

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie
der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. Jürgen Deckert

**Assoziationsuntersuchungen des Kandidatengens SMARCA2 bei
Patienten mit schizophrenen Psychosen**

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Christina Schmitt
aus Ottendorf

Würzburg, Oktober 2018

Referent: Prof. Dr. med. Jürgen Deckert

Koreferent: Priv.-Doz. Dr. med. Regina Taurines

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 02.09.2019

Die Promovendin ist Zahnärztin

Meiner lieben Familie und besten Freundin

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|----------|--|----------|
| 1 | Einleitung | 1 |
| 1.1 | Schizophrenie | 1 |
| 1.1.1 | Entwicklung des Krankheitsbegriffes..... | 1 |
| 1.1.2 | Klassifikation nach ICD-10..... | 2 |
| 1.1.3 | Klassifikation nach Karl Leonhard..... | 4 |
| 1.2 | Ätiologie | 6 |
| 1.3 | Hirnstrukturelle und neurochemische Veränderungen..... | 8 |
| 1.4 | Molekulargenetische Befunde | 10 |
| 1.4.1 | Kopplungsanalysen..... | 10 |
| 1.4.2 | Assoziationsstudien | 11 |
| 1.4.3 | Genomweite Assoziationsstudien..... | 11 |
| 1.4.4 | Copy Number Variations | 12 |
| 1.4.5 | Sequenzierung | 13 |
| 1.5 | Das Kandidatengen SMARCA2..... | 14 |
| 1.5.1 | Genregion 9p und Kandidatengenregion 9p24..... | 14 |
| 1.5.2 | Chromosomale Position und Aufbau | 16 |
| 1.5.3 | Genprodukt: SMARCA2 | 18 |
| 1.5.3.1 | Proteinstruktur und Homologie zu Drosophila | 18 |
| 1.5.3.2 | Funktion | 19 |
| 1.5.3.3 | Epigenetische Regulation..... | 20 |
| 1.5.4 | Vorbefunde zu SMARCA2..... | 23 |
| 1.6 | Fragestellung | 28 |

| | | |
|----------|------------------------------------|------------|
| 2 | Material und Methoden | 29 |
| 2.1 | Auswahl der Probanden | 29 |
| 2.2 | Auswahl der SNPs | 32 |
| 2.3 | DNA-Extraktion | 34 |
| 2.4 | Genotypisierung | 39 |
| 2.5 | Polymerase-Kettenreaktion | 41 |
| 2.6 | Statistische Analysen | 42 |
| 2.6.1 | Hardy-Weinberg-Gleichgewicht (HWE) | 42 |
| 2.6.2 | Kopplungsungleichgewicht | 42 |
| 2.6.3 | Einzelmarkeranalyse | 44 |
| 2.6.4 | Haplotypanalyse | 44 |
| 3 | Ergebnisse | 45 |
| 3.1 | Kopplungsungleichgewicht | 45 |
| 3.2 | Einzelmarkeranalyse | 47 |
| 3.2.1 | Gesamtkollektiv nach ICD-10 | 47 |
| 3.2.2 | Klassifikation nach Karl Leonhard | 50 |
| 3.2.2.1 | Systematische Schizophrenien | 50 |
| 3.2.2.2 | Unsystematische Schizophrenien | 59 |
| 3.2.2.3 | Zykloide Psychosen | 68 |
| 3.3 | Haplotypanalyse | 77 |
| 4 | Diskussion | 79 |
| 5 | Zusammenfassung | 83 |
| 6 | Literaturverzeichnis | 85 |
| 7 | Anhang | 108 |

Danksagung

Lebenslauf

1 Einleitung

1.1 Schizophrenie

1.1.1 Entwicklung des Krankheitsbegriffes

Das Konzept der schizophrenen Psychosen geht auf Emil Kraepelin (1856-1925) zurück, der den Formenkreis der *Dementia praecox* definierte und von der *manisch-depressiven Erkrankung* (MDK) abgrenzte. Er richtete sein Augenmerk auf die Prognostik, wobei er der *Dementia praecox* eine ungünstige, der MDK eine eher günstige Prognose zuschrieb. Außerdem unterteilte Kraepelin sein dichotomes Konzept weiter in zahlreiche Unterformen [1]. Der Begriff der *Schizophrenie* als solcher wurde 1911 vom Schweizer Psychiater Eugen Bleuler (1857-1939) unter dem Eindruck der Psychoanalyse Freuds eingeführt und basierte auf den griechischen Wortstämmen *schizo* (ich spalte) und *phren* (Geist) [2, 3]. Bleuler nahm eine Vielzahl von Psychosen, die Kraepelin der MDK zugeordnet hatte, in den von ihm als *Schizophrenie* bezeichneten Formenkreis auf und vertrat die Ansicht, dass sich dieser aus zahlreichen Entitäten zusammensetzte. Anders als Kraepelin, legte er den Fokus seiner Diagnostik nicht auf die Prognostik, sondern auf querschnittsorientierte und symptombezogene Krankheitsbilder [4]. Er fasste auf dem Boden psychopathologischer Untersuchungen die von ihm postulierten Grundsymptome der Schizophrenie Assoziation, Affekt, Ambivalenz und Autismus als *Die vier großen „A“s* zusammen [5].

Einen anderen Ansatz als Kraepelin verfolgte Carl Wernicke (1848-1905), der sich einerseits mit der deskriptiven Psychiatrie und andererseits mit der zentralen Neurologie befasste [4]. Er war der Begründer eines eigenen Einteilungsprinzips der endogenen Psychosen, welches von Kleist, sowie von Karl Leonhard im Grundsatz übernommen und weiter ausgearbeitet wurde [6].

Aktuell finden sowohl die Aufteilung nach Karl Leonhard als auch die atheoretischen Diagnosesysteme ICD-10 (*„International Classification of Diseases“* der World Health Organisation) und DSM-5 (*„Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders“* der American Psychiatric Association), welche sich an den Erstrangsymptomen von Schneider orientieren, Anwendung. In der vorliegenden Dissertation erfolgte die Diagnostik sowohl nach den Klassifikationskriterien der ICD-10 als auch nach Karl Leonhard.

1.1.2 Klassifikation nach ICD-10

Seit 1992 liegt die zehnte Revision der Internationalen Klassifikation psychischer Erkrankungen (ICD-10) der Weltgesundheitsorganisation vor [7]. Dieser Diagnoseschlüssel findet in der Bundesrepublik Deutschland weitreichende Anwendung und rückt Psychopathologie und Krankheitsverlauf in Form von operationalisierten Kriterien in den Mittelpunkt. Für die Diagnosestellung einer schizophrenen Psychose sind mindestens ein sicheres Symptom der Gruppen 1a – 1d oder zwei Symptome aus den Kriteriengruppen 2a – 2d notwendig (Tab. 1).

Tabelle 1: Gruppierung schizophrener Symptome nach der ICD-10

| Gruppierung | Schizophrene Symptome |
|--------------------|--|
| 1a | Gedankenlautwerden, -einklang, -entzug oder -ausbreitung |
| 1b | Kontroll- oder Beeinflussungswahn, Gefühl des Gemachten, Wahnwahrnehmungen |
| 1c | Kommentierende oder dialogische Stimmen |
| 1d | Anhaltender, kulturell unangemessener oder unrealistischer Wahn |
| 2a | Anhaltende Halluzinationen jeder Sinnesmodalität |
| 2b | Gedankenabreißen oder Einschreibungen in den Gedankenfluss |
| 2c | Katatone Symptome |
| 2d | Negative Symptome wie Apathie, Sprachverarmung oder verflachter Affekt |
| 3 | Verhaltensänderung mit Ziellosigkeit, Trägheit und sozialem Rückzug |

Quelle: nach [7]

Die Symptomatik muss, ohne längere Unterbrechungen, für mindestens einen Monat bestehen. Wird dieses Zeitkriterium nicht erfüllt, wird zunächst von einer *schizophreniformen psychotischen Störung* gesprochen (F23.2). Die *Schizophrenia simplex* wird im Abschnitt F20 als eigenständiger dritter Punkt aufgeführt. Für eine eindeutige Diagnose muss die Symptomatik mindestens ein Jahr lang vorherrschen. Gemäß ICD-10 wird das schizophrene Krankheitsbild in neun Subtypen unterteilt, welche jedoch nicht streng voneinander abgegrenzt sind.

So ist die *paranoide Schizophrenie* (F20.0) von den *hebephrenen und katatonen Schizophrenien* (F20.1, F20.2) zu unterscheiden. Desweiteren existieren die Untergruppen der *undifferenzierten Schizophrenie* (F20.3), der *postschizophrenen Depression* (F20.4), des *schizophrenen Residuums* (F20.5), der *Schizophrenia simplex* (F20.6), der *sonstigen Schizophrenien* (F20.8) und der *nicht näher bezeichneten Schizophrenien* (F20.9).

Neben der Einteilung der Schizophrenie in ihre Subtypen, trägt die ICD-10 mittels der fünften Stelle auch dem Krankheitsverlauf Rechnung. Man unterscheidet zwischen folgenden Verlaufsbildern: kontinuierlich (F20.x0); episodisch, mit zunehmendem oder stabilem Residuum (F20.x1, F20.x2); episodisch remittierend (F20.x3); unvollständige Remission (F20.x4); vollständige Remission (F20.x5); sonstige (F20.x8); Verlauf unklar beziehungsweise zu kurzer Beobachtungszeitraum (F20.x9).

Diagnostisch werden von den schizophrenen Psychosen hirnorganische Erkrankungen wie etwa Epilepsie sowie affektive Erkrankungen wie Depression oder Manie abgegrenzt. Kommt es zu einer parallelen Entwicklung affektiver und schizophrener Symptome, so liegt nach F25 eine *schizoaffective Störung* vor [7].

1.1.3 Klassifikation nach Karl Leonhard

Im Jahre 1957 publizierte Karl Leonhard die erste Auflage seines Werkes *„Aufteilung der endogenen Psychosen und ihre differenzierte Ätiologie“*, welches er im Laufe der Zeit mehrfach aktualisierte und neu auflegte [4]. Im Gegensatz zu theoretischen Überlegungen nahm Leonhard in Fortführung von Wernicke und Kleist die Einteilung nach spezifischen klinischen Syndromen vor [8]. Dabei unterschied er die affektiven Erkrankungen von den schizophrenen Psychosen. Die affektiven Erkrankungen untergliederte er weiter in die monopolen Manien (monopolare Depressionen und Euphorien) sowie in die Einzelentitäten der manischen Depression und der Melancholie. Bei den schizophrenen Psychosen unterschied Karl Leonhard nach der Verlaufsform drei große Gruppen: Die systematischen Psychosen führen schleichend progredient immer zum kompletten Residualsyndrom während die unsystematischen Psychosen schubförmig sind und unterschiedliche Residualsyndrome aufweisen. Die zyklischen Psychosen zeichnen sich durch einen phasischen Verlauf mit kompletter Remission aus. Die Einteilung in weitere Unterformen basieren auf den psychoanalytischen Grundebenen „Psychomotorik“, „Affekt“ und „Denken“ [4].

Tabelle 2: Aufteilung der schizophrenen Psychosen nach Karl Leonhard

| <i>Psychoanalytische Grundebenen</i> | | | <i>Psychomotorik</i> | <i>Affekt</i> | <i>Denken</i> |
|--------------------------------------|------------------|--|---------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| | <i>Klasse</i> | <i>Systematische Schizophrenien</i> | | | |
| | <i>Subklasse</i> | | <i>Systematische Katatonien</i> | <i>Systematische Hebephrenien</i> | <i>Systematische Paraphrenien</i> |
| | <i>Verlauf</i> | Residualsyndrom | | | |
| | <i>Prognose</i> | ungünstig | | | |
| | <i>Heredität</i> | sehr gering | | | |
| | <i>Klasse</i> | <i>Unsystematische Schizophrenien</i> | | | |
| | <i>Subklasse</i> | | <i>Periodische Katatonie</i> | <i>Affektvolle Paraphrenie</i> | <i>Kataphasie</i> |
| | <i>Verlauf</i> | häufig schubförmig mit Residualsyndrom | | | |
| | <i>Prognose</i> | ungünstig | | | |
| | <i>Heredität</i> | hoch | | | |
| | <i>Klasse</i> | <i>Zykloide Psychosen</i> | | | |
| | <i>Subklasse</i> | | <i>Motilitätspsychose</i> | <i>Angst-Glücks-Psychose</i> | <i>Verwirrtheitspsychose</i> |
| | <i>Verlauf</i> | Ausheilung ohne Residualsyndrom | | | |
| | <i>Prognose</i> | günstig | | | |
| | <i>Heredität</i> | gering | | | |

Quelle: nach [4, 9]

1.2 Ätiologie

Der derzeitige Wissensstand reicht, trotz umfassender Forschungsarbeit nicht aus, um die Ursachen der Schizophrenie gänzlich aufzuklären [10]. Dennoch herrscht wissenschaftlicher Konsens darüber, dass es sich um eine multifaktorielle Ätiopathogenese handelt [11]. Was die Vererbung betrifft, konnte für Schizophrenie ein klassischer Erbgang nach den mendelschen Regeln ausgeschlossen werden [12], stattdessen handelt es sich um eine komplex genetische Erkrankung. Demzufolge tragen mehrere Vulnerabilitätsgene sowie deren Interaktion mit Umweltfaktoren zum multifaktoriellen Entstehungsmechanismus schizophrener Psychosen bei [13].

Genetische Faktoren spielen mit einem Anteil von 60-80% eine zentrale Rolle [14]. Groß angelegte Familien- und Zwillingsstudien belegten die Korrelation zwischen Erkrankungsrisiko und Verwandtschaftsgrad [15]. In der weltweiten Durchschnittsbevölkerung beträgt das Risiko im Laufe des Lebens an Schizophrenie zu erkranken ca. 1% und ist umso größer, je öfter diese Krankheit in der Verwandtschaft auftritt. Kinder eines schizophrenen Elternteils erkranken beispielsweise mit der Wahrscheinlichkeit von 13%, wohingegen das Erkrankungsrisiko von Kindern zweier schizophrener Elternteile bei 46% liegt. Überdies ist die Konkordanzrate monozygoter Zwillinge mit 48% erheblich höher als die von dizygoten Zwillingen mit 17% [16, 17].

Anders als bei Zwillingsstudien kann die Rolle genetischer Faktoren bei Adoptionsstudien unabhängig von familiären Einflüssen untersucht werden [18]. So erkranken Kinder, die von ihren schizophrenen Müttern zur Adoption gegeben wurden, öfter an Schizophrenie als solche nichtschizophrener Mütter [19, 20]. Außerdem konnte gezeigt werden, dass das Erkrankungsrisiko von Kindern schizophrener Mütter gleich blieb, egal ob sie bei den Eltern oder psychisch gesunden Adoptiveltern aufwuchsen [21]. Umgekehrt hatte der Nachwuchs von nicht schizophrenen Müttern kein erhöhtes Risiko eine schizophrene Psychose zu entwickeln, wenn sie von schizophrenen Adoptiveltern aufgezogen wurden [22].

Auch wenn diese Befunde die genetische Bedeutung im Hinblick auf die Genese schizophrener Psychosen hervorheben, können die Gene nicht alleine ausschlaggebend sein, da bei ausschließlicher genetischer Ursache eine vollständige Konkordanz monozygoter Zwillinge zu erwarten wäre [3]. Weitere ätiopathologische Faktoren sind diverse Umwelteinflüsse. So konnte ein potenter Zusammenhang zwischen pränataler

Unterversorgung und der Entstehung schizophrener Psychosen hergestellt werden [23]. Es wird vermutet, dass pränatale Risikofaktoren epigenetische Veränderungen der Genexpression bewirken, welche zu Störungen der Hirnentwicklung und damit zu psychopathologischen Befunden führen können [24]. Ebenso stellen mütterliche Infektionskrankheiten während der pränatalen Neuronenwanderung im zweiten Trimenon einen Risikofaktor dar [25]. Daneben spielen auch psychosoziale [3] sowie soziodemographische Faktoren statistisch gesehen eine Rolle. Epidemiologische Studien zeigten, dass die Schizophrenieraten in den untersten sozioökonomischen Schichten städtischer Bevölkerung besonders hoch sind [26].

1.3 Hirnstrukturelle und neurochemische Veränderungen

Obwohl schon jahrzehntelang nach dem morphologischen Substrat der Schizophrenie gesucht wird, konnten Wissenschaftler erst nach der Einführung bildgebender Verfahren, wie zum Beispiel mittels Computer-, Kernspin- und Positronenemissionstomographie, klare und verwertbare Befunde erheben [27]. 1997 machte Bogerts eine Verbindung zwischen schizophrenen positiven Symptomen und einer strukturellen beziehungsweise funktionellen Störung des limbischen Systems im medialen Temporallappen, besonders des Hippocampus und des parahippocampalen Gyrus, aus [28]. Des Weiteren fand man bei schizophrenen Patienten eine laterale Ventrikelvergrößerung sowie eine möglicherweise verminderte Funktion frontaler Hirnbereiche (Hypofrontalität), was mit den negativen Symptomen assoziiert sein könnte [29]. Die kognitive Beeinträchtigung Schizophrener hängt womöglich mit dem signifikanten Verlust grauer und weißer Substanz und der daraus resultierenden Zunahme des Liquor cerebrospinalis in den lateralen Ventrikeln sowie in den frontalen, temporalen und parietalen Sulci zusammen [30].

Hinzu kommt, dass in 31 von 51 MRI Studien ein vermindertes Temporallappenvolumen bei schizophrenen Patienten festgestellt werden konnte. Neben anderen Bereichen wies man in 74% der Fälle von 49 MRI Studien einen Volumenverlust des medialen Temporallappens, welcher den amygdalo-hippocampalen Komplex sowie den parahippocampalen Gyrus einschließt, nach. Diese Erkenntnisse stimmen mit post-mortem Untersuchungen überein und gehören zu den am besten gesicherten MRI-Befunden im Hinblick auf Schizophrenie [31].

Olabi et al. stellten bei Schizophrenen außerdem ein signifikant reduziertes Gesamtgehirnvolumen (-7%) sowie eine generelle Verminderung der grauen Substanz fest. Frontal konnte man eine Volumenreduktion sowohl der grauen als auch der weißen Substanz, parietal und temporal ausschließlich der weißen Substanz ausmachen [32].

Unter den kortikalen Abweichungen, stellt die zytoarchitektonische Veränderung der rostralen entorhinalen Hirnregion bei schizophrenen Patienten eine wesentliche hirstrukturelle Änderung dar. Als Ursache wird eine pränatale neuronale Migrationsstörung innerhalb des zentralen Nervensystems angenommen. Epidemiologische Befunde legen den fünften Schwangerschaftsmonat als Zeitfenster für Störungen bei der Neuronenwanderung nahe [25].

Des Weiteren konnten in post-mortem Studien Veränderungen im Hirngewebe schizophrener Patienten bezüglich der Dendritenlänge sowie der Anzahl dendritischer Dornfortsätze festgestellt werden [33].

Was die Neurochemie angeht, steht die Erforschung dreier Transmittersysteme als der Ansatzpunkt der aktuellen medikamentösen Behandlung im Fokus der Wissenschaft. Für die Krankheitsentstehung wird eine dopaminerge, glutamaterge und serotoninerge Transmissionsstörung im zentralen Nervensystem verantwortlich gemacht [34]. Ausgehend von der Dopaminhypothese wurde ein Ungleichgewicht dieser Neurotransmittersysteme in Zusammenhang mit schizophrenen Psychosen gebracht [35]. Es wird angenommen, dass Schizophrenie mit einer Unterfunktion von Dopaminneuronen im präfrontalen Kortex einhergeht. Dadurch wiederum verringert sich die hemmende Kontrolle der präfrontalen Dopaminneuronen auf jene im limbischen Hirnbereich, was letztlich zu einer gesteigerten Aktivität des mesolimbischen Dopaminsystems führt [36].

1.4 Molekulargenetische Befunde

Zur Identifizierung des genetischen Beitrags im Hinblick auf die Entstehung schizophrener Psychosen kommen mehrere molekulargenetische Analysen zum Einsatz. Im Folgenden wird auf Kopplungs- und Assoziationsanalysen, sowie auf Copy Number Variations und Sequenzierung näher eingegangen.

1.4.1 Kopplungsanalysen

Eine Genkopplung liegt vor, wenn Gene auf demselben Chromosom lokalisiert sind und gemeinsam vererbt werden. Eine Entkopplung kann lediglich durch „Crossing over“ während der Meiose stattfinden. Mit zunehmender Entfernung der Gene auf dem Chromosom, steigen die Rekombinations- und damit die Entkopplungswahrscheinlichkeit proportional an. Die Häufigkeit der Rekombination ist demnach ein Maß für die chromosomale Entfernung zweier Gene. Die Rekombinationshäufigkeit von 1% entspricht dabei einer Kartierungseinheit (map unit) beziehungsweise einem Centimorgan [37]. Eine statistisch sichere Kopplung zweier Genorte wird durch einen Lod-Score von 3 oder größer angegeben. Ein Lod-Score von -2 oder kleiner schließt dagegen eine gemeinsame Transmission zweier Loci aus [38].

Die Kopplungsanalyse war eine der ersten molekulargenetischen Methoden um nach den klinischen Grundlagen schizophrener Psychosen zu suchen [39].

Zielsetzung dieses Ansatzes ist es innerhalb von Familien mit mindestens zwei kranken Mitgliedern eine gemeinsame Vererbung von genetischen Markern auf einer bekannten chromosomalen Position mit der Erkrankung herauszufinden. Parametrische Kopplungsanalysen kommen für die Identifizierung von Vulnerabilitätsgenen komplexer genetischer Erkrankungen nur bedingt in Frage, da hierfür die Art des Erbganges, die Frequenz des Gens sowie dessen Penetranz klar sein müsste.

Im Allgemeinen haben Kopplungsstudien im Vergleich zu Assoziationsstudien zwei Vorteile. Zum einen besteht nur ein minimales Risiko der Replikation falsch-positiver Ergebnisse, zum anderen benötigt man lediglich eine kleine Markeranzahl um das Genom weitgehend abzudecken. Der Nachteil von Kopplungsanalysen besteht allerdings darin, dass Gene, welche nur einen kleinen Effekt haben, häufig unentdeckt bleiben [40]. In Zukunft werden Kopplungsstudien zu Gunsten modernerer Verfahren wie Hochdurchsatzsequenzierungen wohl eher in den Hintergrund treten [39].

1.4.2 Assoziationsstudien

Die Möglichkeit DNA zu amplifizieren erleichterte die Durchführung von Kandidatengenstudien [39]. Hierbei wird die Häufigkeit eines Risikofaktors in Kollektiven nicht verwandter Patienten mit Kontrollen verglichen. Kommt in einer Gruppe ein Faktor, also ein gewisses Allel oder eine DNA-Sequenzvariante, überzufällig oft vor, so spricht man von einer Assoziation. Auf Grund der Tatsache, dass die Allelhäufigkeiten in Bevölkerungsgruppen differieren können, sollte das Patienten- und Kontrollkollektiv denselben ethnischen Hintergrund haben [41]. Kommt es auf Grund von Populationsmischung oder Subpopulationen zu falsch-positiven Befunden, liegt *genetisches Confounding* bzw. *Populationsstratifikation* vor. Dieses Phänomen sowie Genotypisierungsfehler lassen sich in Fall-Kontroll-Studien durch Marker, welche sich zwar auf unterschiedlichen Chromosomen befinden, allerdings im Kopplungsungleichgewicht stehen oder durch Abweichungen des Hardy-Weinberg-Equilibriums, aufdecken. Ist ein Polymorphismus mit der untersuchten Erkrankung assoziiert, kann er selbst an der Krankheitsentstehung beteiligt sein oder er befindet sich mit der kausalen Variante im Linkage Disequilibrium (LD) und nimmt selbst keinen Einfluss auf die Krankheit [42]. Auch wenn bei Assoziationsanalysen viele Marker benötigt werden, um das humane Genom weitgehend zu untersuchen, haben sie den Vorteil, dass auch Gene, welche lediglich einen kleinen Beitrag zur Ätiopathogenese einer Erkrankung leisten, nachgewiesen werden können [40].

1.4.3 Genomweite Assoziationsstudien

Der technische Fortschritt erlaubt mittlerweile die Genotypisierung von mehreren Millionen SNPs in nur einem Experiment. Auch wenn die Ergebnisse von genomweiten Assoziationsstudien (GWAS) Rückschlüsse auf die Pathophysiologie schizophrener Erkrankungen geben können, sind sie auf Grund der meist geringen Odds Ratios nicht als Biomarker für einzelne Individuen geeignet. Da die Samplegröße einen der wichtigsten limitierenden Faktoren der GWAS im Hinblick auf schizophrene Psychosen darstellt, wurde die Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium (PGC) gegründet [43]. Zielsetzung war die Aufarbeitung aller vorhandener Schizophreniesamples mit veröffentlichten oder unveröffentlichten GWAS Genotypen in nur einer einzigen systematischen Analyse [44]. Die bislang größte genomweite

Assoziationsstudie im Hinblick auf Schizophrenie umfasste 36989 Fälle und 113075 Kontrollen. Dabei konnten 128 unabhängige Assoziationen, welche 108 Genloci umspannen, gefunden werden. 75% der identifizierten Loci enthalten Gene, welche für Proteine kodieren. Einige Ergebnisse stützen führende pathophysiologische Hypothesen im Hinblick auf die Krankheitsentstehung schizophrener Psychosen oder heben mögliche Angriffspunkte therapeutischer Relevanz hervor. So fand man neben der Assoziation für DRD2, bei welchem es sich um einen Angriffspunkt antipsychotischer Medikamente handelt, auch Assoziationen für Gene, welche bei der glutamatergen Neurotransmission und synaptischen Plastizität eine Rolle spielen (z.B. GRM3, GRIN2A, GRIA1) [45].

1.4.4 Copy Number Variations

Nach Abschluss des Human Genome Projects, begannen neue Methoden zum Scan des gesamten Genoms die Lücke zwischen traditionellen zytogenetischen Analysen (>2 Mb) und Mutationsanalysen mittels DNA-Sequenzierung (<1 kb) zu schließen. Auf diese Art und Weise konnte eine große Anzahl an Varianten, unter anderem Copy Number Variations (CNVs) im menschlichen Genom detektiert werden. CNVs sind definiert als der Verlust oder Gewinn genomischer DNA-Sequenzen mit einer Größe von über 1 kb [46]. Assoziationen mit Schizophrenie konnten unter anderen für die 3q29 Mikrodeletion [47, 48] und CNVs der Genloci 16p11.2 [49], 17p12 [50] und 17q12 [51] gefunden werden. Des Weiteren identifizierte man Assoziationen für die Bereiche 15q13.3, 1q21.1 und 15q11.2, welche in nachfolgenden Studien repliziert werden konnten [48, 50, 52]. Mikrodeletionen an 15q13.3 und 1q21.1 scheinen das Risiko einer Person an Schizophrenie zu erkranken um ein 15-faches zu erhöhen [43]. Auch das PGC-Konsortium fand mit ihrer großangelegten Studie, welche eine Kohorte von 21094 schizophrenen Patienten und 20227 Kontrollen einschloss, eine genomweite Assoziation für eine Deletion sowie für eine Duplikation am Genort 1q21.1. Daneben waren auch Duplikationen der Genloci 7q11.23 und 16p11.2 sowie Deletionen an 2p16.3, 3q29, 15q13.3, 16p11.2 und 22q11.21 genomweit signifikant [53].

Da CNV Studien zum Teil sehr hohe Odds ratios aufweisen, könnten assoziierte Deletionen oder Duplikationen zukünftig als Biomarker geeignet sein [43].

1.4.5 Sequenzierung

Die Sequenzierung erlaubt eine basengenaue Analyse der DNA und kann sowohl das ganze Genom umfassen, als auch auf das Exom beschränkt sein. Diese Techniken können in Fall-Kontroll-Studien oder bei der Detektierung von de novo Mutationen angewendet werden, in dem man gesunde Eltern und ein erkranktes Kind (Triads) oder Familien mit einer Anhäufung schizophrener Subtypen sequenziert [54]. Um bei der Sequenzierung falsch-positive Assoziationen zu vermeiden, sollten die Samples möglichst groß sein oder die assoziierten Befunde in größeren Gruppen repliziert werden [43]. Das bisher größte Sequenzierungsprojekt im Zusammenhang mit Schizophrenie erfolgte an 623 Triads. Dabei konnten de novo Mutationen in den glutamatergen postsynaptischen Proteinen ARC und NMDAR gefunden werden [55]. Unterstützung dafür erhielten die Ergebnisse durch die bislang größte Exomsequenzierungsstudie, welche 2536 an Schizophrenie erkrankte Patienten und 2543 Kontrollen umfasste [56].

