis $P_{\text{FWE-korrigiert}} < 0,01$. Regionen, die grün unterlegt sind entsprechen den mittleren FA-Werten aller Probanden und liegen auf einem Spektrum zwischen 0 und 1. (B) Während kein signifikanter Effekt von Genotyp bei Kontrollprobanden vorliegt (blau; $P_{\text{FWE-korrigiert}} > 0,05$), zeigen TT-Homozygoten bei Angehörigen (rot) signifikant weniger FA verglichen mit G-Allel Trägern ($P_{\text{FWE-korrigiert}} < 0,05$). Fehlerbalken entsprechen einem 95 % Konfidenzintervall. (C) Der *MIR137* rs1625579 Risikogenotyp ist unterschiedlich assoziiert mit kortikaler Oberfläche (Genotyp*Gruppe Interaktionseffekt; niedrigster $P_{\text{FWE-korrigiert}} = 0,004$). Regionen markiert im Spektrum von rot bis gelb entsprechen $P_{\text{FWE-korrigiert}} = 0,05$ bis $P_{\text{FWE-korrigiert}} < 0,01$. (D) Während TT-Homozygoten bei Angehörigen (rot) signifikant weniger Oberfläche haben verglichen mit G-Allel Trägern ($P_{\text{FWE-korrigiert}} < 0,05$), ist dieser Effekt umgekehrt bei Kontrollprobanden (blau; $P_{\text{FWE-korrigiert}} < 0,05$). Gestreifte Balken zeigen die mittlere cluster Oberfläche in der rechten Hemisphäre, während voll ausgefüllte Balken Werte der linken Hemisphäre zeigen. Fehlerbalken entsprechen einem 95 % Konfidenzintervall. CON, Kontrollprobanden; FA, Fraktionelle Anisotropie der weißen Substanz; Mean, gemittelt; SA, kortikale Oberfläche; PSY, Menschen mit familiärem Risiko für Psychosen. Diese Abbildung wurde modifiziert aus Vogel et al. ³⁰.

5.2. Studie 2: Kortikale Strukturen medieren den Zusammenhang zwischen polygenen Scores für Intelligenz und allgemeiner Intelligenz⁴⁰.

5.2.1. Allgemeiner Ergebnisteil: Aufgrund der zahlreichen Analysen, die in diesem Paper durchgeführt wurden, wurden für diese Publikation insgesamt elf Tabellen und 26 Abbildungen angefertigt. Daher findet sich hier nur eine Zusammenfassung der Ergebnisse. Für detaillierte

Ergebnisse, ausführliche Tabellen und informative Abbildungen können die folgenden Quellen hinzugezogen werden: Publikation Lett, Vogel et al.⁴⁰ (Abbildung 1-3, Tabelle 1), Begleitmaterial zur Publikation (“Supplementary Material”, Abbildungen S1-S8, Tabellen S1-S10) und die eigens erstellte Website für online vertex-weise Ergebnisse (<https://github.com/bobvogel/g-factor-mediation>; abgerufen am 10.07.2020).

5.2.2. G-Faktor: In IMAGEN erklärt der g-Faktor 41,1 % der Varianz in allen neuropsychologischen Tests und in IntegraMooDS 41,7 %. Die Faktorladungen der einzelnen Tests auf den g-Faktor waren vergleichbar in den zwei Stichproben. In IMAGEN lagen die Faktorladungen zwischen 0,53 und 0,62, während diese in IntegraMooDS zwischen 0,47 und 0,77 lagen. Die Gruppen in IntegraMooDS unterschieden sich im g-Faktor ($F_{6,726} = 9,34$; $P = 1,8 \times 10^{-9}$). In rel-SCZ, pat-BPD und pat-SCZ wurde verglichen mit Kontrollen ein niedrigerer g-Faktor gefunden (alle $P < 0,05$).

5.2.3. Polygene Scores: PS₁ - PS₁₀ korrelierten hoch untereinander (IMAGEN: $r = 0,23 - 0,99$, niedrigster $P < 1,2 \times 10^{-02}$; IntegraMooDS: $r = 0,30 - 0,99$, niedrigster $P < 8,5 \times 10^{-17}$). PS₁ - PS₁₀ unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Gruppen in IntegraMooDS ($F_{6,727} = 0,33 - 1,86$, $P > 0,05$).

5.2.4. Zusammenhang zwischen polygenen Scores und allgemeiner Intelligenz: Alle polygenen Scores waren statistisch signifikant mit dem g-Faktor assoziiert (IMAGEN: $F_{1,1640} = 12,23 - 94,30$; IntegraMooDS: $F_{1,725} = 9,99 - 20,98$; alle $P_{\text{koriert}} < 0,05$). Ausnahme war PS₁, der nur unkorrigiert mit dem g-Faktor in IntegraMooDS assoziiert war ($F_{1,725} = 5,09$; $P < 0,05$). Die jeweils höchste Varianzaufklärung war in IMAGEN zwischen PS₆ - PS₈ (5,1 %) und in IntegraMooDS bei PS₅ (3,0 %) vorhanden.

5.2.5. Zusammenhang zwischen g-Faktor und Hirnstruktur: In beiden Stichproben, IMAGEN und IntegraMooDS, wurde ein globaler Effekt vom g-Faktor auf die kortikale Dicke und die kortikale Oberfläche beobachtet. Dieser Effekt beschreibt einen positiven Zusammenhang zwischen dem g-Faktor und der kortikalen Dicke sowie der Oberfläche ($P_{\text{FWE-koriert}} < 0,05$).

5.2.6. Zusammenhang zwischen polygenen Scores und Hirnstruktur: *Kortikale Dicke:* In IMAGEN zeigte sich, dass PS₃-PS₈ ($P_T < 1,0 \times 10^{-4}$ bis $P_T < 0,2$) positiv mit größerer kortikalen Dicke assoziiert ($P_{\text{FWE-koriert}} < 0,005$) waren. In IntegraMooDS, waren PS₂, PS₄ und PS₅ mit größerer kortikalen Dicke in ähnlichen Hirnregionen assoziiert ($P_{\text{FWE-koriert}} < 0,005$). *Kortikale Oberfläche:* In IMAGEN waren PS₃ - PS₅ positiv mit der kortikalen Oberfläche assoziiert ($P_{\text{FWE-koriert}} < 0,005$).

korrigiert $< 0,005$). In IntegraMooDS hingen höhere PS₂, PS₄, PS₅ und PS₈ zusammen mit größerer kortikaler Oberfläche in ähnlichen Hirnregionen ($P_{\text{FWE-korrigiert}} < 0,005$).

5.2.7. Cortex-weise Mediation: Kortikale Dicke: In IMAGEN medierte die kortikale Dicke den Zusammenhang zwischen PS₃-PS₈ und dem g-Faktor ($P_{\text{FWE-korrigiert}} < 0,005$; Abbildung 2A für PS₄). In IntegraMooDS medierte die kortikale Dicke den Zusammenhang zwischen PS₂-PS₅ und dem g-Faktor in ähnlichen Hirnregionen ($P_{\text{FWE-korrigiert}} < 0,005$; Abbildung 2C für PS₄). **Kortikale Oberfläche:** In IMAGEN medierte die kortikale Oberfläche den Zusammenhang zwischen PS₄-PS₈ und dem g-Faktor ($P_{\text{FWE-korrigiert}} < 0,005$; Abbildung 2B für PS₄). In IntegraMooDS medierte die kortikale Oberfläche den Zusammenhang zwischen PS₂-PS₅ und PS₆-PS₁₀ und dem g-Faktor in ähnlichen Hirnregionen wie IMAGEN ($P_{\text{FWE-korrigiert}} < 0,05$; Abbildung 2D für PS₄).