Nach dem allgemeinen Überblick zu den molekulargenetischen Befunden bei schizophrenen Psychosen, soll nun näher auf das Kandidatengen SMARCA2 eingegangen werden, welches in Zusammenhang mit Schizophrenie stehen könnte.

1.5 Das Kandidatengen SMARCA2

1.5.1 Genregion 9p und Kandidatengenregion 9p24

Das Kandidatengen SMARCA2 ist auf dem Chromosom 9p24.3 lokalisiert.

Für die Genregion 9p konnten positive Kopplungsbefunde im Hinblick auf schizophrene Psychosen identifiziert werden. In einer genomweiten Kopplungsanalyse von fünf Multiplexfamilien wurde neben den chromosomalen Regionen 3q und 5q auch 9p als potentielle Kandidatenregion herausgestellt. Für D9S921 auf 9p konnte unter der Annahme eines dominanten Modells ein maximaler LOD Score von 2.0 bestätigt werden [57]. Außerdem deutete eine Genomscan-Metaanalyse auf eine signifikante Kopplung des Genabschnittes 9p22.3-21.1 mit der schizoaffektiv-bipolaren- und der Bipolar-I-Störung hin ($p < 0,01$) [58].

Im Hinblick auf die positiven Assoziationsbefunde der im Bereich von 9p24 lokalisierten Suszeptibilitätsgene mit Schizophrenie, ist dieser Genabschnitt, in dem auch SMARCA2 liegt, eine interessante Kandidatengenregion (Tab. 3).

An diesem Genlokus befindet sich SLC1A1 (Solute carrier family 1, member 1), bei welchem es sich um ein potentielles Kandidatengen handelt, das für den Glutamattransporter EAAT3 (Excitatory amino acid transporter 3) kodiert. Dieser verhindert durch die Inaktivierung von synaptischem Glutamat das Ansteigen der extrazellulären Glutamatkonzentration auf ein neurotoxisches Level [59]. Glutamat interagiert mit NMDA-Rezeptoren, von denen angenommen wird, dass eine Dysfunktion mit der Entstehung von Schizophrenie vergesellschaftet ist [60]. In einer Fall-Kontroll-Studie wurden in einem japanischen Sample vier SNPs im Bereich von SLC1A1 mit der Erkrankung signifikant assoziiert gefunden [61]. Des Weiteren identifizierten Rees et al. exonische Deletionen in besagtem Gen in 0,047% der schizophrenen Fälle und 0,0075% der Kontrollen [62]. Überdies konnten in SLC1A1 weitere exonische Deletionen in einer kanadischen [63], palauanischen [64] und einer deutschen [65] Kohorte sowie in einem Mischkollektiv [66] identifiziert werden.

Neben SLC1A1 ist in dieser Genregion auch das Gen RFX3 lokalisiert, für welches eine CNV-Deletion bei einem an Schizophrenie erkrankten Patienten beschrieben wurde [67]. Ein weiteres mutmaßliches Kandidatengen in der Region 9p24.1 stellt JAK2 dar. Bei 7 von 454 nicht miteinander verwandten schizophrenen Patienten wurde eine seltene exonische CNV-Deletion mit 486659bp gefunden [63].

Auch wenn bisher oftmals nur seltene CNVs in Einzelfällen gefunden werden konnten, lassen sich doch relevante Tendenzen im Hinblick auf Schizophrenie erkennen. Des Weiteren wurde über eine isolierte de novo Mosaikduplikation 9p bei einem autistischen Patienten berichtet, was die Genregion 9p24.3-9p23 als möglichen Kandidatenlokus für Autismus identifizierte [68]. Innerhalb dieses Bereiches (Chr9:98,998-334,508), in dem die Gene C9orf66, CBWD1, DOCK8 und FOXD4 liegen, konnte eine 235kb große CNV-Deletion gefunden werden, die vermutlich mit Autismus assoziiert ist [69]. Bei dieser Erkrankung handelt es sich, wie auch für das Krankheitsbild der Schizophrenie angenommen wird, um eine neuronale Entwicklungsstörung [70]. Da sich die Symptomatik beider Erkrankungen teilweise zu überlappen scheinen [71], sind auch die genetischen Befunde im Hinblick auf Autismus interessant.

Tabelle 3: Übersicht über putative Kandidatengene für schizophrene Psychosen im Bereich von 9p24

| Gen | Lokus | Assoziation | |
|---------------|--------|-----------------------------|--------|
| | | Kollektiv | Studie |
| SCL1A1 | 9p24.2 | Japan | [61] |
| | | Großbritannien | [62] |
| | | Palauan (Ozeanien) | [64] |
| | | Mischkollektiv ¹ | [66] |
| | | Kanada | [63] |
| | | Deutschland | [65] |
| RFX3 | 9p24.2 | Mischkollektiv ² | [67] |
| JAK2 | 9p24.1 | Kanada | [63] |

1: 58% Kaukasier, 27% Afroamerikaner, 9% Asiaten, 3% Lateinamerikaner und 3% andere

2: 78% Kaukasier, 18% Afroamerikaner, 4% Asiaten, Pazifikinsulaner, Indianer

1.5.2 Chromosomale Position und Aufbau

Das Kandidatengen SMARCA2 ist Teil der SMARC-Familie (Swi/Snf-related, matrix-associated, actin-dependant regulator of chromatin) [72], welche aus den fünf großen Gruppen SMARCA, SMARCB, SMARCC, SMARCD und SMARCE besteht. Sie spielt auf Grund ihrer chromatinremodellierenden Eigenschaft im Hinblick auf die Epigenetik eine zentrale Rolle. Mutationen dieser Gene stehen in Verdacht neuronale Erkrankungen beziehungsweise Krankheiten, welche auf eine gestörte Hirnentwicklung zurückzuführen sind, hervorzurufen (Tab. 4) [73].

Das Gen SMARCA2 enthält insgesamt 34 Exone [74]. Mit Exons und Introns besteht es aus 178.282 Basenpaaren und erstreckt sich von 2,015,342bp bis 2,193,623bp (Abb. 1).

Tabelle 4: Assoziationen von Genen der SMARC-Familie mit neurologischen Erkrankungen, die auf eine gestörte Hirnentwicklung zurückzuführen sind

| Genfamilie | SWI/SNF Homolog | Gen | Assoziierte Erkrankung | Referenzen |
|------------|-----------------|---------|-------------------------------------|------------|
| SMARC | SWI2, ISNF2 | SMARCA2 | SCZ ¹ , NBS ² | [74-76] |
| | | SMARCA4 | CSS ³ | [77-79] |
| | | SMARCB1 | NBS, CSS, ID ⁴ | [77-83] |
| | SWI3 | SMARCC1 | ASD ⁵ | [84] |
| | | SMARCC2 | ASD | [84] |
| | | SMARCE1 | CSS | [77, 78] |

1: Schizophrenie

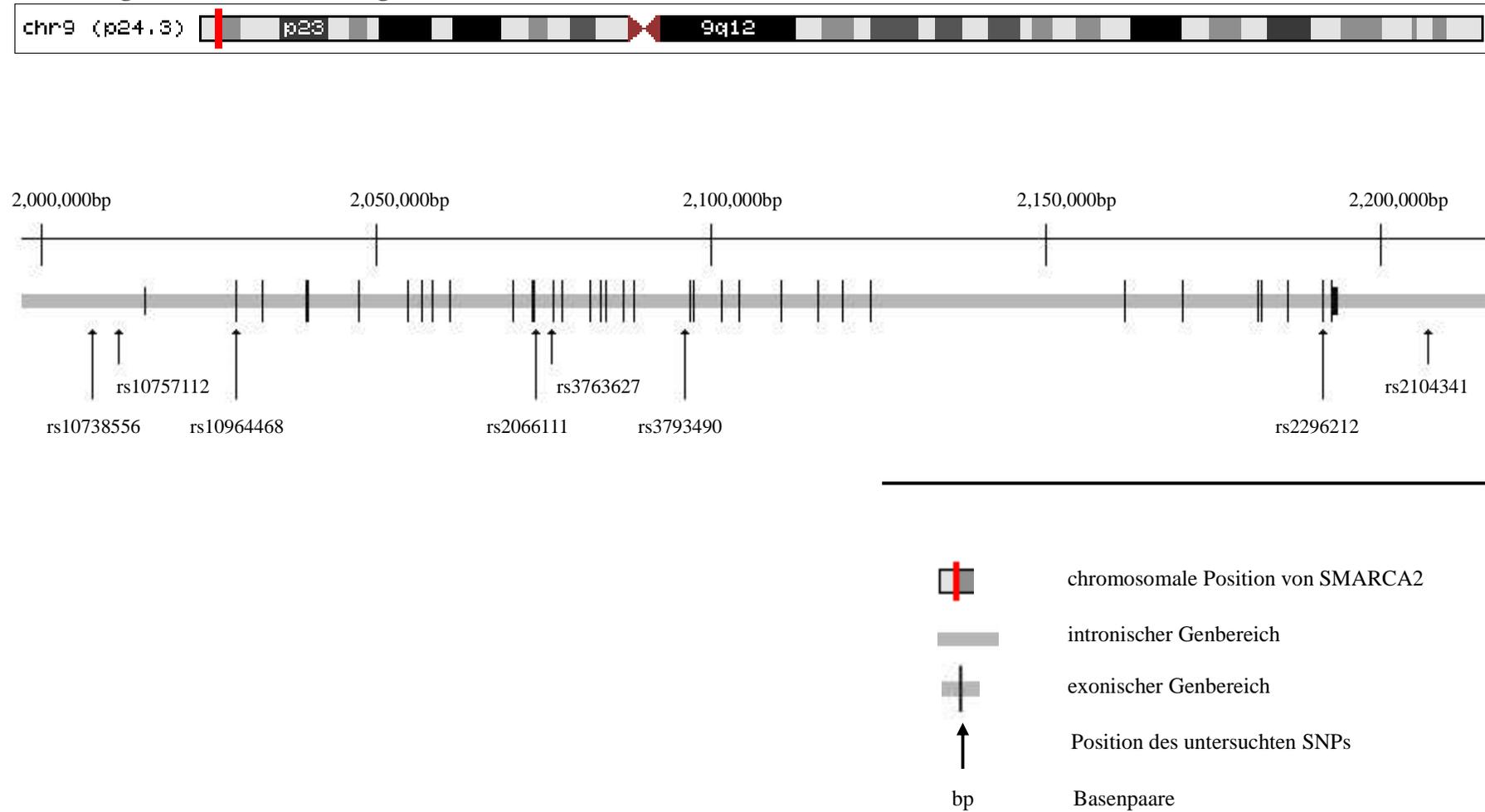
2: Nicolaides-Baraitser-Syndrom

3: Coffin-Siris-Syndrom

4: Geistige Behinderung

5: Autismus-Spektrum-Störung

Abbildung 1: Chromosomale Lage und Aufbau von SMARCA2 mit SNPs



Quelle: nach [85], Version 37.5

1.5.3 Genprodukt: SMARCA2

1.5.3.1 Proteinstruktur und Homologie zu Drosophila

Das humane Brahmamprotein (hbrm) ist das Genprodukt von SMARCA2. Es besitzt die molekulare Masse von 180.649 kDa und ist im Zellkern lokalisiert. Analysen der Aminosäuresequenz konnten zeigen, dass hbrm und BRM der Drosophila zu 56% identisch sind. Insbesondere drei Regionen sind von Drosophila zu Mensch erhalten geblieben. Dabei handelt es sich um die Helikase- und Bromodomäne sowie um die amino-terminale Region. Die Helikasedomäne beinhaltet sieben Bereiche, die im Hinblick auf Helikasen anderer Organismen wie zum Beispiel bei *Escherichia coli*, Viren, *Saccharomyces cerevisiae*, *Drosophila melanogaster* und Mäusen nahezu unverändert geblieben sind [87-92]. Der zweite homologe Bereich zwischen BRM und hbrm ist die Bromodomäne, welche sich am C-terminalen Ende befindet. Sie liegt in diversen Transkriptionsregulatoren wie in der Swi2/Snf2-Domäne der Hefe, dem fsh-Protein der Drosophila sowie dem humanen TAF(II)250/CCG1-Protein nahezu unverändert vor [93, 94]. Die Sequenz der Bromodomäne besteht aus 61-63 Aminosäuren. Strukturanalysen konnten zeigen, dass auf zwei vorliegenden amphipathischen α -Helices β -Schleifen folgen. Im Schleifenbereich befinden sich vier invariante Aminosäurereste. Weitere drei wurden im Bereich vier stark konservierter Prolinreste am N-Terminus identifiziert [95]. Die funktionelle Bedeutung der Bromodomäne wird in der Interaktion von Transkriptionsaktivatoren vermutet [95, 96]. Außerdem werden Wechselwirkungen zwischen der Bromodomäne und acetylierten Histonen angenommen. Die Bromodomäne hat dabei eine stabilisierende Wirkung auf Interaktionen zwischen dem Swi/Snf-Komplex und den Histonen, was für die Chromatinremodellierung eine wichtige Rolle spielt [97]. Der dritte homologe Bereich befindet sich am N-Terminus des Proteins. Auch wenn in der Primärsequenz lediglich 200 Aminosäuren von BRM zu hbrm erhalten geblieben sind, ist das N-terminale Ende beider Proteine durch eine äußerst prolin- und glutaminreiche Region gekennzeichnet, welche sich mit einem geladenen Proteinbereich (Charged Region) überschneidet. Die prolin- und glutaminreiche Region enthält 22% Prolin, 16% Glutamin und wird kodiert vom Bereich zwischen der ersten und der 366. Aminosäure. Die Bedeutung solcher Regionen für die transkriptionelle Aktivierung konnte beispielsweise für den humanen

Transkriptionsfaktor AP-2 belegt werden [98]. Der geladene Proteinbereich von hbrm enthält die eigentliche Homologiesequenz zu BRM. Er besteht aus einer Abfolge von positiv und negativ geladenen Abschnitten. Die Sequenz erstreckt sich von Aminosäure 320 bis 684 und setzt sich aus 20% basischen und 21% sauren Resten zusammen [92]. Geladene Gruppen sind ein bekanntes gemeinsames Merkmal nuklearer Transkriptionsfaktoren [99]. Im hbrm-Protein befinden sich neben der Charged-Region stark geladene Bereiche zwischen der Helikase- und Bromodomäne sowie am C-terminalen Proteinende [92].

Der Umstand, dass zwischen Drosophila und Mensch Homologien dreier Proteinbereiche nachgewiesen werden konnten, verdeutlicht die evolutionäre Bedeutung dieser konservierten Regionen. Desweiteren lässt der Aufbau von hbrm Rückschlüsse auf dessen Funktion zu, da sowohl für die Bromodomäne als auch für die geladenen Proteinbereiche Zusammenhänge zu Transkriptionsprozessen hergestellt werden konnten. Dies wiederum verdeutlicht die epigenetische Bedeutung von SMARCA2.

1.5.3.2 Funktion

Muchardt und Yaniv untersuchten die hbrm-Aktivität in zwei unterschiedlichen Systemen. Einmal als E2-Fusionsprotein, ein anderes Mal als Kotransfektion des intakten Proteins mit einem Glucokortikoidrezeptor (GR). Im Versuch als Fusionsprotein mit der BPV-1 E2 DNA-Bindungsdomäne wirkte hbrm, wenngleich abhängig von der Anzahl der E2 Bindungsstellen im Promotor, als starker Transkriptionsaktivator. Die Charged Region schien lediglich für die transkriptionelle Aktivität des hBRM-E2 Fusionsproteins verantwortlich zu sein. Auf der anderen Seite konnte, im Falle einer Kotransfektion von hbrm mit einem GR Expressionsplasmid, ein signifikanter Aktivitätsabfall verzeichnet werden. Dies trat nicht nur bei einer gelöschten P/Q-Charged-, sondern auch bei einer mutierten Helikase-Domäne auf. Diese Beobachtungen deuten darauf hin, dass die geladene Domäne sowie der Helikasebereich in Bezug auf die hBRM-Aktivität bedeutsam, aber vermutlich in zwei unterschiedliche Schritte der Transaktivierung involviert ist. Beispielsweise könnte die P/Q-Charged Domäne mit dem Transkriptionsapparat, den Histonen oder HMG-Proteinen interagieren, während die Helikase-Domäne möglicherweise im Vorfeld dynamische Prozesse beeinflusst. Eine Deletion der Bromodomäne bewirkte eine

Steigerung der aktivierenden Wirkung von hBRM. Außerdem konnte in transfizierten Zellen von Bromodomänen-Mutanten im Vergleich zum Wildtyp ein höherer Steady State Level beobachtet werden. Diese Mutanten waren des Weiteren nicht länger nur im Nukleus zu finden. Die größere Stabilität der Mutanten hängt wahrscheinlich mit ihrer erhöhten Aktivität zusammen und lässt vermuten, dass die Bromodomäne mit dem Proteinumsatz zusammenhängt [92]. BRM scheint außerdem eine wichtige Rolle im Hinblick auf die Zellentwicklung im Allgemeinen sowie auf die Differenzierung von Neuronen zu haben, was mit der aktuell fokussierten Theorie der Entwicklungsstörung schizophrener Psychosen konform ist [100]. Anders als für BRG1, bei welchem das zelluläre Expressionslevel in der Phase der Differenzierung von neuronalen Vorläuferzellen zu Neuronen und Astrozyten nahezu konstant blieb, konnte für BRM ein Anstieg der intrazellulären Konzentration verzeichnet werden [101]. Überdies ist die BRM-Rekrutierung bei der Umwandlung von Oligodendrozyten-Vorläuferzellen zu neuronalen Stammzellen notwendig [102].

1.5.3.3 Epigenetische Regulation

Epigenetik bezeichnet vererbare, aber potenziell reversible Veränderungen der Genexpression, welche ohne Einfluss auf die Nukleotidsequenz entstehen [103]. Sie können durch DNA-Methylierungen, Histonmodifikationen sowie Änderungen der Chromatinstruktur mittels Chromatin-Remodellierung hervorgerufen werden [104]. Darüber hinaus kann die Genexpression durch MicroRNAs posttranskriptionell kontrolliert werden [105]. Bisher lag in Bezug auf die Entstehung von Krankheiten das Hauptaugenmerk der epigenetischen Forschung auf der DNA-Methylierung von CpG-Dinukleotiden. Dadurch wird die Genexpression einerseits durch Störung der Bindung von Transkriptionsfaktoren andererseits durch die Anziehung von Methylbindungsproteinen, welche die Chromatinkompaktierung und die Abschaltung von Genen initiieren, beeinflusst [106].

Auch wenn die epigenetische Forschung in Bezug auf komplexe Erkrankungen noch am Anfang steht, gibt es bereits empirische Studien, welche Assoziationen zwischen epigenetischen Modifikationen und Schizophrenie vermuten lassen [14]. Es wird angenommen, dass pränatale Risikofaktoren für Erkrankungen epigenetische Veränderungen der Genexpression bewirken können, was zu einer gestörten

Hirnentwicklung und damit letztlich zur Erkrankung führen kann [24].

Des Weiteren konnte in einer Metaanalyse bei Probanden europäischer Abstammung eine signifikante Assoziation zwischen Schizophrenie und einer LD-Region auf dem Chromosom 6p22.1 gefunden werden, welche unter anderem für einen Histoncluster kodiert [107]. Ebenso deutet die Wirkung zahlreicher Psychopharmaka sowohl auf die Histonacetylierung als auch auf die DNA-Methylierung, auf die Rolle der Epigenetik bei der Krankheitsentstehung von Schizophrenie hin [108].

Einen weiteren Hinweis liefert die in postmortalen Gehirnproben schizophrener Patienten gefundene Hypermethylierung der Promotorregion des Gens Reelin [109]. Guidotti et al. fanden in einer postmortalen Hirnstudie im präfrontalen Cortex sowie im Cerebellum schizophrener Patienten eine signifikante Herunterregulierung der Expression von Reelin, welches sowohl in der neuronalen Migration sowie in der Entwicklung eine Rolle zu spielen scheint [110].

Darüber hinaus wird in einem Review die Bedeutung nukleosomaler Remodellierung im Hinblick auf neurologische Entwicklungsstörungen sowie auf Erkrankungen mit geistiger Behinderung herausgestellt [73]. So konnten in humanen Exomsequenzierungsstudien Mutationen in Genen, welche für Proteine von Chromatinremodellierungskomplexen kodieren, mit Autismus-Spektrum-Störungen sowie mit dem Nicolaidis-Baraitser- und dem Coffin-Siris-Syndrom assoziiert werden [83, 111, 112]. Diese Befunde verdeutlichen den Stellenwert der Chromatinremodellierung in Bezug auf die geistige Entwicklung und kognitive Funktionen.

HBrm stellt einen wesentlichen Bestandteil des Chromatin-Remodellierungskomplexes SWI/SNF (mating type switching/ sucrose non-fermenting) dar [74].

In allen Eukaryonten existieren mindestens fünf Komplexe (SWI/SNF, ISWI, NURD/Mi-2/CHD, INO80 und SWR1). Dabei handelt es sich um spezialisierte Multiproteinapparaturen, welche den Zugang zur DNA mittels nukleosomaler Veränderungen im Hinblick auf Struktur, Anordnung und Positionierung, ermöglichen. Alle Remodellierungskomplexe besitzen eine katalytische ATPase-Untereinheit, welche für die Chromatinstrukturierung benötigt wird [113].

Komplexe zur DNA-Remodellierung konnten erstmalig in Bäckerhefe (*Saccharomyces cerevisiae*) nachgewiesen werden. Bereits 1992 wurde vermutet, dass SWI/SNF-Gene,

wegen ihrer Wirkung auf Chromatin, Einfluss auf die Transkription haben müssen [114]. Hirschhorn und Kollegen zeigten daraufhin, dass die Transkription durch SNF2/SWI2, SNF5 und andere SWI/SNF Proteine, welche die Chromatinstruktur verändern, tatsächlich aktiviert wird [115]. Der Name SWI/SNF basiert auf der Erkenntnis, dass dieser Remodellierungskomplex in *Saccharomyces cerevisiae* Auswirkungen auf die Expression der Gene *HO* und *SUC2* hat, welche sowohl für den Paarungstypwechsel (mating type switching) als auch für die Saccharosevergärung von Bedeutung sind [116].

Chromatin kann in zwei diversen Formen vorliegen. Während Heterochromatin dicht gepackt und somit praktisch inert ist, handelt es sich beim Euchromatin um die funktionell aktive Chromatinvariante. Mit Hilfe der Remodellierung kann die Interaktion zwischen DNA und Histonen nichtkovalent verändert werden und somit das Anlagern von Bindungsproteinen an die DNA aktiviert werden. Der SWI/SNF-Komplex spaltet bei der Chromatinremodellierung nukleosomale Strukturen, mobilisiert und transferiert Histonoktamere entlang der DNA, verschiebt H2A/H2B Histondimere und erzeugt superhelikale DNA-Torsionen. Die für all diese Prozesse benötigte Energie wird durch die Hydrolyse von Adenosintriphosphat (ATP) erzeugt.

Bislang konnte keine sequenzspezifische Bindung des Multiproteinkomplexes identifiziert werden. Stattdessen geht man davon aus, dass die Interaktion mit Transkriptionsfaktoren für die DNA-Bindung ausschlaggebend ist. Diese vermitteln die Bindung des SWI/SNF-Komplexes an spezifische Chromatinregionen [104]. Die ATPase-Untereinheiten gehören zur Swi2/Snf2-Proteinfamilie. Dazu zählen Swi2/Snf2, BRM, hbrm und BRG1 [117]. In Säugetieren gibt es multiple Formen von SWI/SNF-Komplexen, welche von 9-12 Proteinen gebildet werden, die eine Masse zwischen 47 und 250 kDa aufweisen. Man bezeichnet diese Proteine als BAFs (*BRG1* oder *BRM-associated factors*) [118].

In humanen Zellen konnten zwei verschiedene ATPase-Untereinheiten nachgewiesen werden, welche über 70% identisch sind und eine deutliche Homologie zu Swi2/Snf2 aufweisen: hbrm und BRG1 [119]. Obwohl die Sequenzähnlichkeit eine nahezu identische Funktion vermuten lässt, konnte gezeigt werden, dass BRM und BRG1 während der Zellproliferation und –differenzierung durch Protein-Protein-Interaktion mit unterschiedlichen Promotoren interagieren. Beide reagieren bevorzugt mit

bestimmten Klassen von Transkriptionsfaktoren und sind somit für verschiedene Signalwege von Bedeutung. Während BRG1 an Zinkfingerproteine bindet, interagiert BRM mit zwei Ankyrin-Repeat-Proteinen, ICD22 und CBF-1, die wesentliche Bestandteile der Notch-Signalübertragung darstellen. Dieser Signalweg ist besonders für die Kontrolle der Zelldifferenzierung in zahlreichen Entwicklungsprozessen wichtig [120]. In diversen Zelltypen liegen unterschiedliche Zusammensetzungen der Remodellierungskomplexe vor, sowohl im Hinblick auf die ATPase-Domäne als auch auf die assoziierten Proteine [117]. Es gibt aber auch gewisse Zelllinien, in denen sowohl BRG1 als auch hbrm fehlen, was darauf hindeutet, dass sie für die Zellviabilität nicht zwingend notwendig sind und der SWI/SNF-Komplex auf die Bedürfnisse differenzierter Zelltypen zugeschnitten ist [121].

1.5.4 Vorbefunde zu SMARCA2

Zahlreiche Studien lassen einen Zusammenhang zwischen SMARCA2 und schizophrenen Psychosen sowie Hirnentwicklung vermuten (Tab. 5). In einer genomweiten Expressionsstudie konnte mittels DNA-Microarrayanalysen von postmortalen dorsolateralen präfrontalen Kortexen bei an chronischer Schizophrenie erkrankten Patienten eine im Vergleich zum Kontrollkollektiv 1,42fach höhere SMARCA2 (=hSNF2a)-Expression nachgewiesen werden ($p=0,037$) [122].

Des Weiteren untersuchten Koga et al. in der Genregion von SMARCA2 11883 SNPs auf eine Assoziation mit Schizophrenie. Das Patientenkollektiv, bei welchem die Diagnostik nach den Kriterien der DSM-IV erfolgte, umfasste mit einer Größe von 100 japanischen Patienten eine relativ kleine Stichprobe. Nach Korrektur für multiples Testen ergaben sich keine Assoziationen zwischen den getesteten SNPs und einer schizophrenen Erkrankung. In einer Replikation wurden die fünf SNPs, deren p-Werte auf einen Trend hindeuteten, erneut auf einen Zusammenhang im Hinblick auf Schizophrenie überprüft. Hierbei setzte sich das Gesamtkollektiv aus 576 japanischen Patienten mit Schizophrenie und 576 gesunden japanischen Kontrollen zusammen. Eine signifikante Assoziation konnte für den nicht-synonymen SNP rs2296212 in Exon 33 (D1546E, $p=0,009$) gefunden werden. Dies wurde auch in einer zweiten Replikation mit 1344 an Schizophrenie erkrankten Japanern und ebenso vielen japanischen Kontrollen bestätigt ($p=0,04$). Außerdem fand man in beiden Versuchsreplikationen durch

Genotypisierung von 34 Taq SNPs innerhalb des SMARCA2 Gens für weitere drei SNPs eine Assoziation mit Schizophrenie. Bei diesen SNPs handelte es sich um rs2066111, rs3763627 (Intron 12) und rs3793490 (Intron 19). Diese drei Polymorphismen befanden sich darüber hinaus in einem mäßigen Kopplungsungleichgewicht. Das Risikoallel E1546 des Markers rs2296212 führte zu einem kleineren Wirkungsgrad im Hinblick auf die Kernlokalisierung von BRM. Außerdem wird vermutet, dass die Funktionalität der E1546- im Vergleich zur D1546-Isoform eingeschränkt ist. Risikoallele der intronischen SNPs rs3763627 und rs3793490 konnten des Weiteren mit einer geringen SMARCA2 Genexpression im postmortalen präfrontalen Cortex assoziiert werden. In einem Mausmodell von SMARCA2-Knockoutmäusen untersuchte man außerdem die soziale Interaktion der Mäuse. Das Ergebnis zeigte, dass bei SMARCA2- Knockoutmäusen im Vergleich zu den Wildtypmäusen die Kontaktaufnahme mit einer fremden Maus signifikant kürzer dauerte, was auf eine gestörte soziale Interaktion der Knockoutmäuse hindeutet.

Da bei der Pathophysiologie von Schizophrenie eine gestörte NMDA rezeptor-abhängige Signalvermittlung und ein hyperdopaminerger Status vermutet wird, wurde in einem weiteren Versuch die Genexpression von SMARCA2 im Gehirn von Mäusen untersucht, nachdem man diese mit psychotischen und antipsychotischen Medikamenten behandelt hatte. Es zeigte sich, dass sich nach einer zwölf-tägigen Behandlung mit MK-801, einem nicht-kompetitiven NMDA Rezeptorantagonist und dem indirekten Dopaminrezeptoragonist Metamphetamin die Expression von SMARCA2 im Mausgehirn signifikant verringert hat. Nach der Gabe der antipsychotischen Medikamente Haloperidol und Olanzapin über einen Zeitraum von sieben Wochen stieg die SMARCA2 Expression jedoch deutlich an. Diese Ergebnisse stützen die Hypothese, dass das Protein BRM ein potentielles Schlüsselmolekül im Hinblick auf die Pathophysiologie von Schizophrenie sein könnte. Verschiedene psychogene und genetische Faktoren können demnach die BRM Konzentration verringern, so dass die Expression anderer Gene beeinflusst wird, was letztlich zur Entwicklung einer schizophrenen Erkrankung führen könnte [74].

Watanabe und Mitarbeiter konnten desweiteren zeigen, dass der SWI/SNF-Komplex zusammen mit REST/NRSF einen spezifischen Superkomplex bildet [123]. Das gezielte Abschalten von REST/NRSF in einer humanen neuronalen Zelllinie (SH-5YSY) führte

zu einer statistisch signifikanten Abnahme der SMARCA2-Genexpression. Gewisse Gene können demnach eine transkriptionelle Deregulation von SMARCA2 bewirken. In kortikalen Mausneuronen kam es durch das Downregulieren von SMARCA2 zu einem Anstieg der axonalen Länge, was einen Einfluss auf die Neuroplastizität vermuten lässt. Des Weiteren registrierte man im Vergleich zu sh-NonSilencing transfizierten Kontrollzellen bei sh-SMARCA2 transfizierten kortikalen Neuronen eine Zunahme der Gesamtzahl der dendritischen Dornfortsätze [124], was mit den Ergebnissen von humanen postmortem Studien bei schizophrenen Patienten übereinstimmt [33].

Sengupta et al. untersuchten in einer Assoziationsstudie den in der kodierenden Region liegenden Trinukleotid-Repeat-Polymorphismus CAA/CAG auf eine Assoziation mit Schizophrenie, welcher für die N-terminale Polyglutamin-Domäne im Brahma Protein kodiert. Jedoch konnte weder in Familien- noch Fall-Kontroll-Studien signifikante Zusammenhänge zwischen dem Polymorphismus und Schizophrenie gefunden werden [72].

Neben der Bedeutung für schizophrene Psychosen spielt SMARCA2 auch eine zentrale Rolle in der Entstehung des Nicolaides-Baraitser-Syndroms.

Der Name dieses Syndroms geht auf die pädiatrische Neurologin Paola Nicolaidis und den klinischen Genetiker Michael Baraitser (1937-) zurück, welche 1993 über ein sechzehnjähriges Mädchen mit einem bis dato undiagnostizierten Syndrom berichteten [125]. Der Symptomkomplex besteht aus schwerer geistiger Behinderung mit fehlender oder eingeschränkter Sprachfähigkeit, Epilepsie, Minderwuchs, dünnem Haar, Brachydaktylie, prominenten Fingergelenken und breiten distalen Phalangen. Als wichtigste Differentialdiagnose gilt das Coffin-Siris-Syndrom [126], welches sich durch verminderte Intelligenz, Entwicklungsverzögerung, frühe Ernährungsprobleme, grobe Gesichtszüge, spärlichem Haupthaar, Infektionsanfälligkeit und hypoplastischen oder fehlenden distalen Phalangen und Finger- bzw. Fußnägeln auszeichnet [127]. Bei der Sequenzierung der Exone von zehn an NBS erkrankten Personen konnten bei acht Patienten heterozygote Varianten in SMARCA2 identifiziert werden, welche in der Genregion, die für die ATPase-Domäne kodiert, lokalisiert waren. Nach einer Sequenzierung der Exone 15-25 bei 34 weiteren betroffenen Individuen, wurden 27 nichtsynonyme Mutationen und eine Mutation in den Sequenzen der Spleißstellen, 2bp stromabwärts von Exon 24, gefunden. In 15 Fällen lag die elterliche DNA vor. Jedoch

konnte bei keinem Elternteil eine nichtsynonyme SMARCA2-Mutation ausgemacht werden, was bei den Kindern für de novo-Varianten spricht. Von den 36 identifizierten Mutationen befanden sich 4 in Exon 15, 11 in Exon 18, 3 in Exon 19, 4 in Exon 24 und 14 in Exon 25. Um die Wirkung der SMARCA2-Expression auf die drei Hauptsymptome von NBS (geistige Behinderung, Mikrozephalie und Hypotrichosis) zu testen, führte van Houdt immunhistochemische Studien durch. Dabei wurde die SMARCA2-Expression in der Großhirnrinde und in Haarfollikeln von Mausembryonen mit Hilfe von unabhängigen SMARCA2-Antikörpern untersucht. Das Ergebnis zeigte, dass Zellen innerhalb des Epithels von sich entwickelnden frühen Haarfollikeln SMARCA2 exprimierten, was einen Zusammenhang zwischen Gen und der Haarfollikelentwicklung bzw. der entstehenden Hypotrichosis vermuten lässt. Auch was die SMARCA2-Expression während der Entwicklung der Großhirnrinde betraf, konnte eine Korrelation mit den NBS-Symptomen ausgemacht werden. Alle nichtsynonymen SMARCA2-Mutationen veränderten ultrakonservierte Aminosäuren. Ferner liegt die Vermutung nahe, dass sich die gefundenen Mutationen dominant-negativ oder in einem Funktionszugewinn äußern [75].

Tabelle 5: Übersicht über die Vorbefunde von SMARCA2 und dessen Genprodukt BRM

| Studiendesign | Studie | Fragestellung | Ergebnis |
|---|---------------|--|-------------------------------------|
| Genomweite Assoziationsstudie | [74] | Assoziation der SNPs rs2296212, rs2066111, rs3763627 und rs3793490 mit SCZ | Assoziation mit Schizophrenie |
| Familienstudie, Fall-Kontroll-Studie | [72] | Assoziation des Trinukleotid-Repeat-Polymorphismus CAA/CAG mit SCZ | Keine Assoziation mit Schizophrenie |
| Expressionsstudie | [122] | Erhöhte Expression von SMARCA2 in postmortalen Kortexen schizophrener Patienten | Assoziation mit Schizophrenie |
| Expressionsstudie | [101] | Anstieg der intrazellulären BRM-Konzentration während der Differenzierung von Vorläuferzellen zu Neuronen und Astrozyten | Assoziation mit Hirnentwicklung |
| Expressionsstudie | [102] | Rekrutierung von BRM bei der Umwandlung von Oligodendrozyten-Vorläuferzellen zu neuronalen Stammzellen | Assoziation mit Hirnentwicklung |
| Expressionsstudie | [124] | Downregulation von SMARCA2 hat Einfluss auf Neuroplastizität | Assoziation mit Hirnentwicklung |
| Immunhistochem. Studie | [75] | Wirkung von SMARCA2 auf Hauptsymptome von NBS | Assoziation mit Hypotrichosis |

1.6 Fragestellung

SMARCA2 ist ein vielversprechendes Kandidatengen für Schizophrenie mit postuliertem Einfluss auf Hirnentwicklung und Neurotransmission.

Es spielt im Hinblick auf die Chromatinremodellierung und die damit verbundene Transkriptionsaktivierung eine wichtige Rolle. Assoziationen mit Schizophrenie konnten sowohl in genomweiten Assoziations- [74] als auch in CNV-Studien [67] identifiziert werden.

Im Rahmen dieser Doktorarbeit wurde untersucht, ob Haplotypen oder einzelne SNPs im Gen SMARCA2 mit schizophrenen Psychosen assoziiert sind und weiteren Aufschluss über die Beteiligung epigenetischer Mechanismen zur Krankheitsentstehung liefern. Dieser Hypothese sollte mittels Assoziations- und Haplotypanalysen auf den Grund gegangen werden.

Gegenstand der Arbeit war es die für ein japanisches Patientenkollektiv bereits vorgeschriebenen assoziierten SNPs [74] sowie die entsprechenden Haplotypen für unser deutsches Patientenkollektiv zu überprüfen und anhand zusätzlicher Marker gegebenenfalls näher einzugrenzen. Des Weiteren sollten Geno-Phänotyp-Untersuchungen auf Basis der Leonhard Klassifikation den Einfluss von Varianten auf dem Genlokus SMARCA2 auf das klinische Erscheinungsbild bei Schizophrenie spezifizieren.

2 Material und Methoden

2.1 Auswahl der Probanden

Das nach den Kriterien der ICD-10 ausgewählte Patientenkollektiv bestand aus insgesamt 1182 Probanden und setzte sich aus 766 Männern und 416 Frauen zusammen. Das mittlere Alter bei Ersthospitalisierung betrug 27,1 ($\pm 10,1$ Jahre), wohingegen das Alter der Patienten bei Studieneinschluss im Mittel bei 41,0 ($\pm 15,0$ Jahren) lag. Die Diagnostik erfolgte durch Prof. Dr. G. Stöber, Prof. Dr. B. Jabs, Prof. Dr. B. Pfuhlmann und Dr. M. Gawlik. Sie wurde sowohl nach den Kriterien der ICD-10 als auch nach der Psychopathologie Karl Leonhards gestellt. Insgesamt litten 62 Patienten an systematischer Katatonie, 117 an systematischer Hebephrenie, 49 an systematischer Paraphrenie, 342 an periodischer Katatonie, 151 an affektvoller Paraphrenie, 144 an Kataphasie, 99 an Motilitätspsychose, 120 an Angst-Glücks-Psychose und 98 an Verwirrtheitspsychose. Ausschlusskriterien für den Studieneinschluss der Probanden waren organische Erkrankungen. Alle Patienten waren kaukasischer Abstammung, nicht miteinander verwandt und aus dem deutschen Raum.

Die Kontrollgruppe setzte sich aus 480 überwiegend aus Unterfranken stammenden Patienten zusammen, von denen 283 männlich und 197 weiblich waren. Das durchschnittliche Lebensalter bei Studieneinschluss lag bei $29,0 \pm 9,7$ Jahren. Alle Blutproben wurden im Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Hämotherapie des Universitätsklinikums Würzburg entnommen und stammten von gesunden Blutspendern kaukasischer Abstammung, welche sich im Hinblick auf psychische Krankheiten keiner Untersuchung unterzogen hatten.

Die Ethikkommission der Universität Würzburg genehmigte diese Studie (AZ 72-99/AZ 135-05). Alle Patienten und Probanden nahmen freiwillig teil, wurden ausführlich über die Studie informiert und gaben ihr schriftliches Einverständnis. Die Tabellen 6-9 sollen im Folgenden einen Überblick über das Gesamtkollektiv nach ICD-10 sowie über die differenzierten Diagnosegruppen nach Karl Leonhard geben. Es werden Angaben zum Alter bei Ersthospitalisierung und Studieneinschluss, getrennt nach Geschlecht, gemacht.

Tabelle 6: Übersicht über das Gesamtkollektiv nach ICD-10

| | Gesamtkollektiv nach ICD-10 (n=1182) | | | | | |
|--|---|------|-------------------|------|--------------------|------|
| | Männer (n=766) | | Frauen (n=416) | | Gesamt (n=1182) | |
| | MW | SD | MW | SD | MW | SD |
| Alter bei Erst-hospitalisierung (Jahre) | 26,3 | 9,5 | 28,5 | 11,1 | 27,1 | 10,1 |
| Alter bei Studien-einschluss (Jahre) | 38,7 | 13,6 | 45,2 | 16,4 | 41,0 | 15,0 |

MW: Mittelwert SD: Standardabweichung

Tabelle 7: Übersicht über das Patientenkollektiv der Systematischen Schizophrenien

| | Systematische Katatonien (n=62) | | | | Systematische Hebephrenien (n=117) | | | | Systematische Paraphrenien (n=49) | | | |
|--|---------------------------------------|------|------------------|------|--|------|------------------|-----|---|------|-----------------|------|
| | Männer (n=50) | | Frauen (n=12) | | Männer (n=98) | | Frauen (n=19) | | Männer (n=42) | | Frauen (n=7) | |
| | MW | SD | MW | SD | MW | SD | MW | SD | MW | SD | MW | SD |
| Alter bei Erst-hospitalisierung (Jahre) | 20,9 | 7,5 | 21,8 | 11,8 | 23,3 | 6,0 | 23,7 | 7,9 | 26,1 | 9,9 | 30,3 | 11,3 |
| Alter bei Studien-einschluss (Jahre) | 33,6 | 13,9 | 34,7 | 15,8 | 34,0 | 11,8 | 28,6 | 8,9 | 35,1 | 11,9 | 41,6 | 10,5 |

MW: Mittelwert SD: Standardabweichung

Tabelle 8: Übersicht über das Patientenkollektiv der Unsystematischen Schizophrenien

| | Periodische Katatonie (n=342) | | | | Affektvolle Paraphrenie (n=151) | | | | Kataphasie (n=144) | | | |
|---|----------------------------------|------|-------------------|------|------------------------------------|------|------------------|------|-----------------------|------|------------------|------|
| | Männer (n=184) | | Frauen (n=158) | | Männer (n=93) | | Frauen (n=58) | | Männer (n=116) | | Frauen (n=28) | |
| | MW | SD | MW | SD | MW | SD | MW | SD | MW | SD | MW | SD |
| Alter bei Ersthospitalisierung (Jahre) | 23,5 | 8,8 | 29,0 | 12,0 | 31,5 | 11,1 | 33,8 | 12,5 | 27,4 | 8,7 | 31,9 | 10,3 |
| Alter bei Studieneinschluss (Jahre) | 43,2 | 15,5 | 53,1 | 16,7 | 41,9 | 14,3 | 48,3 | 15,5 | 38,6 | 11,7 | 42,6 | 13,6 |

MW: Mittelwert SD: Standardabweichung

Tabelle 9: Übersicht über das Patientenkollektiv der Zykliden Psychosen

| | Motilitätspsychose (n=99) | | | | Angst-Glücks-Psychose (n=120) | | | | Verwirrtheitspsychose (n=98) | | | |
|---|------------------------------|------|------------------|------|----------------------------------|-----|------------------|------|---------------------------------|------|------------------|------|
| | Männer (n=39) | | Frauen (n=60) | | Männer (n=80) | | Frauen (n=40) | | Männer (n=64) | | Frauen (n=34) | |
| | MW | SD | MW | SD | MW | SD | MW | SD | MW | SD | MW | SD |
| Alter bei Ersthospitalisierung (Jahre) | 23,8 | 7,1 | 26,6 | 8,8 | 30,0 | 8,6 | 31,2 | 12,0 | 30,4 | 10,8 | 30,4 | 9,9 |
| Alter bei Studieneinschluss (Jahre) | 36,3 | 13,7 | 39,3 | 13,7 | 37,2 | 8,7 | 39,9 | 12,7 | 37,7 | 13,9 | 35,7 | 11,0 |

MW: Mittelwert SD: Standardabweichung

2.2 Auswahl der SNPs

Die Erstausswahl der SNPs fand in Anlehnung an die japanische Studie von Koga und Mitarbeitern [74] statt, so dass in dieser Arbeit auch die im japanischen Patientenkollektiv mit Schizophrenie assoziierten Polymorphismen rs2296212, rs2066111, rs3763627 und rs3793490 getestet wurden. Daneben untersuchten wir die SNPs rs10738556, rs10757112, rs10964468 und rs2104341. Da sich jedoch rs3763627 und rs3793490 bei einer Screeningprobe als nicht informativ erwiesen, wurden sie aus weiteren Untersuchungen ausgeschlossen. Die Ursache dafür lag in den unterschiedlichen Populationen. Die im japanischen Kollektiv signifikant assoziierten Allele waren in unserer Population so selten, dass sie ihre Aussagekraft einbüßten.

Auswahlkriterien der Polymorphismen waren zum einen das Vorhandensein der SNPs als TaqMan™ Validated SNP Genotyping Assays von Applied Biosystems und zum anderen die gleichmäßig Verteilung über das Kandidatengen. Drei der verwendeten SNPs liegen im untranslatierten Genbereich. Dabei befinden sich die Varianten rs10738556 (2,007,878bp) und rs10757112 (2,011,588bp) im Promotorbereich am 5'-Ende und der SNP rs2104341 (2,200,576bp) am 3'-Ende des Gens. Die Promotorregion erstreckt sich von 2,000,000bp bis zum ersten Exon (2,015,342bp) und bildet neben dem Splicingbereich (Intron 27; 2,156,000bp-2,160,246bp) einen hochregulatorischen Genabschnitt. Dieser enthält sowohl Bindungsstellen für Transkriptionsfaktoren als auch für DNase-Cluster. Zudem befinden sich am 3'-Ende einige regulatorische Bereiche [85] (Version GRCH 38). Da die Genexpression durch die Bindung von Silencern oder Enhancern an die entsprechenden Bindungsstellen verstärkt oder verringert werden kann, war es für diese Studie wichtig, auch in untranslatierten Bereichen Marker zu untersuchen. Als drittes Auswahlkriterium galt eine möglichst hohe Minor allele frequency (MAF).

In unserer Studie kamen folgende SNPs zur Anwendung. Die Primerdaten wurden von Applied Biosystems nicht angegeben.

TaqMan™ Validated SNP Genotyping Assays:

rs10738556: Assay ID: C__11222275_30, Context Sequence:

TCTTATATTTGTTTTATATATTCAT[C/T]ACTTTCTGGCTGGTAACACCATTGA

(Polymorphismus C/T: Thymin ersetzt Cytosin)

rs10757112: Assay ID: C____227612_10, Context Sequence:

GCGGCAGGGTCAACAACGCTGGTAG[A/G]GACCTGTCTATGCACAGCCTAGG
AT

(Polymorphismus A/G: Guanin ersetzt Adenin)

rs10964468: Assay ID: C____434103_10, Context Sequence:

TCTACTGACTGGCAGAGACAGGAGA[A/G]GTAGATGTCCACGCCACAGACC
CT

(Polymorphismus A/G: Guanin ersetzt Adenin)

rs2066111: Assay ID: C____429583_10, Context Sequence:

GGAAGGCCCTGGCTAATGGGGAAAC[C/T]TGGCACATTCTAAATCACTTGA
AA

(Polymorphismus C/T: Thymin ersetzt Cytosin)

rs2296212: Assay ID: C__1912193_1_, Context Sequence:

AAATTAAGCTCAATAAAAAAGATGA[C/G]AAAGGCCGGGACAAAGGGAAAG
GCA

(Polymorphismus C/G: Guanin ersetzt Cytosin)

rs2104341: Assay ID: C__27089932_10, Context Sequence:

TGGGGCAGGGAATCAGGGCCCTGGG[C/G]CTGGCCTGTGAAATCGTTCTTCC
CT

(Polymorphismus C/G: Guanin ersetzt Cytosin)

2.3 DNA-Extraktion

Die DNA-Extraktion im Gesamtkollektiv erfolgte nach der modifizierten Aussalzmethode nach Miller [128].

Zu Beginn überführte ich das von den Probanden entnommene Vollblut, welches zur Verhinderung der Koagulation mit EDTA vermischt wurde, aus Monovetten in 50ml Flaconröhrchen. Diese wurden daraufhin mit Lysispuffer auf 40ml aufgefüllt, einige Male invertiert und 15min auf Eis inkubiert. Anschließend zentrifugierte ich die Flaconröhrchen bei 4°C und 1500rpm 15 Minuten lang. Der Überstand wurde verworfen. Dem Zellpellet fügte ich 500µl Pronase, 660µl 10% SDS und 10ml Kernlysispuffer zu. Nach sorgfältiger Resuspension mit einer Plastik-Pasteurpipette wurde die Lösung für 12 Stunden ins 37°C warme Wasserbad gestellt.

Daraufhin wurde dem Ansatz pro Flacon 3,5ml 6M NaCl hinzugegeben und 15 Sekunden lang geschüttelt. Nach einer erneuten Zentrifugation, welche ich bei Raumtemperatur und 4000rpm 20min lang durchführte, dekantierte ich den Überstand in neue 50ml Flaconröhrchen und verwarf das Sediment.

Im weiteren Verlauf wurde der Überstand mit Isopropylalkohol, welches die DNA durch Ausfällung sichtbar macht, auf 25ml aufgefüllt und invertiert. Im Anschluss daran überführte ich den DNA-Faden mit einer Glas-Pasteurpipette in ein Nunc Cryo Tube und brachte ihn in 500µl TE-Puffer in Lösung. Die Nunc Cryo Tubes wurden schließlich zur Homogenisierung der DNA drei Tage lang im Rotator durchmischt. Schließlich bestimmte ich die Extinktion mittels Eppendorf Biophotometer bei einer Wellenlänge von 260nm.

Die Tabellen 10-13 geben eine genaue Übersicht über die in dieser Studie verwendeten Geräte, Chemikalien und Puffer, Verbrauchsmaterialien sowie über die angewendete Software.

Tabelle 10: Geräte

| Geräte: | Hersteller: |
|---|-----------------------|
| ABI PRISM® 7000 | Applied Biosystems |
| Autoklav Tuttnauer 3850 ELV | Systec |
| Automatische Eismaschine AF100 | Scotsman |
| Biophotometer | Eppendorf |
| Elektrische Mehrkanalpipette e120 | Biohit |
| Magnetrührgerät mit Heizplatte M32 GLW | A. Hartenstein |
| Megafuge 1.0R | Heraeus |
| Mikroliterpipetten (0,5-10µl, 10-100µl, 100-1000µl) | Pipet4u |
| Nanopure Diamond™ | Barnstead |
| PCR Maschine, Biometra Gradient Thermal Cycler | Biometra |
| Rotary-Mischer digital (5-50U/min) | A. Hartenstein |
| Trockenschrank | Heraeus |
| Vortex-Genie 2 | Scientific Industries |
| Waage SAS 62 | Scaltec |
| Wasserbad | GFL |

Tabelle 11: Verwendete Chemikalien und Puffer

| Chemikalien: | Hersteller: |
|--|--------------------|
| Ammoniumchlorid (NH ₄ Cl) | Applied Biosystems |
| Ethylendiamintetraacetat EDTA (C ₁₀ H ₁₆ N ₂ O ₈) | AppliChem |
| Isopropylalkohol 2-Propanol (C ₃ H ₇ OH) | Sigma |
| Kaliumchlorid (KCl) | AppliChem |
| Kaliumhydrogencarbonat (KHCO ₃) | AppliChem |
| Natriumchlorid (NaCl) | Merck |
| Natriumdodecylsulfat 10% (SDS, C ₁₂ H ₂₅ NaO ₄ S) | AppliChem |
| Pronase E | AppliChem |
| TaqMan [®] Genotyping Master Mix | Applied Biosystems |
| TaqMan [®] SNP Genotyping Assays | Applied Biosystems |
| TE Puffer (1x) pH 8,0 | AppliChem |
| Tris-HCL (C ₄ H ₁₁ NO ₃ *HCl) | AppliChem |
| Water Molecular biology grade (H ₂ O) | AppliChem |
| Puffer: | Hersteller: |
| <u>Kernlysispuffer</u> | |
| 10mM Tris-HCl pH8,0 | |
| 400mM NaCl | |
| 2mM EDTA | |
| ad. 1000ml destilliertes Wasser | |
| <u>Lysispuffer</u> | |
| 155mM NH ₄ Cl | |
| 10mM KHCO ₃ | |
| 0,1mM EDTA | |
| ad. 1000ml destilliertes Wasser | |
| <u>TE-Puffer:</u> (1x) pH 8,0 | AppliChem |

Tabelle 12: Verwendete Verbrauchsmaterialien

| Verbrauchsmaterialien: | Hersteller: |
|---|--------------------------|
| Küvette, Uvette [®] 220 -1600nm | Eppendorf |
| Latex Handschuhe, Gentle Skin [®] | Meditrade [®] |
| Messbecher Ilabor | Ilabor TH |
| Messzylinder | Brand |
| Messzylinder (10, 50, 100, 250, 1000, 2000ml) | Superior |
| Micro Amp [™] Optical Adhesive Covers | Applied Biosystems |
| Nanopure Diamond [™] | Barnstead |
| Nunc Cryo Tube [®] Vials | Thermo Fisher Scientific |
| Parafilm M [®] , 4IN. X 125FT., Pechiney Plastic Packaging PM996 | Fisher Scientific |
| Pasteurpipetten (3ml) | A. Hartenstein |
| Pasteurpipetten aus Glas (ca. 150mm) | A. Hartenstein |
| Pipettenspitzen (10µl, 1000µl) | Eppendorf |
| Pipettenspitzen (200µl) | Gilson |
| Reagiergefäß (1,5ml) | Sarstedt |
| S-Monovetten [®] La/A/L´ 9ml K3E, 1,6mg EDTA/ml Blut | Sarstedt |
| Thermo-Fast [®] 96 PCR Detection Plate | Thermo Fisher Scientific |
| Zentrifugenröhrchen Cellstar [®] Tubes, 15ml, PP | Greiner bio-one |
| Zentrifugenröhrchen Cellstar [®] Tubes, 50ml, PP | Greiner bio-one |
| 96-Multiplate [™] , PCR-Platten | A. Hartenstein |

Tabelle 13: Verwendete Software

| Programme: | Quellen: |
|--|-------------------|
| ABI PRISM [®] 7000 sequence detection system Version 1.2.3 | [129] |
| DSS Research Statistical Power Calculator | [140] |
| FAMHAP | [137] [138] [141] |
| HAPLOVIEW | [134] [133] |

2.4 Genotypisierung

Zur Genotypisierung verwendeten wir TaqMan[®] Validated SNP Genotyping Assays. Diese setzten sich aus den Vorwärts- und Rückwärtsprimern, welche zur Amplifizierung der polymorphen Sequenz benötigt wurden und zwei fluoreszenzmarkierten DNA-Sonden zur Unterscheidung der beiden Allele zusammen. Am 5'-Ende der TaqMan[®]-Sonden befanden sich allelspezifische Fluoreszenzfarbstoffe, wobei für Allel 1 der Reporterfarbstoff VIC[®] und für Allel 2 der Farbstoff FAM[™] zur Anwendung kam. Am 3'-Ende war dagegen ein nichtfluoreszierender Quencher vorhanden.

Zunächst binden sowohl die Primer als auch die allelspezifischen Oligonukleotid-Sonden an die komplementären Sequenzen der denaturierten DNA-Stränge. Daraufhin beginnt die AmpliTaq Gold[®] DNA Polymerase den zur Matrize komplementären DNA-Gegenstrang zu synthetisieren. Durch anschließende Abspaltung des Reporterfarbstoffs von der Oligonukleotidsonde kommt es zur räumlichen Trennung von Quencher und Farbstoff, was einen Anstieg der Reporterfluoreszenz zur Folge hat. Diese kann im Anschluss daran mit dem „ABI PRISM[®] 7000 sequence detection systems“ von Applied Biosystems detektiert und gemessen werden [129]. Ein erheblicher Anstieg des VIC[®]-Farbstoffs deutet auf Homozygotie für das Allel 1 hin, wohingegen ein reines Fluoreszenzsignal des FAM[™]-Farbstoffs für Homozygotie in Bezug auf das Allel 2 spricht. Steigt die Fluoreszenz beider Reporterfarbstoffe deutlich an, liegt eine Heterozygotie vor. Auf diese Weise konnten die entsprechenden DNA-Proben allelspezifisch zugeordnet werden [130].