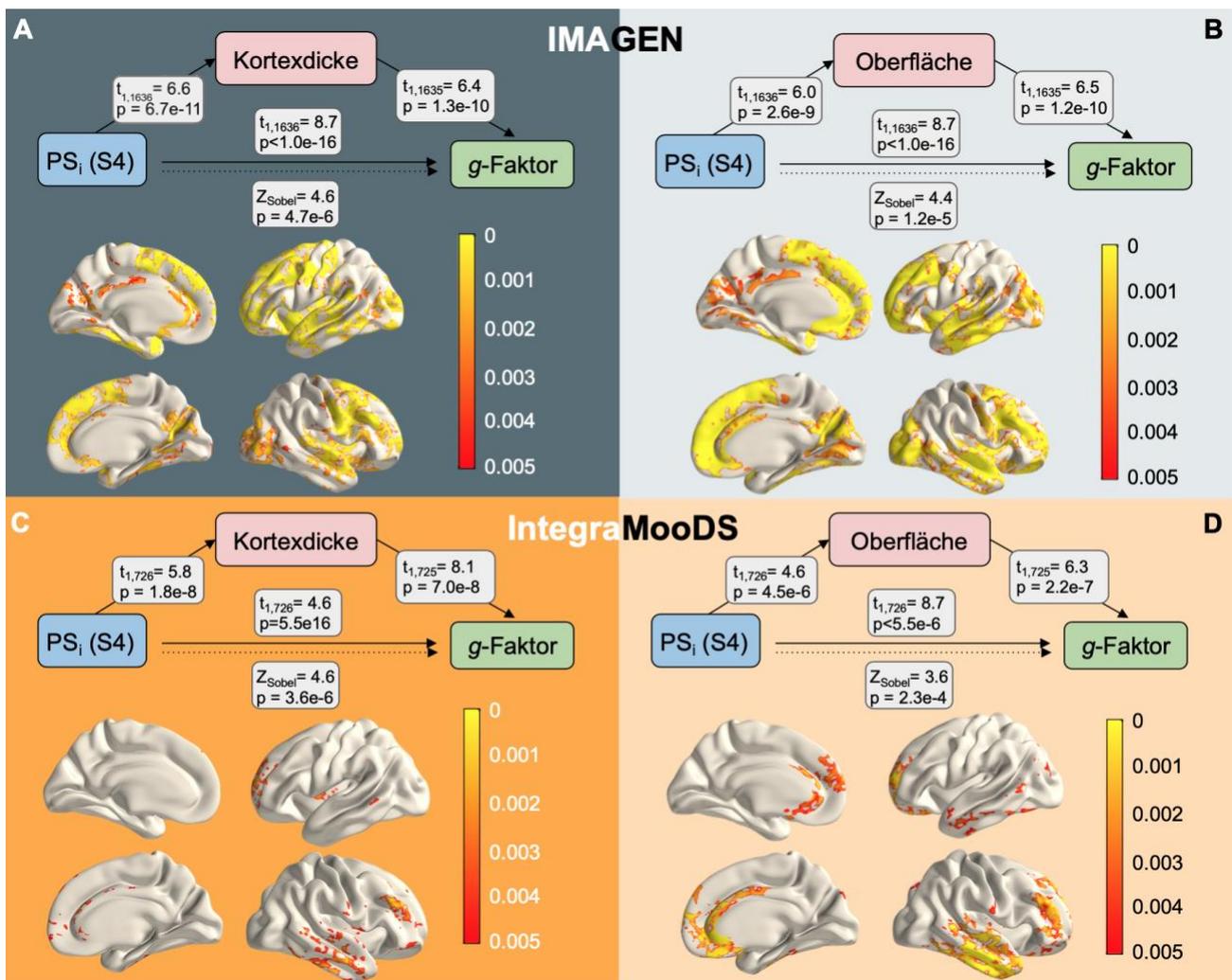


Abbildung 3* Mediationsanalyse für kortikale Strukturen

Kortikale Dicke und kortikale Oberfläche medieren den Zusammenhang zwischen PS₄ und dem g-Faktor in IMAGEN (grau, oben; N = 1651) und IntegraMooDS (orange, unten, N = 742). Signifikante Regionen sind von Rot bis Gelb markiert und entsprechen $P_{\text{FWE-korrigiert}} = 0,005$ bis $P_{\text{FWE-korrigiert}} < 0,000$. (A) Statistiken des Mediationsmodells für den signifikantesten Cluster der Zusammenhänge zwischen PS₄, kortikaler Dicke und dem g-Faktor in IMAGEN. Einheitliche Pfeile zeigen direkte Effekte an, während der gepunktete Pfeil den indirekten Effekt von PS₄ auf den g-Faktor darstellt. (B) Statistiken des Mediationsmodells für den signifikantesten Cluster der Zusammenhänge zwischen

PS₄, kortikaler Oberfläche und dem g-Faktor in *IMAGEN*. (C) Statistiken des Mediationsmodells für den signifikantesten Cluster der Zusammenhänge zwischen PS₄, kortikaler Dicke und dem g-Faktor in *IntegraMooDS*. (D) Statistiken des Mediationsmodells für den signifikantesten Cluster der Zusammenhänge zwischen PS₄, kortikaler Oberfläche und dem g-Faktor in *IntegraMooDS*. *Modifiziert aus Lett, Vogel und Kollegen⁴⁰.

6. DISKUSSION

Um ein umfassendes Verständnis von der Entstehung von Psychosen zu entwickeln, ist es unabdingbar die durch GWAS identifizierte genetischen Varianten in ein biologisch plausibles Störungsmodell einzubinden, indem deren Einfluss auf das Gehirn untersucht wird. Betrachtet man Gene in ihrer Isolation erklären diese keine Krankheiten. Krankheiten wie Psychosen sind in letzter Konsequenz das Produkt unserer Hirnstruktur und -funktion, die in hohem Maße durch Genetik beeinflusst werden⁴⁶. Mit dem Ziel wichtige biologische Mechanismen zu verdeutlichen, die bei der Entstehung von Psychosen beteiligt sind, wurde in dieser Dissertation der Einfluss von dem Risiko-SNP für Schizophrenie rs1625579 im *MIR137* Gen und einer polygenen Intelligenzscore auf Hirnstruktur in klinischen und nicht-klinischen Imaging-Genetics-Stichproben untersucht. Diese Arbeit soll letztlich dazu beitragen, dass Biomarker für Psychosen identifiziert werden, welche die Prädiktion von Psychosen verbessern können. Das Potential die Risikoprädiktion durch Neuroimaging zu verbessern zeigt sich in vielen Studien zu diesem Thema⁴⁷. Hierzu trägt Studie 1 bei, da gezeigt wurde, dass ein genetischer Risikomarker für Schizophrenie einen ähnlichen Einfluss auf Hirnstruktur bei Angehörigen hat wie zuvor in Patienten beobachtet. Dies erhöht die Stichhaltigkeit der zuvor beschriebenen Ergebnisse, die nicht frei von dem Einfluss möglicher Störfaktoren sind. Studie 2 verfolgt ein vergleichbares Ziel mit inhaltlichen und methodischen Erweiterungen, indem ein Fokus daraufgelegt wird, wie sich die genetische Architektur von kognitiver Leistungsfähigkeit im Gehirn bei Menschen mit und ohne Psychoseerfahrung manifestiert. Kognitive Leistungsfähigkeit ist nicht nur klinisch ein Kernmerkmal von Schizophrenie, sondern es besteht auch eine hohe genetische Korrelation zwischen diesen beiden Merkmalen²². Daher ist auch *MIR137*, sowie viele andere Gene, die *MIR137* reguliert unter denen, die kognitive Leistungsfähigkeit beeinflussen²². Zusätzlich gibt es eine Vielzahl von Studien, welche den Zusammenhang zwischen *MIR137* und kognitiver Leistungsfähigkeit beschreiben^{32,33,48}.

6.1. *MIR137* als wichtiger Modulator von Hirnstruktur bei Psychosen

Innerhalb der Angehörigen hatte die für das Risikoallel homozygote Gruppe weniger FA der weißen Substanz im Vergleich zu G-Allel-Trägern. Zusätzlich war der *MIR137* Risikogenotyp assoziiert mit kleinerer kortikaler Oberfläche bei Angehörigen, während der gegenläufige Effekt in den Kontrollprobanden beobachtet wurde. Wie erwartet war der *MIR137* Risikogenotyp nicht

assoziiert mit FA bei Kontrollprobanden. Der *MIR137* Genotyp war in keiner der Gruppen mit kortikaler Dicke assoziiert. Diese Gen-Hirnstruktur Assoziationen sind vergleichbar mit Ergebnissen aus Patientenstudien und wurden in Abwesenheit von Störfaktoren wie antipsychotischer Medikation beobachtet.

Frühere Studien zeigten, dass der *MIR137* rs1625579 Risikogenotyp bei Patienten mit Schizophrenie mit Veränderungen in der Hirnstruktur einhergeht²⁶, während solche Gen-Hirnstruktur Assoziationen bei gesunden Kontrollen nicht beschrieben sind³⁰. Diese Interaktionen von Genotyp und Gruppenzugehörigkeit legen nahe, dass *MIR137* einen spezifischen Effekt auf die Hirnstruktur bei Schizophrenie hat. In dieser Studie wurde eine übereinstimmende Interaktion von Genotyp und Gruppenzugehörigkeit für die FA der weißen Substanz beobachtet. Ein spezifischer Effekt zeigte sich bei Angehörigen, aber nicht bei gesunden Kontrollen. Eine vergleichbare Interaktion wurde in Bezug auf die kortikale Oberfläche beobachtet, bei der der *MIR137* Risikogenotyp mit kleinerer kortikaler Oberfläche bei Angehörigen und größerer Oberfläche in gesunden Kontrollen assoziiert war. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit früheren Studien in Patientenpopulationen. Sie legen nahe, dass die beobachteten Effekte von *MIR137* auf die Hirnstruktur bei Menschen mit Psychoseerfahrung wahrscheinlich unbeeinflusst durch Störfaktoren wie antipsychotischer Medikation existieren. Ein möglicher Mechanismus, der diese Spezifität erklären kann ist, dass *MIR137* viele andere Gene reguliert, die einzeln auch mit Schizophrenie zusammenhängen¹⁸ und eine wichtige Rolle bei der neuronalen Entwicklung, einschließlich Neurogenese und Synapsenentwicklung spielen⁴⁹. *MIR137* könnte als ein wichtiger Knotenpunkt fungieren, der ein Netzwerk aus anderen Schizophrenie-assoziierten Genen reguliert und die Entwicklung der Hirnstruktur beeinflusst²⁰.

Die Ergebnisse unterstreichen somit die Wichtigkeit von *MIR137* als Modulator von Hirnstruktur bei Psychosen und legen nahe, dass *MIR137* auch ein Risikofaktor in einer subklinischen Stichprobe sein könnte, welche ähnliche hirnstrukturelle Veränderungen aufzeigt wie Patienten mit Schizophrenie. *MIR137* hat das Potenzial die Risikoeinschätzung von Psychosen zu verbessern. Folgestudien sollten diesen genetischen Marker, als auch die identifizierten Hirnregionen auf ihre prädiktive Kraft in Längsschnittstudien untersuchen.

6.2. Psychose-assoziierte Gene beeinflussen kognitive Leistungsfähigkeit via Hirnstruktur

Die Gene, die kognitive Leistungsfähigkeit beeinflussen, zeigen eine negative Korrelation mit Psychosen, einschließlich Schizophrenie, bipolarer Störung und Depression²². In Studie 2 wurde erstmalig der kumulative Einfluss dieser Gene auf allgemeine Intelligenz und die intermediäre Rolle von kortikaler Dicke und Oberfläche in zwei unabhängigen Stichproben untersucht. Ein Weg

die intermediäre Rolle von kortikaler Dicke oder Oberfläche im Zusammenhang zwischen Genen und g-Faktor zu untersuchen, ist das zugrunde legen eines Mediationsmodells. Bedingung für das Untersuchen eines Mediationsmodells ist, dass alle Faktoren des Modells signifikant miteinander zusammenhängen⁵⁰. Daher wurden zunächst die folgenden Korrelationsanalysen durchgeführt. Erstens wurde wie erwartet gezeigt, dass polygene Scores in beiden Stichproben mit dem g-Faktor assoziiert sind. Die stärksten Zusammenhänge wurden zwischen PS₄ ($P_T < 0,001$) und PS₈ ($P_T < 0,2$) beobachtet. Diese Ergebnisse sind konsistent mit früheren Studien²² und zeigen den Nutzen von polygenen Scores in unabhängigen Stichproben. Zweitens zeigte sich ein weit verbreiteter Effekt von g-Faktor auf kortikale Dicke und Oberfläche in beiden Stichproben. Diese Ergebnisse sind konsistent mit metanalytischen Daten, die eine starke Assoziation zwischen kognitiver Leistungsfähigkeit und Hirnvolumen zeigen⁵¹, sowie Assoziationsstudien von allgemeiner Intelligenz und kortikaler Dicke⁵², sowie Intelligenz und kortikaler Oberfläche. Drittens wurde zum ersten Mal der Zusammenhang zwischen polygenen Scores und kortikaler Dicke sowie Oberfläche untersucht. Dieser Zusammenhang war vorrangig in den präfrontalen, medial temporalen, anterior cingulären, parietalen und insulären Cortexen zu beobachten. Dieser Effekt war robust in beiden Stichproben vorhanden, nachdem eine Bonferroni-Korrektur für 10 polygene Scores und eine weitere FWE-Korrektur über alle Vertices durchgeführt wurde.

Da alle drei Faktoren (Genetik, Hirnstruktur und g-Faktor) miteinander zusammenhängen, wurde der mechanistische Zusammenhang in einem Mediationsmodell untersucht (vergleiche Abbildung 1 für allgemeines Modell). Probanden mit höheren polygenen Scores, besonders bei einem Schwellenwert von $P_T < 0,001$ (PS₄), zeigten größere kortikale Dicke und Oberfläche in frontotemporalen, inferior parietalen und anterioren cingulären Regionen, die zu höherem g-Faktor führten. Die Topografie der Mediationseffekte (Abbildung 3) ist konsistent mit den Regionen, die in strukturellen und funktionellen Neuroimaging-Studien mit kognitiver Leistungsfähigkeit in Verbindung gebracht wurden⁵³. Diese Ergebnisse waren bemerkenswert konsistent bei 1651 Jugendlichen und 742 Erwachsenen mit und ohne psychiatrische Diagnosen. Diese Ergebnisse legen nahe, dass die beteiligten kortikalen Regionen eine wesentliche Rolle bei Unterschieden in der kognitiven Leistungsfähigkeit bei Menschen mit und ohne Psychoseerfahrung spielen.

Die Ergebnisse zeigen somit einen biologisch plausiblen Pfad von Genen zu kognitiver Leistungsfähigkeit mediiert durch Variabilität in Hirnstruktur. Kortikale Struktur könnte demnach ein möglicher Biomarker für neurokognitive Dysfunktion sein. Es ist möglich, dass dieser potenzielle Biomarker die Risikoeinschätzung von Psychosen verbessert, indem Individuen mit erhöhtem Risiko zuverlässiger bereits vor dem Ausbruch der Erkrankung identifiziert werden

könnten. Frühere Studien zeigten bereits die Nützlichkeit von genetischen als auch Neuroimaging-Daten in der Früherkennung von Psychosen⁵⁴. Zukünftige Studien sollten die Variabilität in den kortikalen Regionen aus der vorliegenden Mediationsanalyse in Kombination mit genetischen und neuropsychologischen Daten verwenden, um in longitudinalen Studien ihre Vorhersagekraft in Bezug auf Psychosen zu untersuchen.

6.3. Limitierungen

Beide Studien haben Limitierungen, welche bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden sollten. In Studie 1 wurde der Einfluss eines einzelnen SNPs (*MIR137* rs1625579) auf die Hirnstruktur untersucht. Es ist unwahrscheinlich, dass ein einzelner SNP allein die Komplexität der beobachteten Ergebnisse erklärt. Obwohl *MIR137* rs1625579 viele andere Schizophrenie-assoziierte Gene reguliert, sollten Folgestudien die gesamte genetische Varianz in *MIR137*, zum Beispiel durch einen polygenen Score, auf ihren Zusammenhang mit Hirnstruktur untersuchen. Obwohl die Ergebnisse der beiden Studien statistisch sehr signifikant sind, sind die Effektstärken gering (<1 %). Dies ist typisch für Imaging-Genetics-Studien, wo im Allgemeinen beobachtet wird, dass bei gut replizierten Ergebnissen die genetische Variation <1 % der Varianz in hirnstrukturellen Phänotypen erklärt. Daher sollten die Ergebnisse aus beiden Studien nicht als kausaler Mechanismus betrachtet werden, sondern vielmehr als Einblick in einen mutmaßlichen, biologisch plausiblen Zusammenhang in dem genetische Varianz Hirnstruktur und Verhalten beeinflusst. Folgestudien aus den Disziplinen der Molekulargenetik, der Neurobiologie, des Neuroimaging und der Psychiatrie sind notwendig, um den komplexen Zusammenhang zwischen Genen, Gehirn und Verhalten zu begreifen. Zuletzt untersuchen beide Studien den Einfluss von genetischer Varianz auf Hirnstruktur im Querschnitt. Um Risikofaktoren direkt zu identifizieren, müssen Folgestudien die prädiktive Kraft dieser Faktoren in Längsschnittstudien untersuchen.

6.4. Fazit

Die Ergebnisse der vorliegenden Dissertation verdeutlichen die Wichtigkeit von *MIR137* als Modulator von Hirnstruktur bei Psychosen und zeigen einen biologisch plausiblen Pfad wie genetische Variabilität die allgemeine kognitive Leistungsfähigkeit via Hirnstruktur beeinflusst. Vorausgesetzt, dass Folgestudien diese Ergebnisse als Prädiktoren für das Auftreten von Psychosen in Längsschnittstudien validieren, können diese Ergebnisse dazu beitragen eine personalisierte Risikoeinschätzung für Psychosen vorzunehmen, um Erkrankungen vor ihrem Ausbruch zu erkennen und präventiv zu behandeln.