Im Rahmen der Datenbankanalyse fielen nominelle Unterschiede der Minor allele frequency zwischen den getesteten SNPs in unserem und dem europäischen Sample auf. Diese Differenzen waren zu erwarten, da sich die Werte der internationalen Datenbank auf ein gemischtes europäisches Kollektiv bezogen, wohingegen es sich bei unserem Sample um eine rein deutsche Probandengruppe handelte. Im Vergleich zu den Allelfrequenzen der japanischen Bevölkerung, gab es sowohl im Hinblick auf die europäische Bevölkerung als auch auf die Befunde dieser Studie deutliche Abweichungen. Die MAF-Werte der untersuchten Polymorphismen für die deutsche, europäische sowie für die japanische Bevölkerung aus der Datenbank werden zur besseren Übersicht in Tabelle 14 angeführt.

Tabelle 14: Minor allele frequency der untersuchten SNPs im deutschen, europäischen und japanischen Kollektiv

| Marker | MAF | | |
|------------|------------------|---------------------|--------------------|
| | Deutsches Sample | Europäisches Sample | Japanisches Sample |
| rs10738556 | 0,477 | 0,425 | 0,500 |
| rs10757112 | 0,379 | 0,406 | 0,107 |
| rs10964468 | 0,076 | 0,088 | 0,135 |
| rs2066111 | 0,261 | 0,310 | 0,285 |
| rs2296212 | 0,114 | 0,100 | 0,122 |
| rs2104341 | 0,382 | 0,392 | 0,182 |

MAF: Minor allele frequency

Quelle: [86]

2.5 Polymerase-Kettenreaktion

Für die Polymerase-Kettenreaktion wurden Thermo-Fast[®] 96 PCR Detection Plates (Thermo Fisher Scientific) verwendet. Der PCR-Ansatz hatte ein Endvolumen von 25µl und setzte sich aus 12,5µl TaqMan[®] Genotyping Master Mix, 0,5µl TaqMan[™] Validated SNP Genotyping Assay, 7,0µl H₂O und 5,0µl DNA-Lösung zusammen, wobei letztere pro µl 4ng reine DNA enthielt. Nachdem der PCR-Ansatz in die Wells der Detection Plate pipettiert worden war, verschloss ich diese mittels Parafilm M[®] von Fisher Scientific und stellte sie in die PCR Maschine Gradient Thermal Cycler von Biometra. Vor der eigentlichen Polymerase-Kettenreaktion musste die Temperatur im Cycler 2 Minuten lang konstant auf 50°C gehalten werden, damit die Uracil N-Glykosylase, welche Carryover-Kontaminationen verhindern soll, optimal aktiviert werden konnte. Daraufhin erhöhte sich die Temperatur für 10 Minuten auf 95°C, so dass die Carryover-Moleküle einerseits vernichtet und die Uracil N-Glykosylase andererseits wieder inaktiviert werden konnten [131, 132].

Im Anschluss daran begann die eigentliche Polymerase-Kettenreaktion, die aus insgesamt 60 Zyklen bestand. Im Wechsel wurde die Temperatur für 15 Sekunden bei 92°C und 60 Sekunden lang bei 60°C gehalten. Dabei kam es abwechselnd zur Denaturierung und zum Aufbau des komplementären DNA-Stranges. Zum Schluss wurde die Temperatur auf 4°C herunter gekühlt. Der freigesetzte Farbstoff konnte nun durch das „ABI PRISM[®] 7000 sequence detection system“ detektiert, gemessen und ausgewertet werden.

2.6 Statistische Analysen

2.6.1 Hardy-Weinberg-Gleichgewicht (HWE)

Das Hardy-Weinberg-Gesetz, welches auf den Stuttgarter Gynäkologen W. Weinberg (1862-1937) und den britischen Mathematiker G. H. Hardy (1877-1947) zurückgeht, bezeichnet einen populationsgenetischen Begriff. Demnach stellt sich an einem Genort mit zwei Allelen A und a ein Gleichgewicht der Genotyphäufigkeiten ein. Für dieses Hardy-Weinberg-Gleichgewicht gelten die folgenden beiden Formeln:

$$\begin{aligned} p^2 + 2pq + q^2 &= 1 \\ p + q &= 1 \end{aligned}$$

p: Auftrittshäufigkeit des Allels A

q: Auftrittshäufigkeit des Allels a

Die Entstehung eines Populationsgleichgewichts bedarf mehrerer Voraussetzungen. Zum einen wird eine unendlich große Population ohne Migration, Mutation und Selektion vorausgesetzt, zum anderen muss das Kriterium der Panmixie gewährleistet sein. Auch wenn das Hardy-Weinberg-Equilibrium auf Grund der genannten Bedingungen eher einen modellhaften Charakter besitzt, wird es häufig statistisch vorausgesetzt. Bei Fall-Kontroll-Studien sollte das Kontrollkollektiv auf das HWE geprüft werden, um Fehler bei der Genotypisierung oder eine Populationsstratifikation ausschließen zu können. Im Patientensample kann eine Verletzung des HWE jedoch ein Hinweis auf eine Assoziation sein [42].

2.6.2 Kopplungsungleichgewicht

Das menschliche Genom ist in so genannte Haploblöcke gegliedert, welche auf Grund von fehlender chromosomaler Rekombination nicht voneinander getrennt wurden. Als Haplotyp werden gemeinsam transmittierte Allele bezeichnet, die sich an benachbarten Loci eines Chromosoms befinden [38].

Die Sequenzvarianten eines Haploblocks werden dementsprechend stets gemeinsam vererbt. Ein Kopplungsungleichgewicht (Linkage Disequilibrium, LD) besteht, wenn in

einer Population Allele benachbarter Genloci öfter zusammen transmittiert werden als zufällig zu erwarten wäre [38].

Die Berechnung des Linkage Disequilibriums innerhalb des Gens SMARCA2 sowie das Erstellen der Abbildung des Verteilungsungleichgewichts erfolgte mit Hilfe des Programms Haploview [133, 134]. Damit sollte das Vorkommen kopplungsbedingter Zusammenhänge zwischen den analysierten Markern untersucht werden. Zur Beschreibung des LDs wurden für die unterschiedlichen Markerkombinationen D' nach Lewontin, das Quadrat des Korrelationskoeffizienten r sowie die Lod-Scores berechnet. Befinden sich zwei SNPs in komplettem LD oder kommen im Sempel lediglich drei Allelkombinationen vor, entspricht D' dem Absolutwert von 1 [135]. Dieser Wert steht für eine Markerkopplung von 100%.

Der Parameter r^2 ist 1, wenn zwei untersuchte SNPs demselben genealogischen Zweig entsprangen und keine Trennung durch Rekombination erfolgte. Ist r^2 kleiner als 1, entstanden die SNPs in unterschiedlichen Abstammungszweigen oder es fand eine Unterbrechung einer ursprünglich starken Korrelation auf Grund von Rekombination statt [136].

Mit Hilfe der Maximum-Likelihood-Methode kann der Abstand zwischen zwei Loci geschätzt werden. Um diese Schätzung statistisch zu sichern, wird zusätzlich der Lod-Score (log of the odds) angegeben. Er berechnet sich wie folgt:

$$Z(\theta) = \log_{10} L_R$$

$Z(\theta)$: Lod-Score

L_R : relative Kopplungswahrscheinlichkeit

Eine statistisch gesicherte Kopplung zweier Genorte wird durch einen Lod-Score von 3 oder größer angegeben. Ein Lod-Score von -2 oder kleiner schließt dagegen eine gemeinsame Transmission zweier Loci aus [38].

2.6.3 Einzelmarkeranalyse

Ziel der Einzelmarkeranalyse war es, die SNPs unabhängig voneinander auf Assoziationen zu testen. Zum Ausschluss von Genotypisierungsfehlern überprüften wir mit Hilfe des exakten Tests nach Weir das HWE. Mit der statistischen Software FAMHAP wurden sowohl für das Gesamtkollektiv nach ICD-10 als auch für die Untergruppen nach Karl Leonhard die globalen p-Werte für alle Marker mittels zweifacher Varianzanalyse (2df) berechnet. Als Maß für das relative Risiko gaben wir auch hier die Odds Ratios mit den entsprechenden 95%-Konfidenzintervallen basierend auf Vierfeldertafeln an. Für die p-Wertkalkulation der einzelnen Allele wurde der Armitage's trend test im Programm Haploview angewendet [134]. Zusätzlich führten wir für die Häufigkeitsverteilung der Allele im Patienten- und Kontrollkollektiv den Chi-Quadrat-Test nach Pearson (X^2 -Test) durch. Das Signifikanzniveau setzten wir standardmäßig auf $\alpha < 0,05$ fest. Die p-Werte wurden für die Leonhard'schen Untergruppen nach dem Bonferroni-Verfahren um den Faktor 10 adjustiert. Fanden sich für Allele oder Genotypen p-Werte, die das Signifikanzniveau erreichten, konnte von Risikoallelen beziehungsweise Risikogenotypen gesprochen werden. Die Kalkulation der statistischen Power wurde mit dem DSS Research Statistical Power Calculator durchgeführt [140].

2.6.4 Haplotypanalyse

Die Haplotypanalyse für diese Studie wurde mit FAMHAP durchgeführt [137, 138]. Mit diesem Programm konnte bestimmt werden, ob sich für die errechneten Haplotypfrequenzen der Fälle und Kontrollen signifikante Unterschiede ergaben. Die entsprechenden Quotenverhältnisse mit zugehörigen 95%-Konfidenzintervallen wurden ebenfalls angegeben. Die Haplotypen untersuchten wir im Hinblick auf das Gesamtkollektiv nach ICD-10 wie auch in Bezug auf die Diagnosegruppen nach Leonhard auf eine Assoziation. Dementsprechend wurden sie in einer permutationsbasierten Analyse mit 10 000 Durchgängen berechnet und das Signifikanzniveau für multiples Testen korrigiert.

Bei 6 SNPs führten wir für alle 63 möglichen Markerkombinationen haplotypbasierte Tests aus [139].

3 Ergebnisse

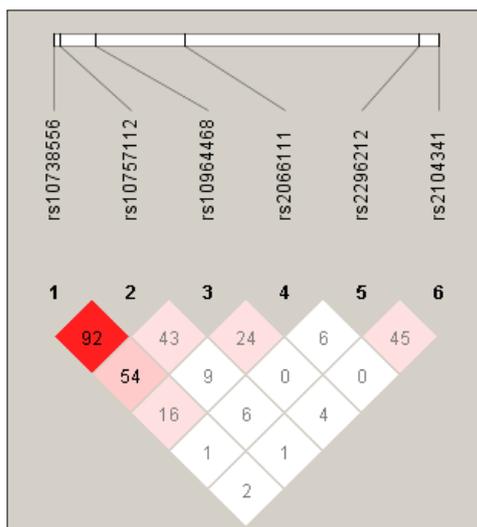
3.1 Kopplungsungleichgewicht

Bei der Analyse des Linkage Disequilibriums, ergab sich für die sechs analysierten Marker ein Haploblock zwischen den Polymorphismen rs10738556 und rs10757112 mit einer gemeinsamen Vererbung von 92% (Abb. 2). Die Distanz zwischen den beiden Genloci betrug 3.710 Basenpaare. Mit D' -Werten von 0,0 lag dagegen zwischen den Markern rs10964468 und rs2296212, die in einer chromosomalen Distanz von 162.291bp zueinander liegen, und zwischen rs2066111 und rs2104341, welche einen Abstand von 126.737bp haben, ein völliges Kopplungsungleichgewicht vor.

Für die übrigen Markerkombinationen konnten mit D' -Werten zwischen 0,01 und 0,55 keine weiteren Haploblöcke identifiziert werden.

Im oberen Graphikbereich der Abbildung 2 werden die relativen Positionen der Marker zueinander durch vertikale Striche im weiß dargestellten Balken abgebildet. Die Prozentzahlen innerhalb der Vierecke spiegeln die paarweisen D' -Werte wieder. Je stärker D' , desto intensiver die Rotfärbung der Rauten.

Abbildung 2 : LD-Karte für die untersuchten Marker der SMARCA2-Genregion



Farbschema der Haploviewsoftware
(Standard Color Scheme)

| | $D' < 1$ | $D' = 1$ |
|--------------|-------------------------|----------|
| LOD < 2 | weiß | blau |
| LOD ≥ 2 | pinke/rote Schattierung | tiefrot |

Quelle: [133, 134]

Oberer Graphikbereich:

- Darstellung der relativen Positionen der Marker zueinander anhand von schwarzen vertikalen Linien
- Darstellung der SNPs mittels entsprechender rs-Nummern

Unterer Graphikbereich:

- Darstellung der Kopplungsstärken zwischen den SNPs mittels Farbschattierungen und D' -Werten innerhalb der Quadrate

Wie in Abbildung 2 grafisch dargestellt, werden die untersuchten paarweisen Markerkombinationen, die entsprechenden D' - und r^2 -Werte sowie die Lod-Scores in Tabelle 15 angegeben.

Tabelle 15: Kopplungsungleichgewicht

| L1 | L2 | D' | LOD | r ² |
|------------|------------|-------|--------|----------------|
| rs10738556 | rs10757112 | 0,929 | 259,37 | 0,48 |
| rs10738556 | rs10964468 | 0,546 | 8,16 | 0,022 |
| rs10738556 | rs2066111 | 0,163 | 3,2 | 0,009 |
| rs10738556 | rs2296212 | 0,016 | 0,01 | 0 |
| rs10738556 | rs2104341 | 0,029 | 0,17 | 0 |
| rs10757112 | rs10964468 | 0,436 | 8,45 | 0,026 |
| rs10757112 | rs2066111 | 0,099 | 1,94 | 0,006 |
| rs10757112 | rs2296212 | 0,067 | 0,14 | 0 |
| rs10757112 | rs2104341 | 0,01 | 0,01 | 0 |
| rs10964468 | rs2066111 | 0,24 | 4,4 | 0,013 |
| rs10964468 | rs2296212 | 0 | 0 | 0 |
| rs10964468 | rs2104341 | 0,049 | 0,05 | 0 |
| rs2066111 | rs2296212 | 0,066 | 0,56 | 0,002 |
| rs2066111 | rs2104341 | 0,003 | 0 | 0 |
| rs2296212 | rs2104341 | 0,454 | 17,58 | 0,043 |

L1/L2 : Genloci, angegeben durch die jeweiligen rs-Nummern

D' : normierter Disequilibriumskoeffizient $D' = D/D_{\max}$

LOD : Logarithmus zur Basis 10 der Odds

r^2 : Quadrat des Korrelationskoeffizienten

3.2 Einzelmarkeranalyse

In einer Fall-Kontroll-Studie untersuchten wir in einem deutschen Kollektiv (n=1182) die Polymorphismen rs10738556, rs10757112, rs10964468, rs2066111, rs2296212 und rs2104241 auf Assoziationen mit Schizophrenie.

Hierfür wurden die Marker in Bezug auf das Gesamtkollektiv nach ICD-10 sowie auf die diagnostischen Gruppen nach Leonhard: systematische Schizophrenien (n=228), unsystematische Schizophrenien (n=637) und zyклоide Psychosen (n=317) betrachtet. Bei den Kontrollen befanden sich alle getesteten SNPs mit Werten zwischen 0,25 und 0,79 im HWE, so dass die Unabhängigkeitsanforderung der Allelkombinationen erfüllt wurde.

3.2.1 Gesamtkollektiv nach ICD-10

Beim schizophrenen Kollektiv nach ICD-10 zeigte sich der in der 5'UTR gelegene Polymorphismus rs10757112 mit einem nach dem Armitage's Trend Test errechneten p-Wert von 0,04 (Tab. 16) nominell signifikant. Das Ergebnis der zweifachen Varianzanalyse ($p^2=0,08$) konnte das Signifikanzniveau allerdings nicht erreichen.

Der mit Haploview berechnete allelische p-Wert von 0,04 deutete für diesen Marker auf eine auffällige Allelverteilung zwischen Fällen und Kontrollen hin. Im Vergleich zur Kontrollgruppe mit 35,2%, trat Allel T im schizophrenen Gesamtkollektiv mit 39,0% verhältnismäßig häufiger auf. Mit einem p-Wert von 1,18 stützte das zugehörige Quotenverhältnis den Unterschied in der Allelverteilung und identifizierte das Risikoallel T (95% CI 1,01-1,38; Tab. 17).

Für die übrigen SNPs konnten im Patientenkollektiv keine Assoziationen festgestellt werden (Tab. 16).

Die vorliegende Studie erzielte mit einer Kollektivgröße von insgesamt 1182 Indexfällen und 480 Kontrollen eine Power von 95,9% bei einer statistischen Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha=0,05$. Die Genotypisierungsrate dieser Studie betrug 99,5%.

Tabelle 16: Allel- und Genotypverteilung für das schizophrene Gesamtkollektiv nach ICD-10 und Kontrollen

| SNP (1/2) | Kontrollen (n=480) | | | | | Gesamtkollektiv (n=1182) | | | | | | | |
|-------------------------|--------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|--------------------------|----------------|--------|---------------|---------------|---------------|---------------------|---------------------|
| | Allel | | Genotyp | | | Allel | | | Genotyp | | | | |
| | 1 (%) | 2 (%) | 11 (%) | 12 (%) | 22 (%) | 1 (%) | 2 (%) | P-Wert | 11 (%) | 12 (%) | 22 (%) | P-Wert ¹ | P-Wert ² |
| rs10738556 (C/T) | 481 (50,1) | 479 (49,9) | 122 (25,4) | 237 (49,4) | 121 (25,2) | 1255 (53,2) | 1103 (46,8) | 0,10 | 343 (29,1) | 569 (48,3) | 267 (22,6) | 0,11 | 0,26 |
| rs10757112 (C/T) | 621 (64,8) | 337 (35,2) | 207 (43,2) | 207 (43,2) | 65 (13,6) | 1438 (61,0) | 920 (39,0) | 0,04 | 439 (37,2) | 560 (47,5) | 180 (15,3) | 0,04 | 0,08 |
| rs10964468 (A/G) | 72 (7,5) | 886 (92,5) | 2 (0,4) | 68 (14,2) | 409 (85,4) | 179 (7,6) | 2171 (92,4) | 0,92 | 2 (0,2) | 175 (14,9) | 998 (84,9) | 0,92 | 0,61 |
| rs2066111 (C/T) | 709 (73,9) | 251 (26,1) | 259 (54,0) | 191 (39,8) | 30 (6,3) | 1745 (73,9) | 615 (26,1) | 0,97 | 639 (54,2) | 467 (39,6) | 74 (6,3) | 0,96 | 1,00 |
| rs2296212 (C/G) | 863 (89,9) | 97 (10,1) | 389 (81,0) | 85 (17,7) | 6 (1,3) | 2076 (88,0) | 282 (12,0) | 0,14 | 916 (77,7) | 244 (20,7) | 19 (1,6) | 0,13 | 0,31 |
| rs2104341 (C/G) | 568 (59,3) | 390 (40,7) | 167 (34,9) | 234 (48,9) | 78 (16,3) | 1480 (62,8) | 876 (37,2) | 0,06 | 480 (40,7) | 520 (44,1) | 178 (15,1) | 0,06 | 0,08 |

1: erstes Allel; 2: zweites Allel; Signifikanz: P-Wert (Haploview); P-Wert¹ nach Armitage's Trend Test (FAMHAP); P-Wert² nach zweifacher Varianzanalyse (FAMHAP)

Tabelle 17: Odds Ratios und 95%-Konfidenzintervalle für das schizophrene Gesamtkollektiv nach ICD-10

| SNP | Allel | | | | Genotyp | | | | | |
|---------------------|------------|------------|-------------|-----------|-------------|-----------|------------|-----------|------------|-----------|
| | 1 | | 2 | | 11 | | 12 | | 22 | |
| | Odds Ratio | 95% CI | Odds Ratio | 95% CI | Odds Ratio | 95% CI | Odds Ratio | 95% CI | Odds Ratio | 95% CI |
| rs10738556 (C/T) | 1,13 | 0,98-1,32 | 0,88 | 0,76-1,03 | 1,20 | 0,95-1,53 | 0,96 | 0,77-1,18 | 0,87 | 0,68-1,11 |
| rs10757112 (C/T) | 0,85 | 0,73-0,99 | 1,18 | 1,01-1,38 | 0,78 | 0,63-0,97 | 1,19 | 0,96-1,47 | 1,15 | 0,85-1,56 |
| rs10964468 (A/G) | 1,02 | 0,76-1,35 | 0,99 | 0,74-1,31 | 0,41 | 0,06-2,90 | 1,06 | 0,78-1,43 | 0,97 | 0,72-1,30 |
| rs2066111 (C/T) | 1,00 | 0,85.-1,19 | 1,00 | 0,84-1,18 | 1,01 | 0,82-1,25 | 0,99 | 0,80-1,23 | 1,00 | 0,65-1,56 |
| rs2296212 (C/G) | 0,83 | 0,65-1,06 | 1,21 | 0,95-1,54 | 0,82 | 0,62-1,06 | 1,21 | 0,92-1,59 | 1,29 | 0,51-3,26 |
| rs2104341 (C/G) | 1,16 | 1,00-1,35 | 0,86 | 0,74-1,01 | 1,29 | 1,03-1,60 | 0,83 | 0,67-1,02 | 0,92 | 0,69-1,22 |

95% CI: 95%-Konfidenzintervall

3.2.2 Klassifikation nach Karl Leonhard

3.2.2.1 Systematische Schizophrenien

Es konnten für die Gruppe der systematischen Schizophrenien (Tab. 18, 19) keine Assoziationen mit der Erkrankung gefunden werden. Des Weiteren erreichte kein getesteter Marker in den drei Subgruppen systematische Katatonien, Hebephrenien und Paraphrenien (Tab. 20-25) das Signifikanzniveau.

Tabelle 18: Allel- und Genotypverteilung für die systematischen Schizophrenien und Kontrollen

| SNP (1/2) | Kontrollen (n=480) | | | | | Systematische Schizophrenien (n=228) | | | | | | | |
|-------------------------|--------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|--------------------------------------|---------------|--------|---------------|---------------|---------------|---------------------|---------------------|
| | Allel | | Genotyp | | | Allel | | | Genotyp | | | | |
| | 1 (%) | 2 (%) | 11 (%) | 12 (%) | 22 (%) | 1 (%) | 2 (%) | P-Wert | 11 (%) | 12 (%) | 22 (%) | P-Wert ¹ | P-Wert ² |
| rs10738556 (C/T) | 481 (50,1) | 479 (49,9) | 122 (25,4) | 237 (49,4) | 121 (25,2) | 227 (50,0) | 227 (50,0) | 1,00 | 58 (25,6) | 111 (48,9) | 58 (25,6) | 1,00 | 1,00 |
| rs10757112 (C/T) | 621 (64,8) | 337 (35,2) | 207 (43,2) | 207 (43,2) | 65 (13,6) | 286 (63,0) | 168 (37,0) | 1,00 | 94 (41,4) | 98 (43,2) | 35 (15,4) | 1,00 | 1,00 |
| rs10964468 (A/G) | 72 (7,5) | 886 (92,5) | 2 (0,4) | 68 (14,2) | 409 (85,4) | 31 (6,9) | 421 (93,1) | 1,00 | 0 (0,0) | 31 (13,7) | 195 (86,3) | 1,00 | 1,00 |
| rs2066111 (C/T) | 709 (73,9) | 251 (26,1) | 259 (54,0) | 191 (39,8) | 30 (6,3) | 346 (76,2) | 108 (23,8) | 1,00 | 130 (57,3) | 86 (37,9) | 11 (4,8) | 1,00 | 1,00 |
| rs2296212 (C/G) | 863 (89,9) | 97 (10,1) | 389 (81,0) | 85 (17,7) | 6 (1,3) | 394 (86,8) | 60 (13,2) | 1,00 | 171 (75,3) | 52 (22,9) | 4 (1,8) | 0,80 | 1,00 |
| rs2104341 (C/G) | 568 (59,3) | 390 (40,7) | 167 (34,9) | 234 (48,9) | 78 (16,3) | 272 (60,2) | 180 (39,8) | 1,00 | 84 (37,2) | 104 (46,0) | 38 (16,8) | 1,00 | 1,00 |

1: erstes Allel; 2: zweites Allel; Signifikanz: P-Wert (Haploview) nach Bonferroni adj.; P-Wert¹ nach Armitage's Trend Test (FAMHAP) nach Bonferroni adj.; P-Wert² nach zweifacher Varianzanalyse (FAMHAP) nach Bonferroni adj.

Tabelle 19: Odds Ratios und 95%-Konfidenzintervalle für die systematischen Schizophrenien

| SNP | Allel | | | | Genotyp | | | | | |
|-----------------------------|------------|-----------|------------|-----------|------------|-----------|------------|-----------|------------|-----------|
| | 1 | | 2 | | 11 | | 12 | | 22 | |
| | Odds Ratio | 95% CI |
| rs10738556 (C/T) | 1,00 | 0,80-1,25 | 1,00 | 0,80-1,26 | 1,01 | 0,70-1,45 | 0,98 | 0,72-1,35 | 1,02 | 0,71-1,46 |
| rs10757112 (C/T) | 0,92 | 0,73-1,17 | 1,08 | 0,86-1,37 | 0,93 | 0,67-1,28 | 1,00 | 0,73-1,37 | 1,16 | 0,74-1,81 |
| rs10964468 (A/G) | 0,91 | 0,59-1,40 | 1,10 | 0,71-1,71 | 0,00 | 0,00-0,00 | 0,96 | 0,61-1,52 | 1,08 | 0,68-1,70 |
| rs2066111 (C/T) | 1,13 | 0,88-1,47 | 0,88 | 0,68-1,14 | 1,14 | 0,83-1,57 | 0,92 | 0,67-1,28 | 0,76 | 0,38-1,55 |
| rs2296212 (C/G) | 0,74 | 0,52-1,04 | 1,36 | 0,96-1,91 | 0,71 | 0,49-1,04 | 1,38 | 0,94-2,04 | 1,42 | 0,40-5,07 |
| rs2104341 (C/G) | 1,04 | 0,83-1,30 | 0,96 | 0,77-1,21 | 1,11 | 0,80-1,54 | 0,89 | 0,65-1,23 | 1,04 | 0,68-1,59 |

95% CI: 95%-Konfidenzintervall

Tabelle 20: Allel- und Genotypverteilung für die systematischen Katatonien und Kontrollen

| SNP (1/2) | Kontrollen (n=480) | | | | | Systematische Katatonien (n=62) | | | | | | | |
|-----------------------------|--------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------------------------|---------------|--------|--------------|--------------|--------------|---------------------|---------------------|
| | Allel | | Genotyp | | | Allel | | | Genotyp | | | | |
| | 1 (%) | 2 (%) | 11 (%) | 12 (%) | 22 (%) | 1 (%) | 2 (%) | P-Wert | 11 (%) | 12 (%) | 22 (%) | P-Wert ¹ | P-Wert ² |
| rs10738556 (C/T) | 481 (50,1) | 479 (49,9) | 122 (25,4) | 237 (49,4) | 121 (25,2) | 60 (49,2) | 62 (50,8) | 1,00 | 19 (31,1) | 22 (36,1) | 20 (32,8) | 1,00 | 1,00 |
| rs10757112 (C/T) | 621 (64,8) | 337 (35,2) | 207 (43,2) | 207 (43,2) | 65 (13,6) | 79 (64,8) | 43 (35,2) | 1,00 | 27 (44,3) | 25 (41,0) | 9 (14,8) | 1,00 | 1,00 |
| rs10964468 (A/G) | 72 (7,5) | 886 (92,5) | 2 (0,4) | 68 (14,2) | 409 (85,4) | 11 (9,0) | 111 (91,0) | 1,00 | 0 (0,0) | 11 (18,0) | 50 (82,0) | 1,00 | 1,00 |
| rs2066111 (C/T) | 709 (73,9) | 251 (26,1) | 259 (54,0) | 191 (39,8) | 30 (6,3) | 99 (79,8) | 25 (20,2) | 1,00 | 40 (64,5) | 19 (30,6) | 3 (4,8) | 1,00 | 1,00 |
| rs2296212 (C/G) | 863 (89,9) | 97 (10,1) | 389 (81,0) | 85 (17,7) | 6 (1,3) | 107 (86,3) | 17 (13,7) | 1,00 | 48 (77,4) | 11 (17,7) | 3 (4,8) | 1,00 | 1,00 |
| rs2104341 (C/G) | 568 (59,3) | 390 (40,7) | 167 (34,9) | 234 (48,9) | 78 (16,3) | 73 (59,8) | 49 (40,2) | 1,00 | 22 (36,1) | 29 (47,5) | 10 (16,4) | 1,00 | 1,00 |

1: erstes Allel; 2: zweites Allel; Signifikanz: P-Wert (Haploview) nach Bonferroni adj.; P-Wert¹ nach Armitage's Trend Test (FAMHAP) nach Bonferroni adj., P-Wert² nach zweifacher Varianzanalyse (FAMHAP) nach Bonferroni adj.

Tabelle 21: Odds Ratios und 95%-Konfidenzintervalle für die systematischen Katatonien

| SNP | Allel | | | | Genotyp | | | | | |
|-----------------------------|------------|-----------|------------|-----------|------------|-----------|------------|-----------|------------|------------|
| | 1 | | 2 | | 11 | | 12 | | 22 | |
| | Odds Ratio | 95% CI |
| rs10738556 (C/T) | 0,96 | 0,66-1,41 | 1,04 | 0,71-1,51 | 1,33 | 0,74-2,37 | 0,58 | 0,33-1,01 | 1,45 | 0,82-2,57 |
| rs10757112 (C/T) | 1,00 | 0,67-1,48 | 1,00 | 0,68-1,49 | 1,04 | 0,61-1,79 | 0,91 | 0,53-1,57 | 1,10 | 0,52-2,34 |
| rs10964468 (A/G) | 1,22 | 0,63-2,37 | 0,82 | 0,42-1,59 | 0,00 | 0,00-0,00 | 1,33 | 0,66-2,68 | 0,78 | 0,39-1,57 |
| rs2066111 (C/T) | 1,40 | 0,88-2,23 | 0,71 | 0,45-1,13 | 1,55 | 0,90-2,70 | 0,67 | 0,38-1,18 | 0,76 | 0,23-2,58 |
| rs2296212 (C/G) | 0,71 | 0,41-1,23 | 1,41 | 0,81-2,46 | 0,80 | 0,42-1,52 | 1,00 | 0,50-2,00 | 4,02 | 0,98-16,49 |
| rs2104341 (C/G) | 1,02 | 0,70-1,50 | 0,98 | 0,67-1,44 | 1,05 | 0,61-1,84 | 0,95 | 0,56-1,62 | 1,01 | 0,49-2,07 |

95% CI: 95%-Konfidenzintervall

Tabelle 22: Allel- und Genotypverteilung für die systematischen Hebephrenien und Kontrollen

| SNP (1/2) | Kontrollen (n=480) | | | | | Systematische Hebephrenien (n=117) | | | | | | | |
|-----------------------------|--------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|------------------------------------|---------------|--------|--------------|--------------|---------------|---------------------|---------------------|
| | Allel | | Genotyp | | | Allel | | | Genotyp | | | | |
| | 1 (%) | 2 (%) | 11 (%) | 12 (%) | 22 (%) | 1 (%) | 2 (%) | P-Wert | 11 (%) | 12 (%) | 22 (%) | P-Wert ¹ | P-Wert ² |
| rs10738556 (C/T) | 481 (50,1) | 479 (49,9) | 122 (25,4) | 237 (49,4) | 121 (25,2) | 118 (50,4) | 116 (49,6) | 1,00 | 26 (22,2) | 66 (56,4) | 25 (21,4) | 1,00 | 1,00 |
| rs10757112 (C/T) | 621 (64,8) | 337 (35,2) | 207 (43,2) | 207 (43,2) | 65 (13,6) | 145 (62,0) | 89 (38,0) | 1,00 | 44 (37,6) | 57 (48,7) | 16 (13,7) | 1,00 | 1,00 |
| rs10964468 (A/G) | 72 (7,5) | 886 (92,5) | 2 (0,4) | 68 (14,2) | 409 (85,4) | 9 (3,8) | 225 (96,2) | 0,46 | 0 (0,0) | 9 (7,7) | 108 (92,3) | 0,40 | 1,00 |
| rs2066111 (C/T) | 709 (73,9) | 251 (26,1) | 259 (54,0) | 191 (39,8) | 30 (6,3) | 170 (73,3) | 62 (26,7) | 1,00 | 61 (52,6) | 48 (41,4) | 7 (6,0) | 1,00 | 1,00 |
| rs2296212 (C/G) | 863 (89,9) | 97 (10,1) | 389 (81,0) | 85 (17,7) | 6 (1,3) | 203 (87,5) | 29 (12,5) | 1,00 | 87 (75,0) | 29 (25,0) | 0 (0,0) | 1,00 | 1,00 |
| rs2104341 (C/G) | 568 (59,3) | 390 (40,7) | 167 (34,9) | 234 (48,9) | 78 (16,3) | 140 (60,3) | 92 (39,7) | 1,00 | 42 (36,2) | 56 (48,3) | 18 (15,5) | 1,00 | 1,00 |

1: erstes Allel; 2: zweites Allel; Signifikanz: P-Wert (Haploview) nach Bonferroni adj.; P-Wert¹ nach Armitage's Trend Test (FAMHAP) nach Bonferroni adj.; P-Wert² nach zweifacher Varianzanalyse (FAMHAP) nach Bonferroni adj.

Tabelle 23: Odds Ratios und 95%-Konfidenzintervalle für die systematischen Hebephrenien

| SNP | Allel | | | | Genotyp | | | | | |
|-----------------------------|------------|-----------|------------|-----------|------------|-----------|------------|-----------|------------|-----------|
| | 1 | | 2 | | 11 | | 12 | | 22 | |
| | Odds Ratio | 95% CI |
| rs10738556 (C/T) | 1,01 | 0,76-1,35 | 0,99 | 0,74-1,31 | 0,84 | 0,52-1,36 | 1,33 | 0,88-1,99 | 0,81 | 0,50-1,31 |
| rs10757112 (C/T) | 0,88 | 0,66-1,19 | 1,13 | 0,84-1,52 | 0,79 | 0,52-1,20 | 1,25 | 0,83-1,87 | 1,01 | 0,56-1,82 |
| rs10964468 (A/G) | 0,49 | 0,24-1,00 | 2,03 | 1,00-4,13 | 0,00 | 0,00-0,00 | 0,50 | 0,24-1,04 | 2,05 | 0,99-4,24 |
| rs2066111 (C/T) | 0,97 | 0,70-1,34 | 1,03 | 0,75-1,43 | 0,95 | 0,63-1,42 | 1,07 | 0,71-1,61 | 0,96 | 0,41-2,25 |
| rs2296212 (C/G) | 0,79 | 0,51-1,22 | 1,27 | 0,82-1,98 | 0,70 | 0,44-1,13 | 1,55 | 0,96-2,51 | 0,00 | 0,00-0,00 |
| rs2104341 (C/G) | 1,05 | 0,78-1,40 | 0,96 | 0,71-1,28 | 1,06 | 0,70-1,62 | 0,98 | 0,65-1,47 | 0,94 | 0,54-1,65 |

95% CI: 95%-Konfidenzintervall

Tabelle 24: Allel- und Genotypverteilung für die systematischen Paraphrenien und Kontrollen

| SNP (1/2) | Kontrollen (n=480) | | | | | Systematische Paraphrenien (n=49) | | | | | | | |
|-----------------------------|--------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|-----------------------------------|--------------|--------|--------------|--------------|--------------|---------------------|---------------------|
| | Allel | | Genotyp | | | Allel | | | Genotyp | | | | |
| | 1 (%) | 2 (%) | 11 (%) | 12 (%) | 22 (%) | 1 (%) | 2 (%) | P-Wert | 11 (%) | 12 (%) | 22 (%) | P-Wert ¹ | P-Wert ² |
| rs10738556 (C/T) | 481 (50,1) | 479 (49,9) | 122 (25,4) | 237 (49,4) | 121 (25,2) | 49 (50,0) | 49 (50,0) | 1,00 | 13 (26,5) | 23 (46,9) | 13 (26,5) | 1,00 | 1,00 |
| rs10757112 (C/T) | 621 (64,8) | 337 (35,2) | 207 (43,2) | 207 (43,2) | 65 (13,6) | 62 (63,3) | 36 (36,7) | 1,00 | 23 (46,9) | 16 (32,7) | 10 (20,4) | 1,00 | 1,00 |
| rs10964468 (A/G) | 72 (7,5) | 886 (92,5) | 2 (0,4) | 68 (14,2) | 409 (85,4) | 11 (11,5) | 85 (88,5) | 1,00 | 0 (0,0) | 11 (22,9) | 37 (77,1) | 1,00 | 1,00 |
| rs2066111 (C/T) | 709 (73,9) | 251 (26,1) | 259 (54,0) | 191 (39,8) | 30 (6,3) | 77 (78,6) | 21 (21,4) | 1,00 | 29 (59,2) | 19 (38,8) | 1 (2,0) | 1,00 | 1,00 |
| rs2296212 (C/G) | 863 (89,9) | 97 (10,1) | 389 (81,0) | 85 (17,7) | 6 (1,3) | 84 (85,7) | 14 (14,3) | 1,00 | 36 (73,5) | 12 (24,5) | 1 (2,0) | 1,00 | 1,00 |
| rs2104341 (C/G) | 568 (59,3) | 390 (40,7) | 167 (34,9) | 234 (48,9) | 78 (16,3) | 59 (60,2) | 39 (39,8) | 1,00 | 20 (40,8) | 19 (38,8) | 10 (20,4) | 1,00 | 1,00 |

1: erstes Allel; 2: zweites Allel; Signifikanz: P-Wert (Haploview) nach Bonferroni adj.; P-Wert¹ nach Armitage's Trend Test (FAMHAP) nach Bonferroni adj.; P-Wert² nach zweifacher Varianzanalyse (FAMHAP) nach Bonferroni adj.

Tabelle 25: Odds Ratios und 95%-Konfidenzintervalle für die systematischen Paraphrenien

| SNP | Allel | | | | Genotyp | | | | | |
|-----------------------------|------------|-----------|------------|-----------|------------|-----------|------------|-----------|------------|------------|
| | 1 | | 2 | | 11 | | 12 | | 22 | |
| | Odds Ratio | 95% CI |
| rs10738556 (C/T) | 1,00 | 0,66-1,51 | 1,00 | 0,66-1,52 | 1,06 | 0,54-2,06 | 0,91 | 0,50-1,63 | 1,07 | 0,55-2,09 |
| rs10757112 (C/T) | 0,94 | 0,61-1,44 | 1,07 | 0,70-1,65 | 1,16 | 0,65-2,10 | 0,64 | 0,34-1,19 | 1,63 | 0,78-3,43 |
| rs10964468 (A/G) | 1,59 | 0,81-3,12 | 0,63 | 0,32-1,23 | 0,00 | 0,00-0,00 | 1,80 | 0,87-3,69 | 0,58 | 0,28-1,18 |
| rs2066111 (C/T) | 1,30 | 0,79-2,15 | 0,77 | 0,47-1,28 | 1,24 | 0,68-2,25 | 0,96 | 0,52-1,75 | 0,31 | 0,04-2,34 |
| rs2296212 (C/G) | 0,67 | 0,37-1,23 | 1,48 | 0,81-2,71 | 0,65 | 0,33-1,27 | 1,51 | 0,75-3,01 | 1,65 | 0,19-13,96 |
| rs2104341 (C/G) | 1,04 | 0,68-1,59 | 0,96 | 0,63-1,47 | 1,29 | 0,71-2,35 | 0,66 | 0,36-1,21 | 1,32 | 0,63-2,75 |

95% CI: 95%-Konfidenzintervall

3.2.2.2 Unsystematische Schizophrenien

Im Kollektiv der unsystematischen Schizophrenien (n=637) präsentierte sich der im 3'UTR gelegene SNP rs2104341 als stärkster Marker (unkorrigierter p-Wert=0,03; unkorrigierter p-Wert=0,01 Armitage's Trend Test; Tab.26, 27). Bei der Allel- und Genotypverteilung ergab sich ein rechnerisch signifikanter Zusammenhang. Das Risikoallel C kam bei den Fällen mit insgesamt 64,6% häufiger vor als bei den Kontrollen mit 59,3% (unkorrigierter p-Wert=0,01; OR 1,25; 95%CI 1,05-1,49). Mit einem Anteil von 42,5% kam der Genotyp CC in der Patientengruppe öfter vor als im Kontrollsample, in welchem CC 34,9% auf sich vereinigte. Sowohl das prozentual häufigere Auftreten von CC in der Fallgruppe als auch die Odds Ratio für CC identifizierten diesen Genotyp als Risikovariante (OR CC: 1,38; 95% CI 1,08-1,77; Tab.27). Nach Berücksichtigung des multiplen Testens nach Bonferroni, konnten die berechneten p-Werte das für diese Arbeit festgelegte Signifikanzniveau α von 0,05 nicht erreichen.

Bei den Subgruppen der unsystematischen Schizophrenien (Tab. 28, 30 und 32), zeigte sich für den SNP rs2104341 eine rechnerische Assoziation mit dem Kollektiv der periodischen Katatonie (unkorrigierter p-Wert=0,03; unkorrigierter p-Wert=0,02 Armitage's Trend Test; Tab. 28, 29). Der unkorrigierte allelische p-Wert von 0,02 deutete auf eine ungleiche Allelverteilung zwischen dem Fall- und Kontrollkollektiv hin. 64,9% der an periodischer Katatonie erkrankten Patienten und 59,3% der gesunden Probanden vereinigten das Risikoallel C auf sich (OR C: 1,27; 95% CI 1,04-1,56). Das Allel G trat hingegen mit einem Anteil von 40,7% in der Kontrollgruppe verhältnismäßig häufiger auf als im Fallsample (OR G: 0,79; 95% CI 0,64-0,97). Der Risikogenotyp CC kam mit einem Anteil von 43,9% in der Fallgruppe deutlich häufiger vor als in der Kontrollgruppe, bei welcher der prozentuale Anteil bei 34,9% lag (OR CC: 1,46; 95% CI 1,10-1,94). Nach der Adjustierung der p-Werte nach Bonferroni, blieben die errechneten p-Werte nicht signifikant.

Davon abgesehen war kein anderer Marker für die Untergruppen der periodischen Katatonie, affektvollen Paraphrenie und Kataphasie signifikant assoziiert (Tab. 28- 33).

Tabelle 26: Allel- und Genotypverteilung für die unsystematischen Schizophrenien und Kontrollen

| SNP (1/2) | Kontrollen (n=480) | | | | | Unsystematische Schizophrenien (n=637) | | | | | | | |
|-------------------------|--------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|--|----------------|--------|---------------|---------------|---------------|---------------------|---------------------|
| | Allel | | Genotyp | | | Allel | | | Genotyp | | | | |
| | 1 (%) | 2 (%) | 11 (%) | 12 (%) | 22 (%) | 1 (%) | 2 (%) | P-Wert | 11 (%) | 12 (%) | 22 (%) | P-Wert ¹ | P-Wert ² |
| rs10738556 (C/T) | 481 (50,1) | 479 (49,9) | 122 (25,4) | 237 (49,4) | 121 (25,2) | 686 (53,8) | 588 (46,2) | 0,80 | 193 (30,3) | 300 (47,1) | 144 (22,6) | 0,90 | 1,00 |
| rs10757112 (C/T) | 621 (64,8) | 337 (35,2) | 207 (43,2) | 207 (43,2) | 65 (13,6) | 770 (60,4) | 504 (39,6) | 0,30 | 239 (37,5) | 292 (45,8) | 106 (16,6) | 0,40 | 1,00 |
| rs10964468 (A/G) | 72 (7,5) | 886 (92,5) | 2 (0,4) | 68 (14,2) | 409 (85,4) | 102 (8,0) | 1166 (92,0) | 1,00 | 1 (0,2) | 100 (15,8) | 533 (84,1) | 1,00 | 1,00 |
| rs2066111 (C/T) | 709 (73,9) | 251 (26,1) | 259 (54,0) | 191 (39,8) | 30 (6,3) | 961 (75,4) | 313 (24,6) | 1,00 | 358 (56,2) | 245 (38,5) | 34 (5,3) | 1,00 | 1,00 |
| rs2296212 (C/G) | 863 (89,9) | 97 (10,1) | 389 (81,0) | 85 (17,7) | 6 (1,3) | 1134 (89,0) | 140 (11,0) | 1,00 | 506 (79,4) | 122 (19,2) | 9 (1,4) | 1,00 | 1,00 |
| rs2104341 (C/G) | 568 (59,3) | 390 (40,7) | 167 (34,9) | 234 (48,9) | 78 (16,3) | 823 (64,6) | 451 (35,4) | 0,10 | 271 (42,5) | 281 (44,1) | 85 (13,3) | 0,10 | 0,30 |

1: erstes Allel; 2: zweites Allel; Signifikanz: P-Wert (Haploview) nach Bonferroni adj.; P-Wert¹ nach Armitage's Trend Test (FAMHAP) nach Bonferroni adj.; P-Wert² nach zweifacher Varianzanalyse (FAMHAP) nach Bonferroni adj.

Tabelle 27: Odds Ratios und 95%-Konfidenzintervalle für die unsystematischen Schizophrenien

| SNP | Allel | | | | Genotyp | | | | | |
|----------------------------|-------------|-----------|------------|-----------|-------------|-----------|------------|-----------|------------|-----------|
| | 1 | | 2 | | 11 | | 12 | | 22 | |
| | Odds Ratio | 95% CI | Odds Ratio | 95% CI | Odds Ratio | 95% CI | Odds Ratio | 95% CI | Odds Ratio | 95% CI |
| rs10738556 (C/T) | 1,16 | 0,98-1,37 | 0,86 | 0,73-1,02 | 1,28 | 0,98-1,66 | 0,91 | 0,72-1,16 | 0,87 | 0,66-1,14 |
| rs10757112 (C/T) | 0,83 | 0,70-0,99 | 1,21 | 1,01-1,44 | 0,79 | 0,62-1,01 | 1,11 | 0,88-1,41 | 1,27 | 0,91-1,78 |
| rs10964468 (A/G) | 1,08 | 0,79-1,47 | 0,93 | 0,68-1,27 | 0,38 | 0,03-4,17 | 1,13 | 0,81-1,58 | 0,90 | 0,65-1,26 |
| rs2066111 (C/T) | 1,09 | 0,90-1,32 | 0,92 | 0,76-1,12 | 1,10 | 0,86-1,39 | 0,95 | 0,74-1,21 | 0,85 | 0,51-1,40 |
| rs2296212 (C/G) | 0,91 | 0,69-1,20 | 1,10 | 0,84-1,44 | 0,90 | 0,67-1,22 | 1,10 | 0,81-1,50 | 1,13 | 0,40-3,20 |
| rs2104341 (C/G) | 1,25 | 1,05-1,49 | 0,80 | 0,67-0,95 | 1,38 | 1,08-1,77 | 0,83 | 0,65-1,05 | 0,79 | 0,57-1,11 |

95% CI: 95%-Konfidenzintervall

Tabelle 28: Allel- und Genotypverteilung für die periodische Katatonie und Kontrollen

| SNP (1/2) | Kontrollen (n=480) | | | | | Periodische Katatonie (n=342) | | | | | | | |
|-----------------------------|--------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|-------------------------------|---------------|--------|---------------|---------------|---------------|---------------------|---------------------|
| | Allel | | Genotyp | | | Allel | | | Genotyp | | | | |
| | 1 (%) | 2 (%) | 11 (%) | 12 (%) | 22 (%) | 1 (%) | 2 (%) | P-Wert | 11 (%) | 12 (%) | 22 (%) | P-Wert ¹ | P-Wert ² |
| rs10738556 (C/T) | 481 (50,1) | 479 (49,9) | 122 (25,4) | 237 (49,4) | 121 (25,2) | 374 (54,7) | 310 (45,3) | 0,70 | 106 (31,0) | 162 (47,4) | 74 (21,6) | 0,70 | 1,00 |
| rs10757112 (C/T) | 621 (64,8) | 337 (35,2) | 207 (43,2) | 207 (43,2) | 65 (13,6) | 408 (59,6) | 276 (40,4) | 0,30 | 126 (36,8) | 156 (45,6) | 60 (17,5) | 0,40 | 1,00 |
| rs10964468 (A/G) | 72 (7,5) | 886 (92,5) | 2 (0,4) | 68 (14,2) | 409 (85,4) | 58 (8,5) | 626 (91,5) | 1,00 | 1 (0,3) | 56 (16,4) | 285 (83,3) | 1,00 | 1,00 |
| rs2066111 (C/T) | 709 (73,9) | 251 (26,1) | 259 (54,0) | 191 (39,8) | 30 (6,3) | 513 (75,0) | 171 (25,0) | 1,00 | 187 (54,7) | 139 (40,6) | 16 (4,7) | 1,00 | 1,00 |
| rs2296212 (C/G) | 863 (89,9) | 97 (10,1) | 389 (81,0) | 85 (17,7) | 6 (1,3) | 611 (89,3) | 73 (10,7) | 1,00 | 273 (79,8) | 65 (19,0) | 4 (1,2) | 1,00 | 1,00 |
| rs2104341 (C/G) | 568 (59,3) | 390 (40,7) | 167 (34,9) | 234 (48,9) | 78 (16,3) | 444 (64,9) | 240 (35,1) | 0,20 | 150 (43,9) | 144 (42,1) | 48 (14,0) | 0,20 | 0,30 |

1: erstes Allel; 2: zweites Allel; Signifikanz: P-Wert (Haploview) nach Bonferroni adj.; P-Wert¹ nach Armitage's Trend Test (FAMHAP) nach Bonferroni adj. ; P-Wert² nach zweifacher Varianzanalyse (FAMHAP) nach Bonferroni adj.

Tabelle 29: Odds Ratios und 95%-Konfidenzintervalle für die periodische Katatonie

| SNP | Allel | | | | Genotyp | | | | | |
|---------------------|-------------|-----------|-------------|-----------|-------------|-----------|------------|-----------|------------|-----------|
| | 1 | | 2 | | 11 | | 12 | | 22 | |
| | Odds Ratio | 95% CI | Odds Ratio | 95% CI | Odds Ratio | 95% CI | Odds Ratio | 95% CI | Odds Ratio | 95% CI |
| rs10738556 (C/T) | 1,20 | 0,99-1,46 | 0,83 | 0,68-1,01 | 1,32 | 0,97-1,79 | 0,92 | 0,70-1,22 | 0,82 | 0,59-1,14 |
| rs10757112 (C/T) | 0,80 | 0,66-0,98 | 1,25 | 1,02-1,53 | 0,77 | 0,58-1,02 | 1,10 | 0,83-1,46 | 1,36 | 0,93-1,99 |
| rs10964468 (A/G) | 1,14 | 0,80-1,64 | 0,88 | 0,61-1,26 | 0,70 | 0,06-7,75 | 1,18 | 0,81-1,74 | 0,86 | 0,59-1,25 |
| rs2066111 (C/T) | 1,06 | 0,85-1,33 | 0,94 | 0,75-1,18 | 1,03 | 0,78-1,36 | 1,04 | 0,78-1,38 | 0,74 | 0,40-1,37 |
| rs2296212 (C/G) | 0,94 | 0,68-1,30 | 1,06 | 0,77-1,47 | 0,93 | 0,65-1,31 | 1,09 | 0,76-1,56 | 0,94 | 0,26-3,34 |
| rs2104341 (C/G) | 1,27 | 1,04-1,56 | 0,79 | 0,64-0,97 | 1,46 | 1,10-1,94 | 0,76 | 0,58-1,01 | 0,84 | 0,57-1,24 |

95% CI: 95%-Konfidenzintervall

Tabelle 30: Allel- und Genotypverteilung für die affektvolle Paraphrenie und Kontrollen

| SNP (1/2) | Kontrollen (n=480) | | | | | Affektvolle Paraphrenie (n=151) | | | | | | | |
|-----------------------------|--------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------------------------|---------------|--------|---------------|--------------|---------------|---------------------|---------------------|
| | Allel | | Genotyp | | | Allel | | | Genotyp | | | | |
| | 1 (%) | 2 (%) | 11 (%) | 12 (%) | 22 (%) | 1 (%) | 2 (%) | P-Wert | 11 (%) | 12 (%) | 22 (%) | P-Wert ¹ | P-Wert ² |
| rs10738556 (C/T) | 481 (50,1) | 479 (49,9) | 122 (25,4) | 237 (49,4) | 121 (25,2) | 152 (50,3) | 150 (49,7) | 1,00 | 42 (27,8) | 68 (45,0) | 41 (27,2) | 1,00 | 1,00 |
| rs10757112 (C/T) | 621 (64,8) | 337 (35,2) | 207 (43,2) | 207 (43,2) | 65 (13,6) | 186 (61,6) | 116 (38,4) | 1,00 | 57 (37,7) | 72 (47,7) | 22 (14,6) | 1,00 | 1,00 |
| rs10964468 (A/G) | 72 (7,5) | 886 (92,5) | 2 (0,4) | 68 (14,2) | 409 (85,4) | 20 (6,8) | 276 (93,2) | 1,00 | 0 (0,0) | 20 (13,5) | 128 (86,5) | 1,00 | 1,00 |
| rs2066111 (C/T) | 709 (73,9) | 251 (26,1) | 259 (54,0) | 191 (39,8) | 30 (6,3) | 234 (77,5) | 68 (22,5) | 1,00 | 93 (61,6) | 48 (31,8) | 10 (6,6) | 1,00 | 1,00 |
| rs2296212 (C/G) | 863 (89,9) | 97 (10,1) | 389 (81,0) | 85 (17,7) | 6 (1,3) | 267 (88,4) | 35 (11,6) | 1,00 | 119 (78,8) | 29 (19,2) | 3 (2,0) | 1,00 | 1,00 |
| rs2104341 (C/G) | 568 (59,3) | 390 (40,7) | 167 (34,9) | 234 (48,9) | 78 (16,3) | 191 (63,2) | 111 (36,8) | 1,00 | 63 (41,7) | 65 (43,0) | 23 (15,2) | 1,00 | 1,00 |

1: erstes Allel; 2: zweites Allel; Signifikanz: P-Wert (Haploview) nach Bonferroni adj.; P-Wert¹ nach Armitage's Trend Test (FAMHAP) nach Bonferroni adj.; P-Wert² nach zweifacher Varianzanalyse (FAMHAP) nach Bonferroni adj.

Tabelle 31: Odds Ratios und 95%-Konfidenzintervalle für die affektvolle Paraphrenie

| SNP | Allel | | | | Genotyp | | | | | |
|-----------------------------|------------|-----------|------------|-----------|------------|-----------|------------|-----------|------------|-----------|
| | 1 | | 2 | | 11 | | 12 | | 22 | |
| | Odds Ratio | 95% CI |
| rs10738556 (C/T) | 1,01 | 0,78-1,31 | 0,99 | 0,77-1,28 | 1,13 | 0,75-1,71 | 0,84 | 0,58-1,21 | 1,11 | 0,73-1,67 |
| rs10757112 (C/T) | 0,87 | 0,67-1,14 | 1,15 | 0,88-1,50 | 0,80 | 0,55-1,16 | 1,20 | 0,83-1,73 | 1,09 | 0,64-1,83 |
| rs10964468 (A/G) | 0,89 | 0,53-1,49 | 1,12 | 0,67-1,87 | 0,00 | 0,00-0,00 | 0,94 | 0,55-1,62 | 1,10 | 0,64-1,87 |
| rs2066111 (C/T) | 1,22 | 0,90-1,65 | 0,82 | 0,60-1,12 | 1,37 | 0,94-1,99 | 0,71 | 0,48-1,04 | 1,06 | 0,51-2,23 |
| rs2296212 (C/G) | 0,86 | 0,57-1,29 | 0,17 | 0,77-1,76 | 0,87 | 0,55-1,37 | 1,11 | 0,69-1,76 | 1,60 | 0,40-6,48 |
| rs2104341 (C/G) | 1,18 | 0,91-1,54 | 0,85 | 0,65-1,11 | 1,34 | 0,92-1,94 | 0,79 | 0,55-1,14 | 0,92 | 0,56-1,53 |

95% CI: 95%-Konfidenzintervall

Tabelle 32: Allel- und Genotypverteilung für die Kataphasie und Kontrollen

| SNP (1/2) | Kontrollen (n=480) | | | | | Kataphasie (n=144) | | | | | | | |
|-----------------------------|--------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|--------------------|---------------|--------|---------------|--------------|---------------|---------------------|---------------------|
| | Allel | | Genotyp | | | Allel | | | Genotyp | | | | |
| | 1 (%) | 2 (%) | 11 (%) | 12 (%) | 22 (%) | 1 (%) | 2 (%) | P-Wert | 11 (%) | 12 (%) | 22 (%) | P-Wert ¹ | P-Wert ² |
| rs10738556 (C/T) | 481 (50,1) | 479 (49,9) | 122 (25,4) | 237 (49,4) | 121 (25,2) | 160 (55,6) | 128 (44,4) | 1,00 | 45 (31,3) | 70 (48,6) | 29 (20,1) | 1,00 | 1,00 |
| rs10757112 (C/T) | 621 (64,8) | 337 (35,2) | 207 (43,2) | 207 (43,2) | 65 (13,6) | 176 (61,1) | 112 (38,9) | 1,00 | 56 (38,9) | 64 (44,4) | 24 (16,7) | 1,00 | 1,00 |
| rs10964468 (A/G) | 72 (7,5) | 886 (92,5) | 2 (0,4) | 68 (14,2) | 409 (85,4) | 24 (8,3) | 264 (91,7) | 1,00 | 0 (0,0) | 24 (16,7) | 120 (83,3) | 1,00 | 1,00 |
| rs2066111 (C/T) | 709 (73,9) | 251 (26,1) | 259 (54,0) | 191 (39,8) | 30 (6,3) | 214 (74,3) | 74 (25,7) | 1,00 | 78 (54,2) | 58 (40,3) | 8 (5,6) | 1,00 | 1,00 |
| rs2296212 (C/G) | 863 (89,9) | 97 (10,1) | 389 (81,0) | 85 (17,7) | 6 (1,3) | 256 (88,9) | 32 (11,1) | 1,00 | 114 (79,2) | 28 (19,4) | 2 (1,4) | 1,00 | 1,00 |
| rs2104341 (C/G) | 568 (59,3) | 390 (40,7) | 167 (34,9) | 234 (48,9) | 78 (16,3) | 188 (65,3) | 100 (34,7) | 0,70 | 58 (40,3) | 72 (50,0) | 14 (9,7) | 0,60 | 1,00 |

1: erstes Allel; 2: zweites Allel; Signifikanz: P-Wert (Haploview) nach Bonferroni adj.; P-Wert¹ nach Armitage's Trend Test (FAMHAP) nach Bonferroni adj.; P-Wert² nach zweifacher Varianzanalyse (FAMHAP) nach Bonferroni adj.