7. LITERATURVERZEICHNIS

1. Loch, A. A. Schizophrenia, not a psychotic disorder. *Front. Psychiatry* **10**, 328 (2019).
2. Rössler, W., Ajdacic-Gross, V., Haker, H., Rodgers, S., Müller, M. & Hengartner, M. P. Subclinical psychosis syndromes in the general population: results from a large-scale epidemiological survey among residents of the canton of Zurich, Switzerland. *Epidemiol. Psychiatr. Sci.* **24**, 69–77 (2015).
3. Wigman, J. T. W., van Nierop, M., Vollebergh, W. A. M., Lieb, R., Beesdo-Baum, K., -U. Wittchen, H. & van Os, J. Evidence That Psychotic Symptoms Are Prevalent in Disorders of Anxiety and Depression, Impacting on Illness Onset, Risk, and Severity--Implications for Diagnosis and Ultra-High Risk Research. *Schizophrenia Bulletin* **38**, 247–257 (2012).
4. Guloksuz, S., van Nierop, M., Lieb, R., van Winkel, R., Wittchen, H.-U. & van Os, J. Evidence that the presence of psychosis in non-psychotic disorder is environment-dependent and mediated by severity of non-psychotic psychopathology. *Psychol. Med.* **45**, 2389–2401 (2015).
5. Wittchen, H.-U. & Jacobi, F. Size and burden of mental disorders in Europe—a critical review and appraisal of 27 studies. *Eur. Neuropsychopharmacol.* **15**, 357–376 (2005).
6. Charlson, F. J., Ferrari, A. J., Santomauro, D. F., Diminic, S., Stockings, E., Scott, J. G., McGrath, J. J. & Whiteford, H. A. Global Epidemiology and Burden of Schizophrenia: Findings From the Global Burden of Disease Study 2016. *Schizophr. Bull.* **44**, 1195–1203 (2018).
7. Fett, A.-K. J., Viechtbauer, W., Dominguez, M.-G., Penn, D. L., van Os, J. & Krabbendam, L. The relationship between neurocognition and social cognition with functional outcomes in schizophrenia: a meta-analysis. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **35**, 573–588 (2011).
8. Fett, A.-K. J., Velthorst, E., Reichenberg, A., Ruggero, C. J., Callahan, J. L., Fochtmann, L. J., Carlson, G. A., Perlman, G., Bromet, E. J. & Kotov, R. Long-term Changes in Cognitive Functioning in Individuals With Psychotic Disorders: Findings From the Suffolk County Mental Health Project. *JAMA Psychiatry* (2019). doi:10.1001/jamapsychiatry.2019.3993
9. Fusar-Poli, P., Salazar de Pablo, G., Correll, C. U., Meyer-Lindenberg, A., Millan, M. J., Borgwardt, S., Galderisi, S., Bechdorf, A., Pfennig, A., Kessing, L. V., van Amelsvoort, T., Nieman, D. H., Domschke, K., Krebs, M.-O., Koutsouleris, N., McGuire, P., Do, K. Q. & Arango, C. Prevention of Psychosis: Advances in Detection, Prognosis, and Intervention. *JAMA Psychiatry* (2020). doi:10.1001/jamapsychiatry.2019.4779
10. Hankin, B. L. & Abela, J. R. Z. *Development of Psychopathology: A Vulnerability-Stress Perspective*. (SAGE, 2005).
11. Stilo, S. A. & Murray, R. M. Non-Genetic Factors in Schizophrenia. *Curr. Psychiatry Rep.* **21**, 100 (2019).
12. Rijsdijk, F. V., Gottesman, I. I., McGuffin, P. & Cardno, A. G. Heritability estimates for psychotic symptom dimensions in twins with psychotic disorders. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* **156B**, 89–98 (2011).
13. Cardno, A. G., Marshall, E. J., Coid, B., Macdonald, A. M., Ribchester, T. R., Davies, N. J., Venturi, P., Jones, L. A., Lewis, S. W., Sham, P. C., Gottesman, I. I., Farmer, A. E., McGuffin, P., Reveley, A. M. & Murray, R. M. Heritability estimates for psychotic disorders: the Maudsley twin psychosis series. *Arch. Gen. Psychiatry* **56**, 162–168 (1999).
14. Lichtenstein, P., Yip, B. H., Björk, C., Pawitan, Y., Cannon, T. D., Sullivan, P. F. & Hultman, C. M. Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study. *Lancet* **373**, 234–239 (2009).
15. Escudero, I. & Johnstone, M. Genetics of schizophrenia. *Curr. Psychiatry Rep.* **16**, 502 (2014).
16. Calafato, M. S., Thygesen, J. H., Rantlund, S., Zartaloudi, E., Cahn, W., Crespo-Facorro, B., Díez-Revelta, Á., Di Forti, M., Genetic Risk and Outcome of Psychosis (GROUP) consortium, Hall, M.-H., Iyegbe, C., Jablensky, A., Kahn, R., Kalaydjieva, L., Kravariti, E., Lin, K., McDonald, C., McIntosh, A. M., McQuillin, A., Picchioni, M., Rujescu, D., Shaikh, M., Touloupoulou, T., Van Os, J., Vassos, E., Walshe, M., Powell, J., Lewis, C. M., Murray, R. M. & Bramon, E. Use of schizophrenia and bipolar disorder polygenic risk scores to identify psychotic disorders. *Br. J. Psychiatry* **213**, 535–541 (2018).
17. Ripke, S., Sanders, A. R., Kendler, K. S., Levinson, D. F., Sklar, P., Holmans, P. A., Lin, D. Y., Duan, J., Ophoff, R. A., Andreassen, O. A. & Others. Schizophrenia Psychiatric Genome-Wide Association

- Study (GWAS) Consortium Genome-wide association study identifies five new schizophrenia loci. *Nat. Genet.* **43**, 969–976 (2011).
18. Ripke, S., O’Dushlaine, C., Chambert, K., Moran, J. L., Kähler, A. K., Akterin, S., Bergen, S. E., Collins, A. L., Crowley, J. J., Fromer, M., Kim, Y., Lee, S. H., Magnusson, P. K. E., Sanchez, N., Stahl, E. A., Williams, S., Wray, N. R., Xia, K., Bettella, F., Borglum, A. D., Bulik-Sullivan, B. K., Cormican, P., Craddock, N., de Leeuw, C., Durmishi, N., Gill, M., Golimbet, V., Hamshere, M. L., Holmans, P., Hougaard, D. M., Kendler, K. S., Lin, K., Morris, D. W., Mors, O., Mortensen, P. B., Neale, B. M., O’Neill, F. A., Owen, M. J., Milovancevic, M. P., Posthuma, D., Powell, J., Richards, A. L., Riley, B. P., Ruderfer, D., Rujescu, D., Sigurdsson, E., Silagadze, T., Smit, A. B., Stefansson, H., Steinberg, S., Suvisaari, J., Tosato, S., Verhage, M., Walters, J. T., Multicenter Genetic Studies of Schizophrenia Consortium, Levinson, D. F., Gejman, P. V., Kendler, K. S., Laurent, C., Mowry, B. J., O’Donovan, M. C., Owen, M. J., Pulver, A. E., Riley, B. P., Schwab, S. G., Wildenauer, D. B., 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, F. B., Liang, K.-Y., Maier, W., Mallet, J., Nertney, D. A., Nestadt, G., Norton, N., O’Neill, F. A., Papadimitriou, G. N., Ribble, R., Sanders, A. R., Silverman, J. M., Walsh, D., Williams, N. M., Wormley, B., Psychosis Endophenotypes International Consortium, Arranz, M. J., Bakker, S., Bender, S., Bramon, E., Collier, D., Crespo-Facorro, B., Hall, J., Iyegbe, C., Jablensky, A., Kahn, R. S., Kalaydjieva, L., Lawrie, S., Lewis, C. M., Lin, K., Linszen, D. H., Mata, I., McIntosh, A., Murray, R. M., Ophoff, R. A., Powell, J., Rujescu, D., Van Os, J., Walshe, M., Weisbrod, M., Wiersma, D., Wellcome Trust Case Control Consortium 2, Donnelly, P., Barroso, I., Blackwell, J. M., Bramon, E., Brown, M. A., Casas, J. P., Corvin, A. P., Deloukas, P., Duncanson, A., Jankowski, J., Markus, H. S., Mathew, C. G., Palmer, C. N. A., Plomin, R., Rautanen, A., Sawcer, S. J., Trembath, R. C., Viswanathan, A. C., Wood, N. W., Spencer, C. C. A., Band, G., Bellenguez, C., Freeman, C., Hellenthal, G., Giannoulatou, E., Pirinen, M., Pearson, R. D., Strange, A., Su, Z., Vukcevic, D., Donnelly, P., Langford, C., Hunt, S. E., Edkins, S., Gwilliam, R., Blackburn, H., Bumpstead, S. J., Dronov, S., Gillman, M., Gray, E., Hammond, N., Jayakumar, A., McCann, O. T., Liddle, J., Potter, S. C., Ravindrarajah, R., Ricketts, M., Tashakkori-Ghanbaria, A., Waller, M. J., Weston, P., Widaa, S., Whittaker, P., Barroso, I., Deloukas, P., Mathew, C. G., Blackwell, J. M., Brown, M. A., Corvin, A. P., McCarthy, M. I., Spencer, C. C. A., Bramon, E., Corvin, A. P., O’Donovan, M. C., Stefansson, K., Scolnick, E., Purcell, S., McCarroll, S. A., Sklar, P., Hultman, C. M. & Sullivan, P. F. Genome-wide association analysis identifies 13 new risk loci for schizophrenia. *Nat. Genet.* **45**, 1150–1159 (2013).
 19. Ripke, S., Neale, B. M., Corvin, A., Walters, J. T. R., Farh, K.-H., Holmans, P. A. & Lee. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature* **511**, 421 (2014).
 20. Mahmoudi, E. & Cairns, M. J. MiR-137: an important player in neural development and neoplastic transformation. *Mol. Psychiatry* **22**, 44–55 (2017).
 21. Davies, G., Lam, M., Harris, S. E., Trampush, J. W., Luciano, M., Hill, W. D., Hagenaars, S. P., Ritchie, S. J., Marioni, R. E., Fawns-Ritchie, C., Liewald, D. C. M., Okely, J. A., Ahola-Olli, A. V., Barnes, C. L. K., Bertram, L., Bis, J. C., Burdick, K. E., Christoforou, A., DeRosse, P., Djurovic, S., Espeseth, T., Giakoumaki, S., Giddaluru, S., Gustavson, D. E., Hayward, C., Hofer, E., Ikram, M. A., Karlsson, R., Knowles, E., Lahti, J., Leber, M., Li, S., Mather, K. A., Melle, I., Morris, D., Oldmeadow, C., Palviainen, T., Payton, A., Pazoki, R., Petrovic, K., Reynolds, C. A., Sargurupremraj, M., Scholz, M., Smith, J. A., Smith, A. V., Terzikhan, N., Thalamuthu, A., Trompet, S., van der Lee, S. J., Ware, E. B., Windham, B. G., Wright, M. J., Yang, J., Yu, J., Ames, D., Amin, N., Amouyel, P., Andreassen, O. A., Armstrong, N. J., Assareh, A. A., Attia, J. R., Attix, D., Avramopoulos, D., Bennett, D. A., Böhmer, A. C., Boyle, P. A., Brodaty, H., Campbell, H., Cannon, T. D., Cirulli, E. T., Congdon, E., Conley, E. D., Corley, J., Cox, S. R., Dale, A. M., Dehghan, A., Dick, D., Dickinson, D., Eriksson, J. G., Evangelou, E., Faul, J. D., Ford, I., Freimer, N. A., Gao, H., Giegling, I., Gillespie, N. A., Gordon, S. D., Gottesman, R. F., Griswold, M. E., Gudnason, V., Harris, T. B., Hartmann, A. M., Hatzimanolis, A., Heiss, G., Holliday, E. G., Joshi, P. K., Kähönen, M., Kardina, S. L. R., Karlsson, I., Kleindam, L., Knopman, D. S., Kochan, N. A., Konte, B., Kwok, J. B., Le Hellard, S., Lee, T., Lehtimäki, T., Li, S.-C., Lill, C. M., Liu, T., Koini, M., London, E., Longstreth, W. T., Jr, Lopez, O. L., Loukola, A., Luck, T., Lundervold, A. J., Lundquist, A., Lyytikäinen, L.-P., Martin, N. G., Montgomery, G. W., Murray, A. D., Need, A. C., Noordam, R., Nyberg, L., Ollier, W., Papenberg, G., Pattie, A., Polasek, O., Poldrack, R. A., Psaty, B. M., Reppermund, S., Riedel-Heller, S. G., Rose,