Tabelle 33: Odds Ratios und 95%-Konfidenzintervalle für die Kataphasie

| SNP | Allel | | | | Genotyp | | | | | |
|-----------------------------|------------|-----------|------------|-----------|------------|-----------|------------|-----------|------------|-----------|
| | 1 | | 2 | | 11 | | 12 | | 22 | |
| | Odds Ratio | 95% CI |
| rs10738556 (C/T) | 1,25 | 0,96-1,62 | 0,80 | 0,62-1,05 | 1,33 | 0,89-2,01 | 0,97 | 0,67-1,41 | 0,75 | 0,47-1,18 |
| rs10757112 (C/T) | 0,85 | 0,65-1,12 | 1,17 | 0,89-1,54 | 0,84 | 0,57-1,22 | 1,05 | 0,72-1,53 | 1,27 | 0,77-2,12 |
| rs10964468 (A/G) | 1,12 | 0,69-1,81 | 0,89 | 0,55-1,45 | 0,00 | 0,00-0,00 | 1,21 | 0,73-2,01 | 0,86 | 0,52-1,42 |
| rs2066111 (C/T) | 1,02 | 0,76-1,38 | 0,98 | 0,72-1,32 | 1,01 | 0,69-1,47 | 1,02 | 0,70-1,49 | 0,88 | 0,40-1,97 |
| rs2296212 (C/G) | 0,90 | 0,59-1,37 | 1,11 | 0,73-1,70 | 0,89 | 0,56-1,41 | 1,12 | 0,70-1,80 | 1,11 | 0,22-5,57 |
| rs2104341 (C/G) | 1,29 | 0,98-1,70 | 0,78 | 0,59-1,02 | 1,26 | 0,86-1,85 | 1,05 | 0,72-1,52 | 0,55 | 0,30-1,01 |

95% CI: 95%-Konfidenzintervall

3.2.2.3 Zyklische Psychosen

Bei den zyklischen Psychosen zeigte sich der SNP rs10757112 rein rechnerisch assoziiert (unkorrigierter p-Wert=0,01; Tab. 34; 35). Dieses Ergebnis blieb nach multiplem Testen nicht signifikant.

Hinsichtlich der Subklassen der zyklischen Psychosen zeigte sich im Fallkollektiv der Motilitätspsychose für den SNP rs2066111 (unkorrigierter p-Wert=0,004; unkorrigierter p-Wert=0,02 Armitage's Trend Test; Tab. 36, 37) sowie in der Gruppe der Verwirrtheitspsychose für den Polymorphismus rs10757112 eine rechnerisch signifikante Genotypverteilung (unkorrigierter p-Wert=0,0001, unkorrigierter p-Wert=0,008 Armitage's Trend Test; Tab. 40, 41).

Was die Angst-Glücks-Psychose angeht, ergab sich bei p-Werten zwischen 0,13 und 0,94 kein Zusammenhang mit den getesteten Markern (Tab. 38, 39).

Bei der Motilitätspsychose fand sich für den SNP rs2066111 im Hinblick auf den Genotyp TT ein signifikanter Verteilungsunterschied zwischen Fällen und Kontrollen. Während 16,2% der Fallgruppe den Risikogenotyp TT aufwiesen, machte dieser beim Kontrollkollektiv 6,3% aus (OR TT: 2,89; 95% CI 1,51-5,54). Der unkorrigierte allelische p-Wert von 0,02 deutete auf eine ungleichmäßige Allelverteilung hin. Da das Allel T in 34,3% der Fälle und in 26,1% der Kontrollen beobachtet werden konnte und auch das zugehörige Quotenverhältnis für eine Risikoerhöhung im Zusammenhang mit diesem Allel sprach, konnte T als Risikoallel ausgemacht werden (OR T: 1,48; 95% CI 1,07-2,05). Nach Bonferroni-Korrektur blieb der nach der zweifachen Varianzanalyse errechnete p-Wert für die Genotypen mit einem p-Wert von 0,04 statistisch signifikant.

Im Hinblick auf die Verwirrtheitspsychose ergab sich bei der Analyse der Genotypen der Risikogenotyp CT, welcher beim Patientenkollektiv zu 65,6% und bei den Kontrollen zu 43,2% auftrat (OR CT: 2,51; 95% CI 1,59-3,97).

Neben dem Risikogenotyp CT identifizierten wir auch T als Risikoallel. 45,3% der an Verwirrtheitspsychose erkrankten Patienten und 35,2% der Kontrollen vereinigten dieses auf sich (OR T: 1,53; 95% CI 1,12-2,09). In der Untergruppe der Verwirrtheitspsychose blieb der p-Wert für die Genotypen, der mittels zweifacher Varianzanalyse ermittelt wurde, nach multiplem Testen mit 0,001 signifikant.

Tabelle 34: Allel- und Genotypverteilung für die zyklischen Psychosen und Kontrollen

| SNP | Kontrollen (n=480) | | | | | Zyklische Psychosen (n=317) | | | | | | | |
|-------------------------|--------------------|------------|------------|------------|------------|-----------------------------|------------|--------|------------|------------|------------|---------------------|---------------------|
| | Allel | | Genotyp | | | Allel | | | Genotyp | | | | |
| | 1 (%) | 2 (%) | 11 (%) | 12 (%) | 22 (%) | 1 (%) | 2 (%) | P-Wert | 11 (%) | 12 (%) | 22 (%) | P-Wert ¹ | P-Wert ² |
| rs10738556 (C/T) | 481 (50,1) | 479 (49,9) | 122 (25,4) | 237 (49,4) | 121 (25,2) | 342 (52,3) | 288 (45,7) | 1,00 | 92 (29,2) | 158 (50,2) | 65 (20,6) | 1,00 | 1,00 |
| rs10757112 (C/T) | 621 (64,8) | 337 (35,2) | 207 (43,2) | 207 (43,2) | 65 (13,6) | 382 (60,6) | 248 (39,4) | 0,90 | 106 (33,7) | 170 (54,0) | 39 (12,4) | 0,90 | 0,10 |
| rs10964468 (A/G) | 72 (7,5) | 886 (92,5) | 2 (0,4) | 68 (14,2) | 409 (85,4) | 46 (7,3) | 584 (92,7) | 1,00 | 1 (0,3) | 44 (14,0) | 270 (85,7) | 1,00 | 1,00 |
| rs2066111 (C/T) | 709 (73,9) | 251 (26,1) | 259 (54,0) | 191 (39,8) | 30 (6,3) | 438 (69,3) | 194 (30,7) | 0,48 | 151 (47,8) | 136 (43,0) | 29 (9,2) | 0,46 | 1,00 |
| rs2296212 (C/G) | 863 (89,9) | 97 (10,1) | 389 (81,0) | 85 (17,7) | 6 (1,3) | 548 (87,0) | 82 (13,0) | 0,70 | 239 (75,9) | 70 (22,2) | 6 (1,9) | 0,80 | 1,00 |
| rs2104341 (C/G) | 568 (59,3) | 390 (40,7) | 167 (34,9) | 234 (48,9) | 78 (16,3) | 385 (61,1) | 245 (38,9) | 1,00 | 125 (39,7) | 135 (42,9) | 55 (17,5) | 1,00 | 1,00 |

1: erstes Allel; 2: zweites Allel; Signifikanz: P-Wert (Haploview) nach Bonferroni adj.; P-Wert¹ nach Armitage's Trend Test (FAMHAP) nach Bonferroni adj.; P-Wert² nach zweifacher Varianzanalyse (FAMHAP) nach Bonferroni adj.

Tabelle 35: Odds Ratios und 95% Konfidenzintervalle für die zykliden Psychosen

| SNP | Allel | | | | Genotyp | | | | | |
|---------------------|------------|-----------|------------|-----------|-------------|-----------|-------------|-----------|------------|-----------|
| | 1 | | 2 | | 11 | | 12 | | 22 | |
| | Odds Ratio | 95% CI | Odds Ratio | 95% CI | Odds Ratio | 95% CI | Odds Ratio | 95% CI | Odds Ratio | 95% CI |
| rs10738556 (C/T) | 1,18 | 0,97-1,45 | 0,85 | 0,69-1,03 | 1,21 | 0,88-1,66 | 1,03 | 0,78-1,37 | 0,77 | 0,55-1,09 |
| rs10757112 (C/T) | 0,84 | 0,68-1,03 | 1,20 | 0,97-1,47 | 0,67 | 0,50-0,90 | 1,54 | 1,16-2,05 | 0,90 | 0,59-1,38 |
| rs10964468 (A/G) | 0,97 | 0,66-1,42 | 1,03 | 0,70-1,52 | 0,76 | 0,07-8,41 | 0,98 | 0,65-1,48 | 1,03 | 0,69-1,54 |
| rs2066111 (C/T) | 0,80 | 0,64-1,00 | 1,25 | 1,00-1,56 | 0,78 | 0,59-1,04 | 1,14 | 0,86-1,53 | 1,52 | 0,89-2,58 |
| rs2296212 (C/G) | 0,75 | 0,55-1,03 | 1,33 | 0,97-1,82 | 0,74 | 0,52-1,04 | 1,33 | 0,93-1,89 | 1,53 | 0,49-4,80 |
| rs2104341 (C/G) | 1,08 | 0,88-1,33 | 0,93 | 0,76-1,14 | 1,23 | 0,92-1,65 | 0,79 | 0,59-1,05 | 1,09 | 0,75-1,59 |

95% CI: 95%-Konfidenzintervall

Tabelle 36: Allel- und Genotypverteilung für die Motilitätspsychose und Kontrollen

| SNP (1/2) | Kontrollen (n=480) | | | | | Motilitätspsychose (n=99) | | | | | | | |
|-----------------------------|--------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------------------|---------------|--------|--------------|--------------|--------------|---------------------|---------------------|
| | Allel | | Genotyp | | | Allel | | | Genotyp | | | | |
| | 1 (%) | 2 (%) | 11 (%) | 12 (%) | 22 (%) | 1 (%) | 2 (%) | P-Wert | 11 (%) | 12 (%) | 22 (%) | P-Wert ¹ | P-Wert ² |
| rs10738556 (C/T) | 481 (50,1) | 479 (49,9) | 122 (25,4) | 237 (49,4) | 121 (25,2) | 110 (55,6) | 88 (44,4) | 1,00 | 31 (31,3) | 48 (48,5) | 20 (20,2) | 1,00 | 1,00 |
| rs10757112 (C/T) | 621 (64,8) | 337 (35,2) | 207 (43,2) | 207 (43,2) | 65 (13,6) | 122 (61,6) | 76 (38,4) | 1,00 | 35 (35,4) | 52 (52,5) | 12 (12,1) | 1,00 | 1,00 |
| rs10964468 (A/G) | 72 (7,5) | 886 (92,5) | 2 (0,4) | 68 (14,2) | 409 (85,4) | 17 (8,7) | 179 (91,3) | 1,00 | 1 (1,0) | 15 (15,3) | 82 (83,7) | 1,00 | 1,00 |
| rs2066111 (C/T) | 709 (73,9) | 251 (26,1) | 259 (54,0) | 191 (39,8) | 30 (6,3) | 130 (65,7) | 68 (34,3) | 0,20 | 47 (47,5) | 36 (36,4) | 16 (16,2) | 0,20 | 0,04 |
| rs2296212 (C/G) | 863 (89,9) | 97 (10,1) | 389 (81,0) | 85 (17,7) | 6 (1,3) | 171 (87,2) | 25 (12,8) | 1,00 | 77 (78,6) | 17 (17,3) | 4 (4,1) | 1,00 | 1,00 |
| rs2104341 (C/G) | 568 (59,3) | 390 (40,7) | 167 (34,9) | 234 (48,9) | 78 (16,3) | 112 (56,6) | 86 (43,4) | 1,00 | 34 (34,3) | 44 (44,4) | 21 (21,2) | 1,00 | 1,00 |

1: erstes Allel; 2: zweites Allel; Signifikanz: P-Wert (Haploview) nach Bonferroni adj.; P-Wert¹ nach Armitage's Trend Test (FAMHAP) nach Bonferroni adj.; P-Wert² nach zweifacher Varianzanalyse (FAMHAP) nach Bonferroni adj.

Tabelle 37: Odds Ratios und 95%-Konfidenzintervalle für die Motilitätspsychose

| SNP | Allel | | | | Genotyp | | | | | |
|---------------------|------------|-----------|-------------|-----------|------------|------------|------------|-----------|-------------|------------|
| | 1 | | 2 | | 11 | | 12 | | 22 | |
| | Odds Ratio | 95% CI | Odds Ratio | 95% CI | Odds Ratio | 95% CI | Odds Ratio | 95% CI | Odds Ratio | 95% CI |
| rs10738556 (C/T) | 1,25 | 0,92-1,69 | 0,80 | 0,59-1,09 | 1,34 | 0,84-2,14 | 0,97 | 0,63-1,49 | 0,75 | 0,44-1,28 |
| rs10757112 (C/T) | 0,87 | 0,64-1,19 | 1,15 | 0,84-1,57 | 0,72 | 0,46-1,13 | 1,45 | 0,94-2,24 | 0,88 | 0,46-1,70 |
| rs10964468 (A/G) | 1,17 | 0,67-2,03 | 0,86 | 0,49-1,49 | 2,46 | 0,22-27,39 | 1,09 | 0,60-2,00 | 0,88 | 0,49-1,59 |
| rs2066111 (C/T) | 0,68 | 0,49-0,94 | 1,48 | 1,07-2,05 | 0,77 | 0,50-1,19 | 0,87 | 0,55-1,35 | 2,89 | 1,51-5,54 |
| rs2296212 (C/G) | 0,77 | 0,48-1,23 | 1,30 | 0,81-2,08 | 0,86 | 0,50-1,46 | 0,98 | 0,55-1,73 | 3,36 | 0,93-12,14 |
| rs2104341 (C/G) | 0,89 | 0,66-1,22 | 1,12 | 0,82-1,52 | 0,98 | 0,62-1,54 | 0,84 | 0,54-1,29 | 1,38 | 0,81-2,37 |

95% CI: 95%-Konfidenzintervall

Tabelle 38: Allel- und Genotypverteilung für die Angst-Glücks-Psychose und Kontrollen

| SNP (1/2) | Kontrollen (n=480) | | | | | Angst-Glücks-Psychose (n=120) | | | | | | | |
|-----------------------------|--------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|-------------------------------|---------------|--------|--------------|--------------|---------------|---------------------|---------------------|
| | Allel | | Genotyp | | | Allel | | | Genotyp | | | | |
| | 1 (%) | 2 (%) | 11 (%) | 12 (%) | 22 (%) | 1 (%) | 2 (%) | P-Wert | 11 (%) | 12 (%) | 22 (%) | P-Wert ¹ | P-Wert ² |
| rs10738556 (C/T) | 481 (50,1) | 479 (49,9) | 122 (25,4) | 237 (49,4) | 121 (25,2) | 122 (51,3) | 116 (48,7) | 1,00 | 32 (26,9) | 58 (48,7) | 29 (24,4) | 1,00 | 1,00 |
| rs10757112 (C/T) | 621 (64,8) | 337 (35,2) | 207 (43,2) | 207 (43,2) | 65 (13,6) | 155 (64,6) | 85 (35,4) | 1,00 | 50 (41,7) | 55 (45,8) | 15 (12,5) | 1,00 | 1,00 |
| rs10964468 (A/G) | 72 (7,5) | 886 (92,5) | 2 (0,4) | 68 (14,2) | 409 (85,4) | 13 (5,4) | 227 (94,6) | 1,00 | 0 (0,0) | 13 (10,8) | 107 (89,2) | 1,00 | 1,00 |
| rs2066111 (C/T) | 709 (73,9) | 251 (26,1) | 259 (54,0) | 191 (39,8) | 30 (6,3) | 175 (72,9) | 65 (27,1) | 1,00 | 62 (51,7) | 51 (42,5) | 7 (5,8) | 1,00 | 1,00 |
| rs2296212 (C/G) | 863 (89,9) | 97 (10,1) | 389 (81,0) | 85 (17,7) | 6 (1,3) | 207 (86,3) | 33 (13,8) | 1,00 | 88 (73,3) | 31 (25,8) | 1 (0,8) | 1,00 | 1,00 |
| rs2104341 (C/G) | 568 (59,3) | 390 (40,7) | 167 (34,9) | 234 (48,9) | 78 (16,3) | 153 (64,3) | 85 (35,7) | 1,00 | 51 (42,9) | 51 (42,9) | 17 (14,3) | 1,00 | 1,00 |

1: erstes Allel; 2: zweites Allel; Signifikanz: P-Wert (Haploview) nach Bonferroni adj.; P-Wert¹ nach Armitage's Trend Test (FAMHAP) nach Bonferroni adj.; P-Wert² nach zweifacher Varianzanalyse (FAMHAP) nach Bonferroni adj.

Tabelle 39: Odds Ratios und 95%-Konfidenzintervalle für die Angst-Glücks-Psychose

| SNP | Allel | | | | Genotyp | | | | | |
|----------------------------|------------|-----------|------------|-----------|------------|-----------|------------|-----------|------------|-----------|
| | 1 | | 2 | | 11 | | 12 | | 22 | |
| | Odds Ratio | 95% CI |
| rs10738556 (C/T) | 1,05 | 0,79-1,39 | 0,96 | 0,72-1,27 | 1,08 | 0,69-1,70 | 0,98 | 0,65-1,46 | 0,96 | 0,60-1,52 |
| rs10757112 (C/T) | 0,99 | 0,74-1,33 | 1,01 | 0,75-1,36 | 0,94 | 0,63-1,41 | 1,11 | 0,74-1,66 | 0,91 | 0,50-1,66 |
| rs10964468 (A/G) | 0,71 | 0,38-1,30 | 1,42 | 0,77-2,61 | 0,00 | 0,00-0,00 | 0,73 | 0,39-1,38 | 1,41 | 0,75-2,64 |
| rs2066111 (C/T) | 0,95 | 0,69-1,31 | 1,05 | 0,76-1,44 | 0,91 | 0,61-1,36 | 1,12 | 0,75-1,68 | 0,93 | 0,40-2,17 |
| rs2296212 (C/G) | 0,71 | 0,46-1,08 | 1,42 | 0,93-2,17 | 0,64 | 0,40-1,02 | 1,62 | 1,01-2,59 | 0,66 | 0,08-5,57 |
| rs2104341 (C/G) | 1,24 | 0,92-1,66 | 0,81 | 0,60-1,09 | 1,40 | 0,93-2,11 | 0,79 | 0,52-1,18 | 0,86 | 0,49-1,51 |

95% CI: 95%-Konfidenzintervall

Tabelle 40: Allel- und Genotypverteilung für die Verwirrtheitspsychose und Kontrollen

| SNP (1/2) | Kontrollen (n=480) | | | | | Verwirrtheitspsychose (n=98) | | | | | | | |
|-----------------------------|--------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|------------------------------|---------------|--------|--------------|--------------|--------------|---------------------|---------------------|
| | Allel | | Genotyp | | | Allel | | | Genotyp | | | | |
| | 1 (%) | 2 (%) | 11 (%) | 12 (%) | 22 (%) | 1 (%) | 2 (%) | P-Wert | 11 (%) | 12 (%) | 22 (%) | P-Wert ¹ | P-Wert ² |
| rs10738556 (C/T) | 481 (50,1) | 479 (49,9) | 122 (25,4) | 237 (49,4) | 121 (25,2) | 110 (56,7) | 84 (43,3) | 0,90 | 29 (29,9) | 52 (53,6) | 16 (16,5) | 0,90 | 1,00 |
| rs10757112 (C/T) | 621 (64,8) | 337 (35,2) | 207 (43,2) | 207 (43,2) | 65 (13,6) | 105 (54,7) | 87 (45,3) | 0,08 | 21 (21,9) | 63 (65,6) | 12 (12,5) | 0,08 | 0,001 |
| rs10964468 (A/G) | 72 (7,5) | 886 (92,5) | 2 (0,4) | 68 (14,2) | 409 (85,4) | 16 (8,2) | 178 (91,8) | 1,00 | 0 (0,0) | 16 (16,5) | 81 (83,5) | 1,00 | 1,00 |
| rs2066111 (C/T) | 709 (73,9) | 251 (26,1) | 259 (54,0) | 191 (39,8) | 30 (6,3) | 133 (68,6) | 61 (31,4) | 1,00 | 42 (43,3) | 49 (50,5) | 6 (6,2) | 1,00 | 1,00 |
| rs2296212 (C/G) | 863 (89,9) | 97 (10,1) | 389 (81,0) | 85 (17,7) | 6 (1,3) | 170 (87,6) | 24 (12,4) | 1,00 | 74 (76,3) | 22 (22,7) | 1 (1,0) | 1,00 | 1,00 |
| rs2104341 (C/G) | 568 (59,3) | 390 (40,7) | 167 (34,9) | 234 (48,9) | 78 (16,3) | 120 (61,9) | 74 (38,1) | 1,00 | 40 (41,2) | 40 (41,2) | 17 (17,5) | 1,00 | 1,00 |

1: erstes Allel; 2: zweites Allel; Signifikanz: P-Wert (Haploview) nach Bonferroni adj.; P-Wert¹ nach Armitage's Trend Test (FAMHAP) nach Bonferroni adj.; P-Wert² nach zweifacher Varianzanalyse (FAMHAP) nach Bonferroni adj.

Tabelle 41: Odds Ratios und 95%-Konfidenzintervalle für die Verwirrtheitspsychose

| SNP | Allel | | | | Genotyp | | | | | |
|---------------------|------------|-----------|-------------|-----------|-------------|-----------|-------------|-----------|------------|-----------|
| | 1 | | 2 | | 11 | | 12 | | 22 | |
| | Odds Ratio | 95% CI | Odds Ratio | 95% CI | Odds Ratio | 95% CI | Odds Ratio | 95% CI | Odds Ratio | 95% CI |
| rs10738556 (C/T) | 1,30 | 0,96-1,78 | 0,77 | 0,56-1,05 | 1,25 | 0,77-2,02 | 1,19 | 0,77-1,84 | 0,59 | 0,33-1,04 |
| rs10757112 (C/T) | 0,66 | 0,48-0,90 | 1,53 | 1,12-2,09 | 0,37 | 0,22-0,62 | 2,51 | 1,59-3,97 | 0,91 | 0,47-1,76 |
| rs10964468 (A/G) | 1,11 | 0,63-1,95 | 0,90 | 0,51-1,59 | 0,00 | 0,00-0,00 | 1,19 | 0,66-2,16 | 0,87 | 0,48-1,57 |
| rs2066111 (C/T) | 0,77 | 0,55-1,08 | 1,30 | 0,93-1,81 | 0,65 | 0,42-1,01 | 1,55 | 1,00-2,39 | 0,99 | 0,40-2,45 |
| rs2296212 (C/G) | 0,80 | 0,50-1,28 | 1,26 | 0,78-2,02 | 0,75 | 0,45-1,27 | 1,36 | 0,80-2,32 | 0,82 | 0,10-6,91 |
| rs2104341 (C/G) | 1,11 | 0,81-1,53 | 0,90 | 0,65-1,23 | 1,31 | 0,84-2,05 | 0,74 | 0,47-1,14 | 1,09 | 0,61-1,95 |

95% CI: 95%-Konfidenzintervall

3.3 Haplotypanalyse

Die Analyse erfolgte für das Gesamtkollektiv nach ICD-10 sowie für die Diagnosegruppen nach Karl Leonhard an allen 6 Locus-Haplotypen.

Da es sich bei den Haplotypberechnungen um permutationsbasierte Tests handelt, wurden die p-Werte für die Gesamtberechnungen der untersuchten Gruppen mittels FAMHAP entsprechend korrigiert [137, 138, 141].

Die wichtigsten statistischen Befunde der Haplotypanalyse resultierten für die Verwirrtheitspsychose, bei der der 2-Lokus-Haplotyp rs10738556C-rs10757112T mit einer Odds ratio von 1,43 einen signifikanten Unterschied zwischen Erkrankten und Kontrollen aufwies (Tab. 42). Rs 10757112 war bei der Einzelmarkeranalyse bereits signifikant assoziiert (Tab. 40). Die Frequenz der Fälle lag bei 43,1%, während die der Kontrollgruppe bei 34,6% lag. Für den Haplotyp T-T ergab sich mit einem Wert von 4,16 die höchste Odds ratio der Haplotypanalyse.

Tabelle 42: Haplotypverteilung für die Markerkombination rs10738556 und rs10757112 bei der Verwirrtheitspsychose

| Verwirrtheits- psychose | Markerkombination: rs10738556 und rs10757112 | | | | | | | | |
|----------------------------|--|-------|------------|-------------------|------------------------|----------------|------|-------|---------|
| | Haplotyp | Fälle | Kontrollen | Frequenz Fälle | Frequenz Kontrollen | Odds ratio* | LCL | RCL | p-Wert* |
| | 1 1 (C/C) | 26,2 | 147,1 | 0,137 | 0,154 | 0,87 | 0,56 | 1,36 | 0,0322 |
| | 1 2 (C/T) | 82,8 | 331,9 | 0,431 | 0,346 | 1,43 | 1,04 | 1,96 | |
| | 2 1 (T/C) | 78,8 | 473,9 | 0,41 | 0,495 | 0,71 | 0,52 | 0,97 | |
| | 2 2 (T/T) | 4,2 | 5,1 | 0,022 | 0,005 | 4,16 | 1,14 | 15,22 | |

* : berechnet mit FAMHAP, Quellen: [137, 138, 141]

LCL: Linkes Konfidenzintervall

RCL: Rechtes Konfidenzintervall

Für die Markerkombination rs2066111, rs2104341 und rs10757112 erreichte in der Gruppe der Verwirrtheitspsychose der Haplotyp T-C-T (OR: 2,11; 95% CI 1,32-3,38) als einziger statistische Signifikanz. Er trat bei 14,4% aller Fälle und 7,4% aller Kontrollen auf (Tab. 43).