- R. J., Rotter, J. I., Roussos, P., Rovio, S. P., Saba, Y., Sabb, F. W., Sachdev, P. S., Satizabal, C. L., Schmid, M., Scott, R. J., Scult, M. A., Simino, J., Slagboom, P. E., Smyrnis, N., Soumaré, A., Stefanis, N. C., Stott, D. J., Straub, R. E., Sundet, K., Taylor, A. M., Taylor, K. D., Tzoulaki, I., Tzourio, C., Uitterlinden, A., Vitart, V., Voineskos, A. N., Kaprio, J., Wagner, M., Wagner, H., Weinhold, L., Wen, K. H., Widen, E., Yang, Q., Zhao, W., Adams, H. H. H., Arking, D. E., Bilder, R. M., Bitsios, P., Boerwinkle, E., Chiba-Falek, O., Corvin, A., De Jager, P. L., Debette, S., Donohoe, G., Elliott, P., Fitzpatrick, A. L., Gill, M., Glahn, D. C., Hägg, S., Hansell, N. K., Hariri, A. R., Ikram, M. K., Jukema, J. W., Vuoksima, E., Keller, M. C., Kremen, W. S., Launer, L., Lindenberg, U., Palotie, A., Pedersen, N. L., Pendleton, N., Porteous, D. J., Rääkkönen, K., Raitakari, O. T., Ramirez, A., Reinvang, I., Rudan, I., Dan Rujescu, Schmidt, R., Schmidt, H., Schofield, P. W., Schofield, P. R., Starr, J. M., Steen, V. M., Trollor, J. N., Turner, S. T., Van Duijn, C. M., Villringer, A., Weinberger, D. R., Weir, D. R., Wilson, J. F., Malhotra, A., McIntosh, A. M., Gale, C. R., Seshadri, S., Mosley, T. H., Jr, Bressler, J., Lencz, T. & Deary, I. J. Study of 300,486 individuals identifies 148 independent genetic loci influencing general cognitive function. *Nat. Commun.* **9**, 2098 (2018).
22. Savage, J. E., Jansen, P. R., Stringer, S., Watanabe, K., Bryois, J., de Leeuw, C. A., Nagel, M., Awasthi, S., Barr, P. B., Coleman, J. R. I., Grasby, K. L., Hammerschlag, A. R., Kaminski, J. A., Karlsson, R., Krapohl, E., Lam, M., Nygaard, M., Reynolds, C. A., Trampush, J. W., Young, H., Zabaneh, D., Hägg, S., Hansell, N. K., Karlsson, I. K., Linnarsson, S., Montgomery, G. W., Muñoz-Manchado, A. B., Quinlan, E. B., Schumann, G., Skene, N. G., Webb, B. T., White, T., Arking, D. E., Avramopoulos, D., Bilder, R. M., Bitsios, P., Burdick, K. E., Cannon, T. D., Chiba-Falek, O., Christoforou, A., Cirulli, E. T., Congdon, E., Corvin, A., Davies, G., Deary, I. J., DeRosse, P., Dickinson, D., Djurovic, S., Donohoe, G., Conley, E. D., Eriksson, J. G., Espeseth, T., Freimer, N. A., Giakoumaki, S., Giegling, I., Gill, M., Glahn, D. C., Hariri, A. R., Hatzimanolis, A., Keller, M. C., Knowles, E., Koltai, D., Konte, B., Lahti, J., Le Hellard, S., Lencz, T., Liewald, D. C., London, E., Lundervold, A. J., Malhotra, A. K., Melle, I., Morris, D., Need, A. C., Ollier, W., Palotie, A., Payton, A., Pendleton, N., Poldrack, R. A., Rääkkönen, K., Reinvang, I., Roussos, P., Rujescu, D., Sabb, F. W., Scult, M. A., Smeland, O. B., Smyrnis, N., Starr, J. M., Steen, V. M., Stefanis, N. C., Straub, R. E., Sundet, K., Tiemeier, H., Voineskos, A. N., Weinberger, D. R., Widen, E., Yu, J., Abecasis, G., Andreassen, O. A., Breen, G., Christiansen, L., Debrabant, B., Dick, D. M., Heinz, A., Hjerling-Leffler, J., Ikram, M. A., Kendler, K. S., Martin, N. G., Medland, S. E., Pedersen, N. L., Plomin, R., Polderman, T. J. C., Ripke, S., van der Sluis, S., Sullivan, P. F., Vrieze, S. I., Wright, M. J. & Posthuma, D. Genome-wide association meta-analysis in 269,867 individuals identifies new genetic and functional links to intelligence. *Nat. Genet.* **50**, 912–919 (2018).
23. Goodkind, M., Eickhoff, S. B., Oathes, D. J., Jiang, Y., Chang, A., Jones-Hagata, L. B., Ortega, B. N., Zaiko, Y. V., Roach, E. L., Korgaonkar, M. S., Grieve, S. M., Galatzer-Levy, I., Fox, P. T. & Etkin, A. Identification of a common neurobiological substrate for mental illness. *JAMA Psychiatry* **72**, 305–315 (2015).
24. Bigos, K. L. & Weinberger, D. R. Imaging genetics—days of future past. *Neuroimage* **53**, 804–809 (2010).
25. Walter, H., Meyer-Lindenberg, A., Heinz, A. in *Systemische Neurowissenschaften in der Psychiatrie. Methoden und Anwendungen in der Praxis*. (ed. Gruber O Falkai) 308–326 (Kohlhammer, 2014).
26. Lett, Chakravarty, M. M., Felsky, D., Brandl, E. J., Tiwari, A. K., Gonçalves, V. F., Rajji, T. K., Daskalakis, Z. J., Meltzer, H. Y., Lieberman, J. A., Lerch, J. P., Mulsant, B. H., Kennedy, J. L. & Voineskos, A. N. The genome-wide supported microRNA-137 variant predicts phenotypic heterogeneity within schizophrenia. *Mol. Psychiatry* **18**, 443–450 (2013).
27. Patel, V. S., Kelly, S., Wright, C., Gupta, C. N., Arias-Vasquez, A., Perrone-Bizzozero, N., Ehrlich, S., Wang, L., Bustillo, J. R., Morris, D., Corvin, A., Cannon, D. M., McDonald, C., Donohoe, G., Calhoun, V. D. & Turner, J. A. MIR137HG risk variant rs1625579 genotype is related to corpus callosum volume in schizophrenia. *Neurosci. Lett.* **602**, 44–49 (2015).
28. Kuswanto, C. N., Sum, M. Y., Qiu, A., Sitoh, Y.-Y., Liu, J. & Sim, K. The impact of genome wide supported microRNA-137 (MIR137) risk variants on frontal and striatal white matter integrity, neurocognitive functioning, and negative symptoms in schizophrenia. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* **168**, 317–326 (2015).
29. De Erausquin, G. A. & Alba-Ferrara, L. What does anisotropy measure? Insights from increased and decreased anisotropy in selective fiber tracts in schizophrenia. *Front. Integr. Neurosci.* **7**, 9 (2013).