Tabelle 43: Haplotypverteilung für die Markerkombination rs2066111, rs2104341 und rs10757112 bei der Verwirrtheitspsychose

| Verwirrtheits- psychose | Markerkombination: rs2066111, rs2104341 und rs10757112 | | | | | | | | |
|----------------------------|--|-------|------------|-------------------|------------------------|----------------|------|------|-------------|
| | Haplotyp | Fälle | Kontrollen | Frequenz Fälle | Frequenz Kontrollen | Odds ratio* | LCL | RCL | P- Wert* |
| | 1 1 1 (C/C/C) | 46,1 | 287,8 | 0,24 | 0,3 | 0,74 | 0,51 | 1,05 | 0,0322 |
| | 1 1 2 (C/C/T) | 30,5 | 129 | 0,159 | 0,135 | 1,22 | 0,79 | 1,87 | |
| | 1 2 1 (C/G/C) | 34,4 | 180,3 | 0,179 | 0,188 | 0,94 | 0,63 | 1,41 | |
| | 1 2 2 (C/G/T) | 22 | 109,9 | 0,115 | 0,115 | 1 | 0,61 | 1,62 | |
| | 2 1 1 (T/C/C) | 13,8 | 80,6 | 0,072 | 0,084 | 0,84 | 0,46 | 1,52 | |
| | 2 1 2 (T/C/T) | 27,6 | 70,6 | 0,144 | 0,074 | 2,11 | 1,32 | 3,38 | |
| | 2 2 1 (T/G/C) | 10,8 | 72,3 | 0,056 | 0,075 | 0,73 | 0,38 | 1,41 | |
| | 2 2 2 (T/G/T) | 6,8 | 27,5 | 0,036 | 0,029 | 1,25 | 0,53 | 2,94 | |

* : berechnet mit FAMHAP, Quellen: [137, 138, 141]

LCL: Linkes Konfidenzintervall
RCL: Rechtes Konfidenzintervall

4 Diskussion

In unserer Studie sollte der Einfluss von SMARCA2 auf das Erkrankungsrisiko schizophrener Psychosen näher untersucht werden. Einerseits sollten die vorbeschriebenen Assoziationsbefunde sowohl der Kandidatengenregion als auch von Varianten im Bereich von SMARCA2 in unserem Kollektiv überprüft werden, andererseits sollte der Frage nachgegangen werden, ob eine genauere phänotypische Zuordnung möglich ist [59, 61-67]. Aus diesem Grund teilten wir in unserem polydiagnostischen Ansatz das schizophrene Gesamtkollektiv nach ICD-10 zur besseren Beurteilung und Eingrenzung signifikanter Befunde zusätzlich in die differenzierten Klassen und Subklassen nach Karl Leonhard ein. Der Vorteil der Diagnostik nach ICD-10 besteht in der Größe des Samples und der damit verbundenen Power der Studie. Im Vergleich dazu, lässt die Klassifikation nach Leonhard eine wesentlich engmaschigere und präzisere Phänotypisierung zu.

Bei der Einzelmarkeranalyse fanden sich in unserer Studie für den Marker rs10757112 sowohl im schizophrenen Gesamtkollektiv nach ICD-10 ($p=0,04$ Armitage's Trend Test) als auch in den Leonhard'schen Diagnosegruppen der unsystematischen Schizophrenien (unkorrigierter p -Wert= $0,04$ Armitage's Trend Test) und der zykliden Psychosen (unkorrigierter p -Wert= $0,01$ Zweifache Varianzanalyse) rechnerisch signifikante Assoziationen. Das Fehlen einer Assoziation im Kollektiv der systematischen Schizophrenien könnte mit der sehr geringen Heredität dieser Gruppe zusammenhängen. Trotz der nominellen Signifikanz, müssen die Einzelmarkerergebnisse kritisch betrachtet werden. Weder im Gesamtkollektiv nach ICD-10, noch in der Diagnosegruppe der unsystematischen Schizophrenien erreichten die mittels zweifacher Varianzanalyse berechneten p -Werte für rs10757112 das Signifikanzniveau. Diese Diskrepanz und das damit verbundene Risiko vorliegender Zufallsbefunde könnte an falsch-positiven Ergebnissen des Armitage's Trend Tests oder an einer, vor allem das Kollektiv der unsystematischen Schizophrenien ($n=637$) betreffend, nicht ausreichenden Kollektivgröße liegen. Die p -Werte des Markers rs10757112 erreichten nach Korrektur auf multiples Testen (Faktor 10) weder bei den unsystematischen Schizophrenien noch bei den zykliden Psychosen das Signifikanzniveau. Den nominell signifikantesten Befund unserer Studie erreichte der SNP rs10757112 in der Gruppe der Verwirrtheitspsychose (unkorrigierter p -

Wert=0,0001 Zweifache Varianzanalyse (nach Bonferroni-Korrektur $p=0,001$); unkorrigierter p -Wert=0,008 Armitage's Trend Test). Das charakteristische Syndrom der Verwirrtheitspsychose besteht aus beschleunigten Denkabläufen mit Gedankensprüngen im erregten Pol und einer Einschränkung des Denkprozesses sowie Verwirrung im Gegenpol. Es bedarf weiterführender Untersuchungen, die klären ob und inwiefern der assoziierte Marker regulatorischen Einfluss auf die Genexpression und damit auf den klinischen Phänotyp hat.

Die in unserer Studie rechnerisch signifikant assoziierte Variante rs10757112 liegt im Promotorbereich am 5'-Ende und damit im untranslatierten Genbereich. Sie besitzt demnach keine direkt kodierende Funktion für SMARCA2. Die Promotorregion bildet einen hochregulatorischen Genabschnitt und enthält Bindungsstellen für Transkriptionsfaktoren. Dies könnte auf einen Zusammenhang zwischen einer Expressionsänderung von SMARCA2 und schizophrenen Psychosen hindeuten.

Interessanterweise konnten in einer vorausgegangenen Studie von Koga et al. zwei intronisch gelegene Risikoallele ausgemacht werden, die mit einem verringerten SMARCA2 Expressionslevel im postmortalen präfrontalen Cortex assoziiert wurden [74]. Ob das in unserer Studie identifizierte Risikoallel rs10757112-T funktionelle Parallelen zu denen in der japanischen Studie aufweist, müsste durch weiterführende Expressionsanalysen untersucht werden.

Eine funktionelle Variante von SMARCA2 könnte auch eine krankheitsrelevante Expressionsänderung weiterer Gene induzieren, was schlussendlich einen Beitrag zur Krankheitsentstehung schizophrener Psychosen leisten könnte [74].

Es wäre möglich, dass rs10757112 indirekt andere Stoffwechselfvorgänge beeinflusst, da von Interaktionen des Genproduktes BRM mit verschiedenen krankheitsassoziierten Genen wie NRG-1, NRGN, HOMER1, TCF4 und ZNF804A berichtet wurde [74, 124, 142]. Ein Herunterregulieren von SMARCA2 konnte des Weiteren in einem Tiermodell mit einer Veränderung der Anzahl und des Phänotyps dendritischer Fortsätze sowie mit einem Anstieg der Axonlänge assoziiert werden [124]. Diese Befunde könnten wiederum eine Brücke zu strukturellen Hirnveränderungen sowie zur Hypothese der Hirnentwicklungsstörung bei schizophrenen Patienten schlagen. Die Schlüsselrolle von SMARCA2 im Hinblick auf die neuronale Entwicklung und die Neuroplastizität steht in Einklang mit den vorgeschlagenen Theorien zur Krankheitsentstehung schizophrener

Psychosen und könnte dementsprechend am Erkrankungsrisiko beteiligt sein [143].

In der vorliegenden Studie fanden wir einen weiteren nominellen Assoziationsbefund für den in der 3'-untranslatierten Region lokalisierten SNP rs2104341 [85] in der Gruppe der periodischen Katatonie (unkorrigierter p-Wert=0,02 Armitage's Trend Test, unkorrigierter p-Wert=0,03 Zweifache Varianzanalyse). Der klinische Phänotyp der periodischen Katatonie ist durch hyper- und akinetische Episoden mit parakinetischen Bewegungen in einem bipolaren Verlauf gekennzeichnet, welche von wahnhaften oder halluzinatorischen Symptomen begleitet werden. Die gefundenen Assoziationen blieben jedoch nach Kontrolle auf multiples Testen nicht signifikant. Eine Replikation mit einem größeren Kollektiv wäre sinnvoll, da sich die Power unserer Studie durch die Aufteilung des Gesamtkollektivs in die diagnostischen Untergruppen nach Leonhard verringerte.

Überdies konnte der intronisch gelegene Marker rs2066111 (unkorrigierter p-Wert=0,02 Armitage's Trend Test; unkorrigierter p-Wert=0,004 Zweifache Varianzanalyse) mit der Motilitätspsychose signifikant assoziiert werden. Auch nach der Bonferroni-Korrektur blieb der nach der zweifachen Varianzanalyse errechnete p-Wert mit 0,04 nominell signifikant. Vor dem Hintergrund unseres kleinen Kollektivs der zykliden Psychosen (n=317) und der Annahme, dass, im Vergleich zu anderen Untergruppen, die genetische Komponente bei der Krankheitsentstehung zyklider Psychosen nur eine untergeordnete Rolle spielt [144], können in unserer Studie falsch-positive Ergebnisse für die zykliden Psychosen nicht ausgeschlossen werden.

Bei der Untersuchung der Haplotypen zeigte sich interessanterweise im Gesamtkollektiv nach ICD-10 für den 2-Locus Haplotyp rs10738556T-rs10757112T eine Assoziation mit Schizophrenie (OR 2,59; 95% CI 1,07-6,26). Auf Grund der Lage im regulatorischen Bereich des 5'-UTR ist nicht von einer Strukturvariante des Proteins, sondern von einer veränderten Genregulation auszugehen. Auf Grund der niedrigen Frequenzen von 1,5% der Fälle und 0,6% der Kontrollen handelt es sich allerdings um einen sehr seltenen Haplotyp. Aus diesem Grund besteht bei unserem rechnerisch signifikanten Befund eine nicht zu vernachlässigende Störanfälligkeit im Hinblick auf falsch-positive Ergebnisse. Der assoziierte Befund muss daher kritisch betrachtet werden. Der nominell signifikanteste Befund der Haplotypanalyse ergab sich für den Haplotyp T-T der Markerkombination rs10738556 und rs10757112 in Bezug auf die

Verwirrtheitspsychose. Da eine Frequenz von 2,2% der Fälle vorlag, handelt es sich dabei um einen seltenen Haplotyp, auch wenn die Odds ratio mit 4,16 auf einen eindeutigen Assoziationsbefund hindeutet (Tab. 42). Dieser Haplotyp befindet sich ebenfalls im regulatorischen Genbereich von SMARCA2 (5'-UTR) [85]. Diese Variante könnte, wenn überhaupt, mittels Genregulation einen geringen Beitrag zur Krankheitsentstehung leisten.

Zusammenfassend ermöglichte der polydiagnostische Ansatz eine nähere phänotypische Charakterisierung des Assoziationsbefundes von SMARCA2 für psychomotorische und kognitive Phänotypen. Dies muss jedoch kritisch betrachtet werden, da die Wahrscheinlichkeit, dass unterschiedliche Varianten diverse Phänotypen hervorrufen, eher gering ist. Aus diesem Grund lassen unsere Ergebnisse einen eher geringen und unspezifischen Beitrag zur Krankheitsentstehung vermuten. Unsere rechnerisch signifikanten Assoziationen müssen auch auf Grund der teilweise kleinen Kollektive kritisch betrachtet werden, da sich die Power unserer Studie durch die Aufteilung des Gesamtkollektivs nach den Leonhard'schen Untergruppen verringert und falsch-positive Befunde nicht ausgeschlossen werden können. Eine Replikation assoziierter Befunde mit größeren Kollektiven wäre daher sinnvoll.

Unsere moderaten Ergebnisse können daher keinen großen Einzelbeitrag von SMARCA2 im Hinblick auf die Krankheitsentstehung schizophrener Phänotypen liefern. Allerdings könnten Varianten im Bereich von SMARCA2, in Bezugnahme auf die Hypothese, dass es für die Krankheitsentstehung vieler Risikofaktoren mit kleinem Effekt bedarf, eine limitierte Rolle als Risikofaktor für Schizophrenie darstellen. Auch für Folgestudien empfiehlt sich ein polydiagnostisches Modell, wobei zum Ausschluss von falsch-positiven Befunden auf Grund der reduzierten Power größere Probandenkollektive der nach Leonhard unterteilten Klassen sinnvoll wären.

5 Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Doktorarbeit sollte das Gen SMARCA2 auf einen Zusammenhang mit der Ätiologie schizophrener Psychosen untersucht werden. Es handelt sich dabei um ein Gen mit postuliertem Einfluss auf die Hirnentwicklung und Neurotransmission. SMARCA2 kodiert für das Brahma-Protein, welches eine wichtige Untereinheit im Chromatinremodellierungskomplex SWI/SNF darstellt und mittels ATPase-Funktion Energie zur Chromatinremodellierung bereitstellt. Die dadurch verschaffte nukleosomale Veränderung ermöglicht den Zugang zur DNA und damit auch die Transkriptionsaktivierung. Möglicherweise wird die Brahma-Proteinkonzentration durch psychogene oder genetische Faktoren verringert, was zu einer veränderten Expression weiterer Gene und schlussendlich zur Entwicklung schizophrener Psychosen führen könnte [74]. Aktuelle Studien und Reviews rücken epigenetische Faktoren mehr und mehr in den Fokus wissenschaftlichen Interesses. Neben der DNA-Methylierung und Histonmodifikation zielt die Forschung im Hinblick auf die Ätiopathogenese schizophrener Psychosen zunehmend auf die Chromatinremodellierung ab [104]. Assoziationen von SMARCA2 mit Schizophrenie konnten sowohl in genomweiten Assoziations- [74] als auch in CNV-Studien [67] identifiziert werden. Außerdem wurden in einer japanischen Assoziationsstudie SNPs innerhalb von SMARCA2 mit Schizophrenie assoziiert [74]. Diverse Arbeitsgruppen fanden des Weiteren in mehreren Expressionsanalysen Hinweise auf einen pathogenetischen Zusammenhang zwischen SMARCA2 und Schizophrenie [74, 122, 145]. Nicht zuletzt konnte die biologische Relevanz einer SMARCA2 Deregulation durch die Ergebnisse funktioneller Studien belegt werden [124].

Zielsetzung dieser Studie war es zu untersuchen, ob einzelne SNPs oder Haplotypen im Gen SMARCA2 mit schizophrenen Psychosen assoziiert werden können und weiteren Aufschluss über die Beteiligung epigenetischer Mechanismen zur Krankheitsentstehung liefern. Dieser Hypothese sollte mittels Assoziationsanalysen auf den Grund gegangen werden. Des Weiteren sollte überprüft werden ob die für ein japanisches Patientenkollektiv bereits beschriebenen assoziierten SNPs rs2296212, rs2066111, rs3763627 und rs3793490 [74] sowie die entsprechenden Haplotypen für unser deutsches Patientenkollektiv repliziert werden und anhand zusätzlicher Marker gegebenenfalls näher eingegrenzt werden können. Geno-Phänotyp-Untersuchungen auf

Basis der Leonhard Klassifikation spezifizierten außerdem den Einfluss epigenetischer Faktoren auf das klinische Erscheinungsbild.

In unserem Kollektiv, welches sich aus 1182 schizophrenen Patienten und 480 Kontrollprobanden zusammensetzte, wurden Zusammenhänge zwischen acht SNPs und schizophrenen Psychosen untersucht.

In Bezugnahme auf das Gesamtkollektiv nach ICD-10 fanden wir eine signifikante Assoziation des Allels rs10757112-T ($p=0,04$) sowie des Haplotyps rs10738556T-rs10757112T ($p=0,03$; OR 2,59) mit Schizophrenie. Dieser Risikohaplotyp befindet sich im detektierten Haploblock dieser beiden SNPs im regulatorischen Bereich des 5'UTR.

Des Weiteren zeigte sich der Marker rs10757112 mit einem nach Bonferroni adjustierten p-Wert von 0,001 in der Gruppe der Verwirrtheitspsychose signifikant assoziiert. Außerdem präsentierte sich im Kollektiv der Motilitätspsychose rs2066111 nach multiplem Testen mit einem p-Wert von 0,04 als stärkster und einziger Marker signifikant assoziiert. Die im japanischen Sample mit Schizophrenie assoziierten Marker konnten in unserer Studie für das schizophrene Gesamtkollektiv nach ICD-10 das Signifikanzniveau nicht erreichen.

Unsere moderaten Ergebnisse konnten zwar keinen großen Beitrag von SMARCA2 zur Krankheitsentstehung von schizophrenen Psychosen belegen, jedoch könnten Varianten innerhalb von SMARCA2 durchaus eine limitierte Rolle als Risikofaktor für Schizophrenie darstellen. In zukünftigen Studien sollte vor allem im Hinblick auf das relativ kleine Patientenkollektiv der Motilitäts- und Verwirrtheitspsychose unserer Studie eine Replikation an einem größeren Sample durchgeführt werden. Es empfiehlt sich die differenzierte Einteilung nach Leonhard für eine strukturierte und vielschichtige Diagnostik der unterschiedlichen schizophrenen Krankheitsbilder auch in Folgestudien anzuwenden. Nicht zuletzt sollte in weiteren funktionsorientierten Studien untersucht werden, welche Effekte die signifikant assoziierten Polymorphismen sowohl auf die Genexpression als auch auf die Proteinfunktion haben.

6 Literaturverzeichnis

1. Beckmann H. : Gleitwort in: Leonhard, K. Aufteilung der endogenen Psychosen und ihre differenzierte Ätiologie. 1995: Thieme, Stuttgart. 7. Auflage.
2. Höwler E. Gerontopsychiatrische Pflege: Lehr- und Arbeitsbuch für die Altenpflege. 2004: Brigitte Kunz, Hannover. 2. Auflage.
3. Tölle R ,Windgassen K. Psychiatrie. 2009: Springer, Heidelberg. 15. Auflage.
4. Leonhard K. Aufteilung der endogenen Psychosen und ihre differenzierte Ätiologie. 1995: Thieme, Stuttgart. 7. Auflage.
5. Ebert D ,Loew T. Psychiatrie systematisch. 2001: UNI-MED, Bremen. 4. Auflage.
6. Möller H, Laux G, Kapfhammer HH. Psychiatrie und Psychotherapie, Band 1: Allgemeine Psychiatrie. 2008: Springer, Berlin, Heidelberg. 2. Auflage.
7. Dilling H, Mombour W, Schmidt MH. Internationale Klassifikation psychischer Störungen. ICD-10 Kapitel V (F). Klinisch-diagnostische Leitlinien. 2011: Hans Huber, Bern. 8. Auflage.
8. Bochnik HJ. Erinnerungen an Prof. Dr. med. Karl Leonhard
Hessisches Ärzteblatt (2004) 3, 158-59.
9. Ban TA. Chronic schizophrenias: a guide to Leonhard's classification
Compr Psychiatry (1982) 23, 155-69.
10. Baron M. Genetics of schizophrenia and the new millennium: progress and pitfalls
Am J Hum Genet (2001) 68, 299-312.

11. Arolt V, Reimer C, Dilling H. Basiswissen Psychiatrie und Psychotherapie. 2011: Springer, Berlin, Heidelberg. 7. Auflage.
12. Schosser A ,Aschauer HN. Auf der Suche nach Vulnerabilitätsgenen der Schizophrenie
Wien Klin Wochenschr (2004) 24, 827-33.
13. Schosser A, Kindler J, Mossaheb N, Aschauer H. Genetische Aspekte affektiver Erkrankungen und der Schizophrenie
Journal für Neurobiologie, Neurochirurgie und Psychiatrie (2006) 7, 19-24.
14. Cardno AG ,Gottesman, II. Twin studies of schizophrenia: from bow-and-arrow concordances to star wars Mx and functional genomics
Am J Med Genet (2000) 97, 12-7.
15. Remschmidt H ,F T. Schizophrenie: Manuale psychischer Störungen bei Kindern und Jugendlichen. 2011: Springer, Berlin, Heidelberg. 1. Auflage.
16. Gottesman, II ,Erlenmeyer-Kimling L. Family and twin strategies as a head start in defining prodromes and endophenotypes for hypothetical early-interventions in schizophrenia
Schizophr Res (2001) 51, 93-102.
17. Gottesman I. Schizophrenia Genesis: The Origins of Madness, 1991 New York: W.H. Freeman.
18. Ingraham LJ ,Kety SS. Adoption studies of schizophrenia
Am J Med Genet (2000) 97, 18-22.
19. Tienari P, Sorri A, Lahti I, Naarala M, Wahlberg KE, Ronkko T, Pohjola J, Moring J. The Finnish adoptive family study of schizophrenia
Yale J Biol Med (1985) 58, 227-37.

20. Tienari P, Wynne LC, Moring J, Lahti I, Naarala M, Sorri A, Wahlberg KE, Saarento O, Seitamaa M, Kaleva M, et al. The Finnish adoptive family study of schizophrenia. Implications for family research
Br J Psychiatry Suppl (1994), 20-6.
21. Higgins J. Effects of child rearing by schizophrenic mothers: a follow-up
J Psychiatr Res (1976) 13, 1-9.
22. Wender PH, Rosenthal D, Kety SS, Schulsinger F, Welner J. Crossfostering. A research strategy for clarifying the role of genetic and experiential factors in the etiology of schizophrenia
Arch Gen Psychiatry (1974) 30, 121-8.
23. Brown AS ,Susser ES. Prenatal nutritional deficiency and risk of adult schizophrenia
Schizophr Bull (2008) 34, 1054-63.
24. Pidsley R, Dempster EL, Mill J. Brain weight in males is correlated with DNA methylation at IGF2
Mol Psychiatry (2010) 15, 880-1.
25. Beckmann H. Developmental malformations in cerebral structures of schizophrenic patients
Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci (1999) 249 Suppl 4, 44-7.
26. Kohn ML. The interaction of social class and other factors in the etiology of schizophrenia
Am J Psychiatry (1976) 133, 177-80.
27. Beckmann H ,Jakob H. Prenatal developmental disorders of brain structures in schizophrenic psychoses
Nervenarzt (1994) 65, 454-63.

28. Bogerts B. The temporolimbic system theory of positive schizophrenic symptoms
Schizophr Bull (1997) 23, 423-35.
29. Chua SE ,McKenna PJ. Schizophrenia--a brain disease? A critical review of structural and functional cerebral abnormality in the disorder
Br J Psychiatry (1995) 166, 563-82.
30. Andreasen NC, Nopoulos P, Magnotta V, Pierson R, Ziebell S, Ho BC. Progressive Brain Change in Schizophrenia: A Prospective Longitudinal Study of First-Episode Schizophrenia
Biol Psychiatry (2011).
31. Shenton ME, Dickey CC, Frumin M, McCarley RW. A review of MRI findings in schizophrenia
Schizophr Res (2001) 49, 1-52.
32. Olabi B, Ellison-Wright I, McIntosh AM, Wood SJ, Bullmore E, Lawrie SM. Are there progressive brain changes in schizophrenia? A meta-analysis of structural magnetic resonance imaging studies
Biol Psychiatry (2011) 70, 88-96.
33. Hill JJ, Hashimoto T, Lewis DA. Molecular mechanisms contributing to dendritic spine alterations in the prefrontal cortex of subjects with schizophrenia
Mol Psychiatry (2006) 11, 557-66.
34. Hautzinger M, Davison C, Neale J. Klinische Psychologie. 2007: Beltz, Weinheim. 7. Auflage.
35. Deister A ,Möller HJ. Schizophrenie und verwandte Psychosen. 1998: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart. 1. Auflage.

36. Davis KL, Kahn RS, Ko G, Davidson M. Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization
Am J Psychiatry (1991) 148, 1474-86.
37. Munk K. Taschenlehrbuch Biologie: Genetik. 2010: Thieme, Stuttgart. 1. Auflage.
38. Murken J, Grimm T, Holinski-Feder E. Taschenlehrbuch Humangenetik. 2006: Thieme, Stuttgart. 7. Auflage.
39. Rujescu D. [Search for risk genes in schizophrenia]
Nervenarzt (2017) 88, 751-54.
40. Bailer U, Aschauer H, Kasper S. Genetik der Schizophrenie
Journal für Neurobiologie, Neurochirurgie und Psychiatrie (2002) 3, 25-31.
41. Propping P, Nothen MM, Korner J, Rietschel M, Maier W. Genetic association in psychiatric diseases. Concepts and findings
Nervenarzt (1994) 65, 725-40.
42. Bickeböller H, Fischer C. Einführung in die Genetische Epidemiologie. 2007: Springer, Berlin, Heidelberg. 1. Auflage.
43. Schmitt A, Rujescu D, Gawlik M, Hasan A, Hashimoto K, Iceta S, Jarema M, Kambeitz J, Kasper S, Keeser D, Kornhuber J, Koutsouleris N, Lanzenberger R, Malchow B, Saoud M, Spies M, Stober G, Thibaut F, Riederer P, Falkai P, Markers WTFoB. Consensus paper of the WFSBP Task Force on Biological Markers: Criteria for biomarkers and endophenotypes of schizophrenia part II: Cognition, neuroimaging and genetics
World J Biol Psychiatry (2016) 17, 406-28.

44. Psychiatric GCSC. A framework for interpreting genome-wide association studies of psychiatric disorders
Mol Psychiatry (2009) 14, 10-7.
45. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics C. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci
Nature (2014) 511, 421-7.
46. Grayton HM, Fernandes C, Rujescu D, Collier DA. Copy number variations in neurodevelopmental disorders
Progress in neurobiology (2012) 99, 81-91.
47. Mulle JG, Dodd AF, McGrath JA, Wolyniec PS, Mitchell AA, Shetty AC, Sobreira NL, Valle D, Rudd MK, Satten G, Cutler DJ, Pulver AE, Warren ST. Microdeletions of 3q29 confer high risk for schizophrenia
Am J Hum Genet (2010) 87, 229-36.
48. Levinson DF, Duan J, Oh S, Wang K, Sanders AR, Shi J, Zhang N, Mowry BJ, Olincy A, Amin F, Cloninger CR, Silverman JM, Buccola NG, Byerley WF, Black DW, Kendler KS, Freedman R, Dudbridge F, Pe'er I, Hakonarson H, Bergen SE, Fanous AH, Holmans PA, Gejman PV. Copy number variants in schizophrenia: confirmation of five previous findings and new evidence for 3q29 microdeletions and VIPR2 duplications
Am J Psychiatry (2011) 168, 302-16.

49. Guha S, Rees E, Darvasi A, Ivanov D, Ikeda M, Bergen SE, Magnusson PK, Cormican P, Morris D, Gill M, Cichon S, Rosenfeld JA, Lee A, Gregersen PK, Kane JM, Malhotra AK, Rietschel M, Nothen MM, Degenhardt F, Priebe L, Breuer R, Strohmaier J, Ruderfer DM, Moran JL, Chambert KD, Sanders AR, Shi J, Kendler K, Riley B, O'Neill T, Walsh D, Malhotra D, Corvin A, Purcell S, Sklar P, Iwata N, Hultman CM, Sullivan PF, Sebat J, McCarthy S, Gejman PV, Levinson DF, Owen MJ, O'Donovan MC, Lencz T, Kirov G. Implication of a rare deletion at distal 16p11.2 in schizophrenia
JAMA Psychiatry (2013) 70, 253-60.
50. Kirov G, Grozeva D, Norton N, Ivanov D, Mantripragada KK, Holmans P, International Schizophrenia C, Wellcome Trust Case Control C, Craddock N, Owen MJ, O'Donovan MC. Support for the involvement of large copy number variants in the pathogenesis of schizophrenia
Hum Mol Genet (2009) 18, 1497-503.
51. Moreno-De-Luca D, Consortium S, Mulle JG, Simons Simplex Collection Genetics C, Kaminsky EB, Sanders SJ, GeneStar, Myers SM, Adam MP, Pakula AT, Eisenhauer NJ, Uhas K, Weik L, Guy L, Care ME, Morel CF, Boni C, Salbert BA, Chandrareddy A, Demmer LA, Chow EW, Surti U, Aradhya S, Pickering DL, Golden DM, Sanger WG, Aston E, Brothman AR, Gliem TJ, Thorland EC, Ackley T, Iyer R, Huang S, Barber JC, Crolla JA, Warren ST, Martin CL, Ledbetter DH. Deletion 17q12 is a recurrent copy number variant that confers high risk of autism and schizophrenia
Am J Hum Genet (2010) 87, 618-30.
52. Rees E, Walters JT, Georgieva L, Isles AR, Chambert KD, Richards AL, Mahoney-Davies G, Legge SE, Moran JL, McCarroll SA, O'Donovan MC, Owen MJ, Kirov G. Analysis of copy number variations at 15 schizophrenia-associated loci
Brit J Psychiatry (2014) 204, 108-14.