30. Vogel, B. O., Lett, T. A., Erk, S., Mohnke, S., Wackerhagen, C., Brandl, E. J., Romanczuk-Seiferth, N., Otto, K., Schweiger, J. I., Tost, H., Nöthen, M. M., Rietschel, M., Degenhardt, F., Witt, S. H., Meyer-Lindenberg, A., Heinz, A. & Walter, H. The influence of MIR137 on white matter fractional anisotropy and cortical surface area in individuals with familial risk for psychosis. *Schizophr. Res.* **195**, 190–196 (2018).
31. Navari, S. & Dazzan, P. Do antipsychotic drugs affect brain structure? A systematic and critical review of MRI findings. *Psychol. Med.* **39**, 1763–1777 (2009).
32. Cummings, E., Donohoe, G., Hargreaves, A., Moore, S., Fahey, C., Dinan, T. G., McDonald, C., O’Callaghan, E., O’Neill, F. A., Waddington, J. L., Murphy, K. C., Morris, D. W., Gill, M. & Corvin, A. Mood congruent psychotic symptoms and specific cognitive deficits in carriers of the novel schizophrenia risk variant at MIR-137. *Neurosci. Lett.* **532**, 33–38 (2013).
33. Cosgrove, D., Harold, D., Mothersill, O., Anney, R., Hill, M. J., Bray, N. J., Blokland, G., Petryshen, T., Wellcome Trust Case Control Consortium, Richards, A., Mantripragada, K., Owen, M., O’Donovan, M. C., Gill, M., Corvin, A., Morris, D. W. & Donohoe, G. MiR-137-derived polygenic risk: effects on cognitive performance in patients with schizophrenia and controls. *Transl. Psychiatry* **7**, e1012 (2017).
34. Jensen, A. R. Human evolution, behavior, and intelligence. The g factor: The science of mental ability. Westport, CT, US. (1998).
35. Panizzon, M. S., Fennema-Notestine, C., Eyler, L. T., Jernigan, T. L., Prom-Wormley, E., Neale, M., Jacobson, K., Lyons, M. J., Grant, M. D., Franz, C. E., Xian, H., Tsuang, M., Fischl, B., Seidman, L., Dale, A. & Kremen, W. S. Distinct genetic influences on cortical surface area and cortical thickness. *Cereb. Cortex* **19**, 2728–2735 (2009).
36. Wittchen, H.-U., Wunderlich, U., Gruschwitz, S. & Zaudig, M. SKID I. Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV. Achse I: Psychische Störungen. Interviewheft und Beurteilungsheft. Eine deutschsprachige, erweiterte Bearb. d. amerikanischen Originalversion des SKID I. (1997). at <https://pure.mpg.de/pubman/faces/ViewItemOverviewPage.jsp?itemId=item_1646480>
37. Lett, T. A., Waller, L., Tost, H., Veer, I. M., Nazeri, A., Erk, S., Brandl, E. J., Charlet, K., Beck, A., Vollstädt-Klein, S., Jorde, A., Kiefer, F., Heinz, A., Meyer-Lindenberg, A., Mallar Chakravarty, M. & Walter, H. Cortical surface-based threshold-free cluster enhancement and cortexwise mediation. *Human Brain Mapping* **38**, 2795–2807 (2017).
38. Smith, S. M. & Nichols, T. E. Threshold-free cluster enhancement: addressing problems of smoothing, threshold dependence and localisation in cluster inference. *Neuroimage* **44**, 83–98 (2009).
39. Smeland, O. B., Bahrami, S., Frei, O., Shadrin, A., O’Connell, K., Savage, J., Watanabe, K., Krull, F., Bettella, F., Steen, N. E., Ueland, T., Posthuma, D., Djurovic, S., Dale, A. M. & Andreassen, O. A. Genome-wide analysis reveals extensive genetic overlap between schizophrenia, bipolar disorder, and intelligence. *Mol. Psychiatry* **25**, 844–853 (2020).
40. Lett, T. A., Vogel, B. O., Ripke, S., Wackerhagen, C., Erk, S., Awasthi, S., Trubetskoy, V., Brandl, E. J., Mohnke, S., Veer, I. M., Nöthen, M. M., Rietschel, M., Degenhardt, F., Romanczuk-Seiferth, N., Witt, S. H., Banaschewski, T., Bokde, A. L. W., Büchel, C., Quinlan, E. B., Desrivières, S., Flor, H., Frouin, V., Garavan, H., Gowland, P., Ittermann, B., Martinot, J.-L., Martinot, M.-L. P., Nees, F., Papadopoulos-Orfanos, D., Paus, T., Poustka, L., Fröhner, J. H., Smolka, M. N., Whelan, R., Schumann, G., Tost, H., Meyer-Lindenberg, A., Heinz, A., Walter, H. & IMAGEN consortium. Cortical Surfaces Mediate the Relationship Between Polygenic Scores for Intelligence and General Intelligence. *Cereb. Cortex* (2019). doi:10.1093/cercor/bhz270
41. Schumann, G., Loth, E., Banaschewski, T., Barbot, A., Barker, G., Büchel, C., Conrod, P. J., Dalley, J. W., Flor, H., Gallinat, J., Garavan, H., Heinz, A., Itterman, B., Lathrop, M., Mallik, C., Mann, K., Martinot, J.-L., Paus, T., Poline, J.-B., Robbins, T. W., Rietschel, M., Reed, L., Smolka, M., Spanagel, R., Speiser, C., Stephens, D. N., Ströhle, A., Struve, M. & IMAGEN consortium. The IMAGEN study: reinforcement-related behaviour in normal brain function and psychopathology. *Mol. Psychiatry* **15**, 1128–1139 (2010).
42. Johnson, W., Nijenhuis, J. te & Bouchard, T. J. Still just 1 g: Consistent results from five test batteries. *Intelligence* **36**, 81–95 (2008).
43. Deary, I. J., Penke, L. & Johnson, W. The neuroscience of human intelligence differences. *Nat. Rev. Neurosci.* **11**, 201–211 (2010).
44. Dima, D. & Breen, G. Polygenic risk scores in imaging genetics: Usefulness and applications. *J.*

- Psychopharmacol.* **29**, 867–871 (2015).
45. Sobel, M. E. Some New Results on Indirect Effects and Their Standard Errors in Covariance Structure Models. *Sociol. Methodol.* **16**, 159–186 (1986).
 46. Elliott, L. T., Sharp, K., Alfaro-Almagro, F. & Douaud, G. The genetic basis of human brain structure and function: 1,262 genome-wide associations found from 3,144 GWAS of multimodal brain imaging phenotypes from *BioRxiv* (2017). at <<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/178806v1.abstract>>
 47. Andreou, C. & Borgwardt, S. Structural and functional imaging markers for susceptibility to psychosis. *Mol. Psychiatry* (2020). doi:10.1038/s41380-020-0679-7
 48. Green, M. J., Cairns, M. J., Wu, J., Dragovic, M., Jablensky, A., Tooney, P. A., Scott, R. J., Carr, V. J. & Australian Schizophrenia Research Bank. Genome-wide supported variant MIR137 and severe negative symptoms predict membership of an impaired cognitive subtype of schizophrenia. *Mol. Psychiatry* **18**, 774–780 (2013).
 49. Collins, A. L., Kim, Y., Bloom, R. J., Kelada, S. N., Sethupathy, P. & Sullivan, P. F. Transcriptional targets of the schizophrenia risk gene MIR137. *Transl. Psychiatry* **4**, e404 (2014).
 50. Baron, R. M. & Kenny, D. A. The moderator--mediator variable distinction in social psychological research: Conceptual, strategic, and statistical considerations. *J. Pers. Soc. Psychol.* **51**, 1173 (1986).
 51. Elliott, M. L., Belsky, D. W., Anderson, K., Corcoran, D. L., Ge, T., Knodt, A., Prinz, J. A., Sugden, K., Williams, B., Ireland, D., Poulton, R., Caspi, A., Holmes, A., Moffitt, T. & Hariri, A. R. A Polygenic Score for Higher Educational Attainment is Associated with Larger Brains. *Cereb. Cortex* (2018). doi:10.1093/cercor/bhy219
 52. Ritchie, S. J., Booth, T., Valdés Hernández, M. D. C., Corley, J., Maniega, S. M., Gow, A. J., Royle, N. A., Pattie, A., Karama, S., Starr, J. M., Bastin, M. E., Wardlaw, J. M. & Deary, I. J. Beyond a bigger brain: Multivariable structural brain imaging and intelligence. *Intelligence* **51**, 47–56 (2015).
 53. Pietschnig, J., Penke, L., Wicherts, J. M., Zeiler, M. & Voracek, M. Meta-analysis of associations between human brain volume and intelligence differences: How strong are they and what do they mean? *Neurosci. Biobehav. Rev.* **57**, 411–432 (2015).
 54. Oliver, D., Radua, J., Reichenberg, A., Uher, R. & Fusar-Poli, P. Psychosis Polyrisk Score (PPS) for the Detection of Individuals At-Risk and the Prediction of Their Outcomes. *Front. Psychiatry* **10**, 174 (2019).

8. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

„Ich, Bob-Oliver Vogel, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *Psychoserisiko verdeutlichen – der Einfluss von genetischer Variation, kognitiver Leistungsfähigkeit und Symptomatik auf Hirnstruktur* (Englisch: *Elucidating psychosis risk - the influence of genetic variation, cognition and symptomatology on brain structure*) selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit der Erstbetreuerin, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

9. ANTEILSERKLÄRUNG

Ausführliche Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen im Rahmen der Promotionsverfahren zum Dr. rer. medic. für den Promovenden Bob-Oliver Vogel

Hiermit erkläre ich so deutlich und detailliert wie möglich, was ich, Bob-Oliver Vogel zu den unten aufgeführten Publikationen beigetragen habe.

Publikation 1:

Vogel, B. O.*, Lett, T. A.*, Erk, S., Mohnke, S., Wackerhagen, C., Brandl, E. J., Romanczuk-Seiferth, N., Otto, K., Schweiger, J. I., Tost, H., Nöthen, M. M., Rietschel, M., Degenhardt, F., Witt, S. H., Meyer-Lindenberg, A., Heinz, A. & Walter, H. (2018). The influence of MIR137 on white matter fractional anisotropy and cortical surface area in individuals with familial risk for psychosis. *Schizophrenia research*, 195, 190-196. ***shared first authorship**

Eigenständiger Beitrag im Einzelnen¹:

- Literaturrecherche, Literaturauswahl und Hypothesengenerierung
- Datenpflege, Datenvorverarbeitung und statistische Auswertung
- Darstellung der Ergebnisse
 - o Aus meinen Analysen sind Tabelle 1, Abbildung 1, Abbildung 2, sowie das „supplementary material“ entstanden
- Erstellung des gesamten Manuskripts, Einarbeitung der Anmerkungen der Koautor*innen
- Einreichung und Überarbeitung des Manuskripts im Peer Review-Prozess

Beiträge, die gemeinsam mit dem Ko-Erstautor und anderen Ko-Autoren entstanden sind:

- Erarbeitung der Fragestellung
- Auswahl der Methodik
- Interpretation der Ergebnisse

¹Eigenständig bedeutet, dass ich alle beschriebenen Beiträge in Eigenarbeit erstellt habe. In regelmäßigen Treffen mit dem Ko-Erstautor habe ich meine Fortschritte präsentiert und habe die Anmerkungen des Ko-Erstautors in die Beiträge mit aufgenommen.

Publikation 2:

Lett, T. A.*, Vogel, B. O.*, Ripke, S., Wackerhagen, C., Erk, S., Awasthi, S., Trubetskoy, V., Brandl, E. J., Mohnke, S., Veer, I. M., Nöthen, M. M., Rietschel, M., Degenhardt, F., Romanczuk-Seiferth, N., Witt, S. H., Banaschewski, T., Bokde, A. L. W., Büchel, C., Quinlan, E. B., Desrivieres, S., Flor, H., Frouin, V., Garavan, H., Gowland, P., Ittermann, B., Martinot, J.-L., Martinot, M.-L. P., Nees, F., Papadopoulos-Orfanos, D., Paus, T., Poustka, L., Fröhner, J. H., Smolka, M. N., Whelan, R., Schumann, G., Tost, H., Meyer-Lindenberg, A., Heinz, A., Walter, H. & IMAGEN consortium (2019). Cortical Surfaces Mediate the Relationship Between Polygenic Scores for Intelligence and General Intelligence. *Cerebral Cortex*, 30(4), 2708-2719. ***shared first authorship**

Eigenständiger Beitrag im Einzelnen:

- Unterstützung der Rekrutierung, MRT-, neuropsychologische- und psychopathologische

- Untersuchung von Proband*innen (ein Teil der IntegraMent Studie in Berlin).
- Literaturrecherche, Literatursichtung und Hypothesengenerierung
 - Datenpflege, Datenvorverarbeitung und statistische Auswertung
 - Darstellung der Ergebnisse
 - o Tabelle 1, sowie ergänzende („supplementary“) Tabellen S1, S2, S3, S4, S5, S6, S7, S8 und S9
 - o Abbildung 1, Abbildung 2, sowie ergänzende („supplementary“) Abbildungen S1, S2, S3, S4, S5, S6, S7 und S8.
 - o Die folgende Website ist auch aus diesen Analysen entstanden:
<https://github.com/bobvogel/g-factor-mediation>
 - Erstellung des gesamten Manuskripts, Einarbeitung der Anmerkungen der Koautor*innen
 - Einreichung und Überarbeitung des Manuskripts im Peer Review-Prozess

Beiträge, die gemeinsam mit dem Ko-Erstautor und anderen Ko-Autoren entstanden sind:

- Erarbeitung der Fragestellung
- Auswahl der Methodik
- Interpretation der Ergebnisse

Unterschrift des Doktoranden
Bob-Oliver Vogel

10. PUBLIKATIONSSCHRIFTEN

Publikation 1:

Vogel, B. O.*, Lett, T. A.*, Erk, S., Mohnke, S., Wackerhagen, C., Brandl, E. J., Romanczuk-Seiferth, N., Otto, K., Schweiger, J. I., Tost, H., Nöthen, M. M., Rietschel, M., Degenhardt, F., Witt, S. H., Meyer-Lindenberg, A., Heinz, A. & Walter, H. (2018). The influence of MIR137 on white matter fractional anisotropy and cortical surface area in individuals with familial risk for psychosis. *Schizophrenia research*, 195, 190-196. ***shared first authorship**

DOI: [10.1016/j.schres.2017.09.030](https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.09.030)

PMID: 28958479

Impact Factor (2015): 4,453

Topjournalkriterium erfüllt im Fachgebiet *Psychiatry*, Platz 25 von 142 (Top 17%)

AUSZUG AUS DER JOURNAL SUMMARY LIST
Publikation 1

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2015** Selected Editions: SCIE Selected
Categories: '**PSYCHIATRY**' Selected Category
Scheme: WoS
Gesamtanzahl: 142 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	World Psychiatry	2,410	20.205	0.006860
2	JAMA Psychiatry	4,034	14.417	0.021580
3	AMERICAN JOURNAL OF PSYCHIATRY	41,752	13.505	0.046540
4	MOLECULAR PSYCHIATRY	15,797	13.314	0.044400
5	BIOLOGICAL PSYCHIATRY	42,289	11.212	0.074060
6	SCHIZOPHRENIA BULLETIN	14,839	7.757	0.028690
7	PSYCHOTHERAPY AND PSYCHOSOMATICS	2,808	7.632	0.004630
8	JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF CHILD AND ADOLESCENT PSYCHIATRY	18,227	7.182	0.023180
9	BRITISH JOURNAL OF PSYCHIATRY	22,682	7.060	0.025040
10	JOURNAL OF CHILD PSYCHOLOGY AND PSYCHIATRY	16,111	6.615	0.024690
11	JOURNAL OF NEUROLOGY NEUROSURGERY AND PSYCHIATRY	26,259	6.431	0.032840
12	NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY	22,869	6.399	0.049980
13	ACTA PSYCHIATRICA SCANDINAVICA	12,243	6.128	0.012260
14	Lancet Psychiatry	459	5.756	0.001510
15	JOURNAL OF PSYCHIATRY & NEUROSCIENCE	2,690	5.570	0.005510
16	Translational Psychiatry	2,862	5.538	0.013750
17	PSYCHOLOGICAL MEDICINE	20,304	5.491	0.036550
18	JOURNAL OF CLINICAL PSYCHIATRY	18,062	5.408	0.023120
19	DEPRESSION AND ANXIETY	6,362	5.004	0.017530
20	ADDICTION	16,558	4.972	0.031340
21	CNS DRUGS	3,755	4.910	0.008140
22	BIPOLAR DISORDERS	5,191	4.882	0.009570
23	PSYCHONEUROENDOCRINOLOGY	13,117	4.704	0.027600
24	JOURNAL OF PSYCHIATRIC RESEARCH	13,108	4.465	0.024740
25	SCHIZOPHRENIA RESEARCH	19,988	4.453	0.035020
26	EUROPEAN NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY	5,775	4.409	0.014350
27	PROGRESS IN NEURO-PSYCHOPHARMACOLOGY & BIOLOGICAL PSYCHIATRY	9,666	4.361	0.017980
28	INTERNATIONAL JOURNAL OF NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY	5,393	4.333	0.013780
29	WORLD JOURNAL OF BIOLOGICAL PSYCHIATRY	1,861	4.159	0.005680
30	EUROPEAN ARCHIVES OF PSYCHIATRY AND CLINICAL NEUROSCIENCE	3,568	4.113	0.005560
31	INTERNATIONAL JOURNAL OF EATING DISORDERS	7,638	4.068	0.009830



Publikation 2:

Lett, T. A. *, Vogel, B. O. *, Ripke, S., Wackerhagen, C., Erk, S., Awasthi, S., Trubetskoy, V., Brandl, E. J., Mohnke, S., Veer, I. M., Nöthen, M. M., Rietschel, M., Degenhardt, F., Romanczuk-Seiferth, N., Witt, S. H., Banaschewski, T., Bokde, A. L. W., Büchel, C., Quinlan, E. B., Desrivères, S., Flor, H., Frouin, V., Garavan, H., Gowland, P., Ittermann, B., Martinot, J.-L., Martinot, M.-L. P., Nees, F., Papadopoulos-Orfanos, D., Paus, T., Poustka, L., Fröhner, J. H., Smolka, M. N., Whelan, R., Schumann, G., Tost, H., Meyer-Lindenberg, A., Heinz, A., Walter, H. & IMAGEN consortium (2019). Cortical Surfaces Mediate the Relationship Between Polygenic Scores for Intelligence and General Intelligence. *Cerebral Cortex*, 30(4), 2708-2719. ***shared first authorship**

DOI: [10.1093/cercor/bhz270](https://doi.org/10.1093/cercor/bhz270)

PMID: 31828294

Impact Factor (2017): 6,308

Topjournalkriterium erfüllt im Fachgebiet *Neurosciences*, Platz 24 von 261 (Top 9%)

AUSZUG AUS DER JOURNAL SUMMARY LIST
Publikation 2

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2017** Selected Editions: SCIE,SSCI
Selected Categories: **"NEUROSCIENCES"** Selected Category Scheme: WoS
Gesamtanzahl: 261 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	NATURE REVIEWS NEUROSCIENCE	40,834	32.635	0.069940
2	NATURE NEUROSCIENCE	59,426	19.912	0.153710
3	ACTA NEUROPATHOLOGICA	18,783	15.872	0.041490
4	TRENDS IN COGNITIVE SCIENCES	25,391	15.557	0.040790
5	BEHAVIORAL AND BRAIN SCIENCES	8,900	15.071	0.010130
6	Annual Review of Neuroscience	13,320	14.675	0.016110
7	NEURON	89,410	14.318	0.216730
8	PROGRESS IN NEUROBIOLOGY	13,065	14.163	0.015550
9	BIOLOGICAL PSYCHIATRY	42,494	11.982	0.056910
10	MOLECULAR PSYCHIATRY	18,460	11.640	0.047200
11	JOURNAL OF PINEAL RESEARCH	9,079	11.613	0.008600
12	TRENDS IN NEUROSCIENCES	20,061	11.439	0.026860
13	BRAIN	52,061	10.840	0.075170
14	SLEEP MEDICINE REVIEWS	6,080	10.602	0.010720
15	ANNALS OF NEUROLOGY	37,251	10.244	0.053390
16	Translational Stroke Research	2,202	8.266	0.005260
17	NEUROSCIENCE AND BIOBEHAVIORAL REVIEWS	24,279	8.037	0.048460
18	NEUROSCIENTIST	4,738	7.461	0.008730
19	NEURAL NETWORKS	10,086	7.197	0.015290
20	FRONTIERS IN NEUROENDOCRINOLOGY	3,924	6.875	0.006040
21	NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY	24,537	6.544	0.042870
22	CURRENT OPINION IN NEUROBIOLOGY	14,190	6.541	0.034670
23	Molecular Neurodegeneration	3,489	6.426	0.009850
24	CEREBRAL CORTEX	29,570	6.308	0.058970
25	BRAIN BEHAVIOR AND IMMUNITY	12,583	6.306	0.026850
26	BRAIN PATHOLOGY	4,952	6.187	0.007750
27	Brain Stimulation	4,263	6.120	0.014510
28	NEUROPATHOLOGY AND APPLIED NEUROBIOLOGY	3,654	6.059	0.006350
29	JOURNAL OF CEREBRAL BLOOD FLOW AND METABOLISM	19,450	6.045	0.028280
30	JOURNAL OF NEUROSCIENCE	176,157	5.970	0.265950
31	Molecular Autism	1,679	5.872	0.006320
31	Translational Neurodegeneration	589	5.872	0.002280
33	GLIA	13,417	5.846	0.020530
34	Neurotherapeutics	3,973	5.719	0.008980
35	PAIN	36,132	5.559	0.038000
36	NEUROIMAGE	92,719	5.426	0.152610
37	Acta Neuropathologica Communications	2,326	5.414	0.011550
38	Multiple Sclerosis Journal	10,675	5.280	0.021890

12. LEBENSLAUF

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

13. PUBLIKATIONSLISTE

2020

Vogel, J., Sauter, J., Vogel, B.O., & Dahle, K. P. (2020). Targeting Misconduct in Prison by Modifying Occupational Factors in Correctional Facilities. *Frontiers in Psychiatry*, 11.

Hofmann-Shen, C., Vogel, B.O., Kaffes, M., Rudolph, A., Brown, E. C., Tas, C., ... & Neuhaus, A. H. (2020). Mapping adaptation, deviance detection, and prediction error in auditory processing. *NeuroImage*, 207, 116432.

2019

Lett, T. A. *, Vogel, B.O.*, Ripke, S., Wackerhagen, C., Erk, S., Awasthi, S., ... & Walter, H. (2019). Cortical Surfaces Mediate the Relationship Between Polygenic Scores for Intelligence and General Intelligence. *Cerebral Cortex*. *shared first authorship

2018

Vogel, B.O., Mohnke, S., Walter, H. (2018). Ecological Momentary Assessment: Neue Wege zur Erhebung von Outcomevariablen im alltagsnahen Umfeld und deren Anwendung bei Patienten mit Psychose. *Nervenheilkunde*, 37, 330-334.

Vogel, B.O., Stasch, J., Walter, H., & Neuhaus, A.H. (2018). Emotional context restores cortical prediction error responses in schizophrenia. *Schizophrenia research*, 197, 434-440.

Vogel, B.O.*, Lett, T.A.* , Erk, S., Mohnke, S., Wackerhagen, C., Brandl, E. J., ... & Walter, H. (2018). The influence of MIR137 on white matter fractional anisotropy and cortical surface area in individuals with familial risk for psychosis. *Schizophrenia research*, 195, 190-196. *shared first authorship

2015

Vogel, B.O., Shen, C., & Neuhaus, A.H. (2015). Emotional context facilitates cortical prediction error responses. *Human Brain Mapping*, 36(9), 3641-3652.

14. DANKE

„Wenn ich weiter geblickt habe, so deshalb, weil ich auf den Schultern von Riesen stehe.“

Isaac Newton, 5. Februar 1676

Vielen Dank für die Unterstützung, ohne die diese Arbeit nicht entstanden wäre.

Meiner Betreuerin und Betreuern

Susanne Erk, Henrik Walter und Tristram Lett

Meiner Familie

Anna und Maxim Vogel

Heidi und Michael Vogel

Annemarie und Heinrich Vogel

Sarah und Christopher Voss

Sabine Vogel und Andreas Meyer

Meinen Kolleginnen, Kollegen, Freundinnen und Freunden und anderen wichtigen Personen*

Andreas Heinz, Carolin Wackerhagen, Carolin Hoffmann, David Schmidt, Ilya Veer,
Isabel Ubeda Cruz, Isabelle Schiffer, Laura Daedelow, Laura Mählmann, Leonard Föhr,
Lukas Hemmers, Mira Ossen, Matheus Dyzcinsky, Nina Romanczuk-Seiferth,
Sebastian Mohnke, Stella Keitel, Tobias von der Brelje, Vincent Jäger.

*alphabetisch nach Vorname