53. Cnv ,Schizophrenia Working Groups of the Psychiatric Genomics C. Erratum: Contribution of copy number variants to schizophrenia from a genome-wide study of 41,321 subjects
Nat Genet (2017) 49, 651.
54. Stober G, Ben-Shachar D, Cardon M, Falkai P, Fonteh AN, Gawlik M, Glenthøj BY, Grunblatt E, Jablensky A, Kim YK, Kornhuber J, McNeil TF, Muller N, Oranje B, Saito T, Saoud M, Schmitt A, Schwartz M, Thome J, Uzbekov M, Durany N, Riederer P. Schizophrenia: from the brain to peripheral markers. A consensus paper of the WFSBP task force on biological markers
The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry (2009) 10, 127-55.
55. Fromer M, Pocklington AJ, Kavanagh DH, Williams HJ, Dwyer S, Gormley P, Georgieva L, Rees E, Palta P, Ruderfer DM, Carrera N, Humphreys I, Johnson JS, Roussos P, Barker DD, Banks E, Milanova V, Grant SG, Hannon E, Rose SA, Chambert K, Mahajan M, Scolnick EM, Moran JL, Kirov G, Palotie A, McCarroll SA, Holmans P, Sklar P, Owen MJ, Purcell SM, O'Donovan MC. De novo mutations in schizophrenia implicate synaptic networks
Nature (2014) 506, 179-84.
56. Purcell SM, Moran JL, Fromer M, Ruderfer D, Solovieff N, Roussos P, O'Dushlaine C, Chambert K, Bergen SE, Kahler A, Duncan L, Stahl E, Genovese G, Fernandez E, Collins MO, Komiyama NH, Choudhary JS, Magnusson PK, Banks E, Shakir K, Garimella K, Fennell T, DePristo M, Grant SG, Haggarty SJ, Gabriel S, Scolnick EM, Lander ES, Hultman CM, Sullivan PF, McCarroll SA, Sklar P. A polygenic burden of rare disruptive mutations in schizophrenia
Nature (2014) 506, 185-90.

57. Devlin B, Bacanu SA, Roeder K, Reimherr F, Wender P, Galke B, Novasad D, Chu A, K TC, Tiobek S, Otto C, Byerley W. Genome-wide multipoint linkage analyses of multiplex schizophrenia pedigrees from the oceanic nation of Palau
Mol Psychiatry (2002) 7, 689-94.
58. Segurado R, Detera-Wadleigh SD, Levinson DF, Lewis CM, Gill M, Nurnberger JI, Jr., Craddock N, DePaulo JR, Baron M, Gershon ES, Ekholm J, Cichon S, Turecki G, Claes S, Kelsoe JR, Schofield PR, Badenhop RF, Morissette J, Coon H, Blackwood D, McInnes LA, Foroud T, Edenberg HJ, Reich T, Rice JP, Goate A, McInnis MG, McMahon FJ, Badner JA, Goldin LR, Bennett P, Willour VL, Zandi PP, Liu J, Gilliam C, Juo SH, Berrettini WH, Yoshikawa T, Peltonen L, Lonnqvist J, Nothen MM, Schumacher J, Windemuth C, Rietschel M, Propping P, Maier W, Alda M, Grof P, Rouleau GA, Del-Favero J, Van Broeckhoven C, Mendlewicz J, Adolfsson R, Spence MA, Luebbert H, Adams LJ, Donald JA, Mitchell PB, Barden N, Shink E, Byerley W, Muir W, Visscher PM, Macgregor S, Gurling H, Kalsi G, McQuillin A, Escamilla MA, Reus VI, Leon P, Freimer NB, Ewald H, Kruse TA, Mors O, Radhakrishna U, Blouin JL, Antonarakis SE, Akarsu N. Genome scan meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder, part III: Bipolar disorder
Am J Hum Genet (2003) 73, 49-62.
59. Kanai Y, Clemencon B, Simonin A, Leuenberger M, Lochner M, Weisstanner M, Hediger MA. The SLC1 high-affinity glutamate and neutral amino acid transporter family
Mol Aspects Med (2013) 34, 108-20.
60. Coyle JT. Glutamate and schizophrenia: beyond the dopamine hypothesis
Cell Mol Neurobiol (2006) 26, 365-84.

61. Horiuchi Y, Iida S, Koga M, Ishiguro H, Iijima Y, Inada T, Watanabe Y, Someya T, Ujike H, Iwata N, Ozaki N, Kunugi H, Tochigi M, Itokawa M, Arai M, Niizato K, Iritani S, Kakita A, Takahashi H, Nawa H, Arinami T. Association of SNPs linked to increased expression of SLC1A1 with schizophrenia
Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet (2012) 159B, 30-7.
62. Rees E, Walters JT, Chambert KD, O'Dushlaine C, Szatkiewicz J, Richards AL, Georgieva L, Mahoney-Davies G, Legge SE, Moran JL, Genovese G, Levinson D, Morris DW, Cormican P, Kendler KS, O'Neill FA, Riley B, Gill M, Corvin A, Wellcome Trust Case Control C, Sklar P, Hultman C, Pato C, Pato M, Sullivan PF, Gejman PV, McCarroll SA, O'Donovan MC, Owen MJ, Kirov G. CNV analysis in a large schizophrenia sample implicates deletions at 16p12.1 and SLC1A1 and duplications at 1p36.33 and CGNL1
Hum Mol Genet (2014) 23, 1669-76.
63. Costain G, Lionel AC, Merico D, Forsythe P, Russell K, Lowther C, Yuen T, Husted J, Stavropoulos DJ, Speevak M, Chow EW, Marshall CR, Scherer SW, Bassett AS. Pathogenic rare copy number variants in community-based schizophrenia suggest a potential role for clinical microarrays
Hum Mol Genet (2013) 22, 4485-501.
64. Melhem N, Middleton F, McFadden K, Klei L, Faraone SV, Vinogradov S, Tiobech J, Yano V, Kuardei S, Roeder K, Byerley W, Devlin B, Myles-Worsley M. Copy number variants for schizophrenia and related psychotic disorders in Oceanic Palau: risk and transmission in extended pedigrees
Biol Psychiatry (2011) 70, 1115-21.
65. Priebe L, Degenhardt F, Strohmaier J, Breuer R, Herms S, Witt SH, Hoffmann P, Kulbida R, Mattheisen M, Moebus S, Meyer-Lindenberg A, Walter H, Mossner R, Nenadic I, Sauer H, Rujescu D, Maier W, Rietschel M, Nothen MM, Cichon S. Copy number variants in German patients with schizophrenia
PLoS One (2013) 8, e64035.

66. Stewart LR, Hall AL, Kang SH, Shaw CA, Beaudet AL. High frequency of known copy number abnormalities and maternal duplication 15q11-q13 in patients with combined schizophrenia and epilepsy
BMC Med Genet (2011) 12, 154.
67. Walsh T, McClellan JM, McCarthy SE, Addington AM, Pierce SB, Cooper GM, Nord AS, Kusenda M, Malhotra D, Bhandari A, Stray SM, Rippey CF, Roccanova P, Makarov V, Lakshmi B, Findling RL, Sikich L, Stromberg T, Merriman B, Gogtay N, Butler P, Eckstrand K, Noory L, Gochman P, Long R, Chen Z, Davis S, Baker C, Eichler EE, Meltzer PS, Nelson SF, Singleton AB, Lee MK, Rapoport JL, King MC, Sebat J. Rare structural variants disrupt multiple genes in neurodevelopmental pathways in schizophrenia
Science (2008) 320, 539-43.
68. Abu-Amero KK, Hellani AM, Salih MA, Seidahmed MZ, Elmalik TS, Zidan G, Bosley TM. A de novo marker chromosome derived from 9p in a patient with 9p partial duplication syndrome and autism features: genotype-phenotype correlation
BMC Med Genet (2010) 11, 135.

69. Sanders SJ, Ercan-Sencicek AG, Hus V, Luo R, Murtha MT, Moreno-De-Luca D, Chu SH, Moreau MP, Gupta AR, Thomson SA, Mason CE, Bilguvar K, Celestino-Soper PB, Choi M, Crawford EL, Davis L, Wright NR, Dhodapkar RM, DiCola M, DiLullo NM, Fernandez TV, Fielding-Singh V, Fishman DO, Frahm S, Garagaloyan R, Goh GS, Kammela S, Klei L, Lowe JK, Lund SC, McGrew AD, Meyer KA, Moffat WJ, Murdoch JD, O'Roak BJ, Ober GT, Pottenger RS, Raubeson MJ, Song Y, Wang Q, Yaspan BL, Yu TW, Yurkiewicz IR, Beaudet AL, Cantor RM, Curland M, Grice DE, Gunel M, Lifton RP, Mane SM, Martin DM, Shaw CA, Sheldon M, Tischfield JA, Walsh CA, Morrow EM, Ledbetter DH, Fombonne E, Lord C, Martin CL, Brooks AI, Sutcliffe JS, Cook EH, Jr., Geschwind D, Roeder K, Devlin B, State MW. Multiple recurrent de novo CNVs, including duplications of the 7q11.23 Williams syndrome region, are strongly associated with autism
Neuron (2011) 70, 863-85.
70. Xiao Z, Qiu T, Ke X, Xiao X, Xiao T, Liang F, Zou B, Huang H, Fang H, Chu K, Zhang J, Liu Y. Autism spectrum disorder as early neurodevelopmental disorder: evidence from the brain imaging abnormalities in 2-3 years old toddlers
J Autism Dev Disord (2014) 44, 1633-40.
71. Meyer U, Feldon J, Dammann O. Schizophrenia and autism: both shared and disorder-specific pathogenesis via perinatal inflammation?
Pediatr Res (2011) 69, 26R-33R.
72. Sengupta S, Xiong L, Fathalli F, Benkelfat C, Tabbane K, Danics Z, Labelle A, Lal S, Krebs MO, Rouleau G, Joobor R. Association study of the trinucleotide repeat polymorphism within SMARCA2 and schizophrenia
BMC Genet (2006) 7, 34.
73. Lopez AJ, Wood MA. Role of nucleosome remodeling in neurodevelopmental and intellectual disability disorders
Front Behav Neurosci (2015) 9, 100.

74. Koga M, Ishiguro H, Yazaki S, Horiuchi Y, Arai M, Niizato K, Iritani S, Itokawa M, Inada T, Iwata N, Ozaki N, Ujike H, Kunugi H, Sasaki T, Takahashi M, Watanabe Y, Someya T, Kakita A, Takahashi H, Nawa H, Muchardt C, Yaniv M, Arinami T. Involvement of SMARCA2/BRM in the SWI/SNF chromatin-remodeling complex in schizophrenia
Hum Mol Genet (2009) 18, 2483-94.
75. Van Houdt JK, Nowakowska BA, Sousa SB, van Schaik BD, Seuntjens E, Avonce N, Sifrim A, Abdul-Rahman OA, van den Boogaard MJ, Bottani A, Castori M, Cormier-Daire V, Deardorff MA, Filges I, Fryer A, Fryns JP, Gana S, Garavelli L, Gillessen-Kaesbach G, Hall BD, Horn D, Huylebroeck D, Klapceki J, Krajewska-Walasek M, Kuechler A, Lines MA, Maas S, Macdermot KD, McKee S, Magee A, de Man SA, Moreau Y, Morice-Picard F, Obersztyn E, Pilch J, Rosser E, Shannon N, Stolte-Dijkstra I, Van Dijck P, Vilain C, Vogels A, Wakeling E, Wieczorek D, Wilson L, Zuffardi O, van Kampen AH, Devriendt K, Hennekam R, Vermeesch JR. Heterozygous missense mutations in SMARCA2 cause Nicolaides-Baraitser syndrome
Nat Genet (2012) 44, 445-9, S1.
76. Wolff D, Ende S, Azzarello-Burri S, Hoyer J, Zweier M, Schanze I, Schmitt B, Rauch A, Reis A, Zweier C. In-Frame Deletion and Missense Mutations of the C-Terminal Helicase Domain of SMARCA2 in Three Patients with Nicolaides-Baraitser Syndrome
Mol Syndromol (2012) 2, 237-44.
77. Tsurusaki Y, Okamoto N, Ohashi H, Mizuno S, Matsumoto N, Makita Y, Fukuda M, Isidor B, Perrier J, Aggarwal S, Dalal AB, Al-Kindy A, Liebelt J, Mowat D, Nakashima M, Saitsu H, Miyake N, Matsumoto N. Coffin-Siris syndrome is a SWI/SNF complex disorder
Clin Genet (2014) 85, 548-54.

78. Tsurusaki Y, Okamoto N, Ohashi H, Kosho T, Imai Y, Hibi-Ko Y, Kaname T, Naritomi K, Kawame H, Wakui K, Fukushima Y, Homma T, Kato M, Hiraki Y, Yamagata T, Yano S, Mizuno S, Sakazume S, Ishii T, Nagai T, Shiina M, Ogata K, Ohta T, Niikawa N, Miyatake S, Okada I, Mizuguchi T, Doi H, Saito H, Miyake N, Matsumoto N. Mutations affecting components of the SWI/SNF complex cause Coffin-Siris syndrome
Nat Genet (2012) 44, 376-8.
79. Staahl BT, Crabtree GR. Creating a neural specific chromatin landscape by npBAF and nBAF complexes
Curr Opin Neurobiol (2013) 23, 903-13.
80. Santen GW, Aten E, Sun Y, Almomani R, Gilissen C, Nielsen M, Kant SG, Snoeck IN, Peeters EA, Hilhorst-Hofstee Y, Wessels MW, den Hollander NS, Ruivenkamp CA, van Ommen GJ, Breuning MH, den Dunnen JT, van Haeringen A, Kriek M. Mutations in SWI/SNF chromatin remodeling complex gene ARID1B cause Coffin-Siris syndrome
Nat Genet (2012) 44, 379-80.
81. Santen GW, Kriek M, van Attikum H. SWI/SNF complex in disorder: SWitching from malignancies to intellectual disability
Epigenetics (2012) 7, 1219-24.
82. Santen GW, Aten E, Vulto-van Silfhout AT, Pottinger C, van Bon BW, van Minderhout IJ, Snowdowne R, van der Lans CA, Boogaard M, Linssen MM, Vijfhuizen L, van der Wielen MJ, Vollebregt MJ, Coffin-Siris c, Breuning MH, Kriek M, van Haeringen A, den Dunnen JT, Hoischen A, Clayton-Smith J, de Vries BB, Hennekam RC, van Belzen MJ. Coffin-Siris syndrome and the BAF complex: genotype-phenotype study in 63 patients
Hum Mutat (2013) 34, 1519-28.

83. Miyake N, Tsurusaki Y, Matsumoto N. Numerous BAF complex genes are mutated in Coffin-Siris syndrome
Am J Med Genet C Semin Med Genet (2014) 166C, 257-61.
84. Neale BM, Kou Y, Liu L, Ma'ayan A, Samocha KE, Sabo A, Lin CF, Stevens C, Wang LS, Makarov V, Polak P, Yoon S, Maguire J, Crawford EL, Campbell NG, Geller ET, Valladares O, Schafer C, Liu H, Zhao T, Cai G, Lihm J, Dannenfelser R, Jabado O, Peralta Z, Nagaswamy U, Muzny D, Reid JG, Newsham I, Wu Y, Lewis L, Han Y, Voight BF, Lim E, Rossin E, Kirby A, Flannick J, Fromer M, Shakir K, Fennell T, Garimella K, Banks E, Poplin R, Gabriel S, DePristo M, Wimbish JR, Boone BE, Levy SE, Betancur C, Sunyaev S, Boerwinkle E, Buxbaum JD, Cook EH, Jr., Devlin B, Gibbs RA, Roeder K, Schellenberg GD, Sutcliffe JS, Daly MJ. Patterns and rates of exonic de novo mutations in autism spectrum disorders
Nature (2012) 485, 242-5.
85. UCSC Genome Browser: <http://genome.ucsc.edu/>
86. NCBI-dbSNP:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?SITE=NcbiHome&submit=Go>
87. Delmas V, Stokes DG, Perry RP. A mammalian DNA-binding protein that contains a chromodomain and an SNF2/SWI2-like helicase domain
Proc Natl Acad Sci U S A (1993) 90, 2414-8.
88. Hodgman TC. A new superfamily of replicative proteins
Nature (1988) 333, 22-3.
89. Gorbalenya AE, Koonin EV, Donchenko AP, Blinov VM. A conserved NTP-motif in putative helicases
Nature (1988) 333, 22.

90. Okabe I, Bailey LC, Attree O, Srinivasan S, Perkel JM, Laurent BC, Carlson M, Nelson DL, Nussbaum RL. Cloning of human and bovine homologs of SNF2/SWI2: a global activator of transcription in yeast *S. cerevisiae*
Nucleic Acids Res (1992) 20, 4649-55.
91. Soininen R, Schoor M, Henseling U, Tepe C, Kisters-Woike B, Rossant J, Gossler A. The mouse Enhancer trap locus 1 (Etl-1): a novel mammalian gene related to *Drosophila* and yeast transcriptional regulator genes
Mech Dev (1992) 39, 111-23.
92. Muchardt C, Yaniv M. A human homologue of *Saccharomyces cerevisiae* SNF2/SWI2 and *Drosophila* brm genes potentiates transcriptional activation by the glucocorticoid receptor
EMBO J (1993) 12, 4279-90.
93. Ruppert S, Wang EH, Tjian R. Cloning and expression of human TAFII250: a TBP-associated factor implicated in cell-cycle regulation
Nature (1993) 362, 175-9.
94. Hisatake K, Hasegawa S, Takada R, Nakatani Y, Horikoshi M, Roeder RG. The p250 subunit of native TATA box-binding factor TFIID is the cell-cycle regulatory protein CCG1
Nature (1993) 362, 179-81.
95. Haynes SR, Dollard C, Winston F, Beck S, Trowsdale J, Dawid IB. The bromodomain: a conserved sequence found in human, *Drosophila* and yeast proteins
Nucleic Acids Res (1992) 20, 2603.
96. Tamkun JW, Dearing R, Scott MP, Kissinger M, Pattatucci AM, Kaufman TC, Kennison JA. brahma: a regulator of *Drosophila* homeotic genes structurally related to the yeast transcriptional activator SNF2/SWI2
Cell (1992) 68, 561-72.

97. Rando OJ ,Winston F. Chromatin and transcription in yeast
Genetics (2012) 190, 351-87.
98. Williams T ,Tjian R. Analysis of the DNA-binding and activation properties of the human transcription factor AP-2
Genes Dev (1991) 5, 670-82.
99. Brendel V ,Karlin S. Association of charge clusters with functional domains of cellular transcription factors
Proc Natl Acad Sci U S A (1989) 86, 5698-702.
100. McGrath JJ, Feron FP, Burne TH, Mackay-Sim A, Eyles DW. The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia: a review of recent developments
Ann Med (2003) 35, 86-93.
101. Machida Y, Murai K, Miyake K, Iijima S. Expression of chromatin remodeling factors during neural differentiation
J Biochem (2001) 129, 43-9.
102. Kondo T ,Raff M. Chromatin remodeling and histone modification in the conversion of oligodendrocyte precursors to neural stem cells
Genes Dev (2004) 18, 2963-72.
103. Henikoff S ,Matzke MA. Exploring and explaining epigenetic effects
Trends Genet (1997) 13, 293-5.
104. Armstrong L. Epigenetics. 2014: Garland Science, New York, Abingdon. 1. Auflage.
105. Chuang JC ,Jones PA. Epigenetics and microRNAs
Pediatr Res (2007) 61, 24R-29R.

106. Dempster E, Viana J, Pidsley R, Mill J. Epigenetic studies of schizophrenia: progress, predicaments, and promises for the future
Schizophr Bull (2013) 39, 11-6.
107. Shi J, Levinson DF, Duan J, Sanders AR, Zheng Y, Pe'er I, Dudbridge F, Holmans PA, Whitemore AS, Mowry BJ, Olincy A, Amin F, Cloninger CR, Silverman JM, Buccola NG, Byerley WF, Black DW, Crowe RR, Oksenberg JR, Mirel DB, Kendler KS, Freedman R, Gejman PV. Common variants on chromosome 6p22.1 are associated with schizophrenia
Nature (2009) 460, 753-7.
108. Boks MP, de Jong NM, Kas MJ, Vinkers CH, Fernandes C, Kahn RS, Mill J, Ophoff RA. Current status and future prospects for epigenetic psychopharmacology
Epigenetics (2012) 7, 20-8.
109. Ibi D, Gonzalez-Maeso J. Epigenetic signaling in schizophrenia
Cell Signal (2015) 27, 2131-6.
110. Guidotti A, Auta J, Davis JM, Di-Giorgi-Gerevini V, Dwivedi Y, Grayson DR, Impagnatiello F, Pandey G, Pesold C, Sharma R, Uzunov D, Costa E. Decrease in reelin and glutamic acid decarboxylase67 (GAD67) expression in schizophrenia and bipolar disorder: a postmortem brain study
Arch Gen Psychiatry (2000) 57, 1061-9.
111. Vandeweyer G, Helsmoortel C, Van Dijck A, Vulto-van Silfhout AT, Coe BP, Bernier R, Gerds J, Rooms L, van den Ende J, Bakshi M, Wilson M, Nordgren A, Hendon LG, Abdulrahman OA, Romano C, de Vries BB, Kleefstra T, Eichler EE, Van der Aa N, Kooy RF. The transcriptional regulator ADNP links the BAF (SWI/SNF) complexes with autism
Am J Med Genet C Semin Med Genet (2014) 166C, 315-26.

112. Helsmoortel C, Vulto-van Silfhout AT, Coe BP, Vandeweyer G, Rooms L, van den Ende J, Schuurs-Hoeijmakers JH, Marcelis CL, Willemsen MH, Vissers LE, Yntema HG, Bakshi M, Wilson M, Witherspoon KT, Malmgren H, Nordgren A, Anneren G, Fichera M, Bosco P, Romano C, de Vries BB, Kleefstra T, Kooy RF, Eichler EE, Van der Aa N. A SWI/SNF-related autism syndrome caused by de novo mutations in ADNP
Nat Genet (2014) 46, 380-4.
113. Saha A, Wittmeyer J, Cairns BR. Chromatin remodelling: the industrial revolution of DNA around histones
Nat Rev Mol Cell Biol (2006) 7, 437-47.
114. Winston F, Carlson M. Yeast SNF/SWI transcriptional activators and the SPT/SIN chromatin connection
Trends Genet (1992) 8, 387-91.
115. Hirschhorn JN, Brown SA, Clark CD, Winston F. Evidence that SNF2/SWI2 and SNF5 activate transcription in yeast by altering chromatin structure
Genes Dev (1992) 6, 2288-98.
116. Sif S. ATP-dependent nucleosome remodeling complexes: enzymes tailored to deal with chromatin
J Cell Biochem (2004) 91, 1087-98.
117. Vignali M, Hassan AH, Neely KE, Workman JL. ATP-dependent chromatin-remodeling complexes
Mol Cell Biol (2000) 20, 1899-910.
118. Wang W, Xue Y, Zhou S, Kuo A, Cairns BR, Crabtree GR. Diversity and specialization of mammalian SWI/SNF complexes
Genes Dev (1996) 10, 2117-30.

119. Eisen JA, Sweder KS, Hanawalt PC. Evolution of the SNF2 family of proteins: subfamilies with distinct sequences and functions
Nucleic Acids Res (1995) 23, 2715-23.
120. Kadam S ,Emerson BM. Transcriptional specificity of human SWI/SNF BRG1 and BRM chromatin remodeling complexes
Mol Cell (2003) 11, 377-89.
121. Wang W, Cote J, Xue Y, Zhou S, Khavari PA, Biggar SR, Muchardt C, Kalpana GV, Goff SP, Yaniv M, Workman JL, Crabtree GR. Purification and biochemical heterogeneity of the mammalian SWI-SNF complex
EMBO J (1996) 15, 5370-82.
122. Hakak Y, Walker JR, Li C, Wong WH, Davis KL, Buxbaum JD, Haroutunian V, Fienberg AA. Genome-wide expression analysis reveals dysregulation of myelination-related genes in chronic schizophrenia
Proc Natl Acad Sci USA (2001) 98, 4746-51.
123. Watanabe H, Mizutani T, Haraguchi T, Yamamichi N, Minoguchi S, Yamamichi-Nishina M, Mori N, Kameda T, Sugiyama T, Iba H. SWI/SNF complex is essential for NRSF-mediated suppression of neuronal genes in human nonsmall cell lung carcinoma cell lines
Oncogene (2006) 25, 470-9.
124. Loe-Mie Y, Lepagnol-Bestel AM, Maussion G, Doron-Faigenboim A, Imbeaud S, Delacroix H, Aggerbeck L, Pupko T, Gorwood P, Simonneau M, Moalic JM. SMARCA2 and other genome-wide supported schizophrenia-associated genes: regulation by REST/NRSF, network organization and primate-specific evolution
Hum Mol Genet (2010) 19, 2841-57.
125. Nicolaidis P ,Baraitser M. An unusual syndrome with mental retardation and sparse hair
Clin Dysmorphol (1993) 2, 232-6.

126. Sousa SB, Abdul-Rahman OA, Bottani A, Cormier-Daire V, Fryer A, Gillessen-Kaesbach G, Horn D, Josifova D, Kuechler A, Lees M, MacDermot K, Magee A, Morice-Picard F, Rosser E, Sarkar A, Shannon N, Stolte-Dijkstra I, Verloes A, Wakeling E, Wilson L, Hennekam RC. Nicolaides-Baraitser syndrome: Delineation of the phenotype
Am J Med Genet A (2009) 149A, 1628-40.
127. Fleck BJ, Pandya A, Vanner L, Kerkering K, Bodurtha J. Coffin-Siris syndrome: review and presentation of new cases from a questionnaire study
Am J Med Genet (2001) 99, 1-7.
128. Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells
Nucleic Acids Res (1988) 16, 1215.
129. ABI PRISM[®] 7000 Sequence Detection System:
<http://www.appliedbiosystems.com/absite/us/en/home/support/software/real-time-pcr/abi-prism-7000.html>
130. Genotypisierung:
http://tools.thermofisher.com/content/sfs/brochures/cms_040597.pdf
131. Einführung in die Real-Time TaqMan[™] PCR-Technologie: <http://www.core-facility.uni-freiburg.de/lc480/lc480obj/sdsman>
132. TaqMan[®] Universal PCR Master Mix:
http://www3.appliedbiosystems.com/cms/groups/mcb_support/documents/generaldocuments/cms_042996.pdf
133. HAPLOVIEW: <http://www.broad.mit.edu/mpg/haploview/index.php>

134. Barrett JC, Fry B, Maller J, Daly MJ. Haploview: analysis and visualization of LD and haplotype maps
Bioinformatics (2005) 21, 263-5.
135. Gaut BS ,Long AD. The lowdown on linkage disequilibrium
Plant Cell (2003) 15, 1502-6.
136. Wagener C ,Müller O. Molekulare Onkologie. Entstehung, Progression, klinische Aspekte. 2010: Thieme, Stuttgart. 3. Auflage.
137. Becker T ,Knapp M. Maximum-likelihood estimation of haplotype frequencies in nuclear families
Genet Epidemiol (2004) 27, 21-32.
138. Herold C ,Becker T. Genetic association analysis with FAMHAP: a major program update
Bioinformatics (2009) 25, 134-6.
139. Becker T, Cichon S, Jonson E, Knapp M. Multiple testing in the context of haplotype analysis revisited: application to case-control data
Ann Hum Genet (2005) 69, 747-56.
140. DSS-Research:
<http://www.dssresearch.com/KnowledgeCenter/toolkitcalculators.aspx>
141. FAMHAP: <http://famhap.meb.uni-bonn.de/>
142. Pirotte D, Wislet-Gendebien S, Cloes JM, Rogister B. Neuregulin-1 modulates the differentiation of neural stem cells in vitro through an interaction with the Swi/Snf complex
Mol Cell Neurosci (2010) 43, 72-80.

143. Ronan JL, Wu W, Crabtree GR. From neural development to cognition: unexpected roles for chromatin
Nat Rev Genet (2013) 14, 347-59.
144. Jabs BE, Pfuhlmann B, Bartsch AJ, Cetkovich-Bakmas MG, Stober G. Cycloid psychoses -- from clinical concepts to biological foundations
J Neural Transm (Vienna) (2002) 109, 907-19.
145. Hemby SE, Ginsberg SD, Brunk B, Arnold SE, Trojanowski JQ, Eberwine JH. Gene expression profile for schizophrenia: discrete neuron transcription patterns in the entorhinal cortex
Arch Gen Psychiatry (2002) 59, 631-40.

7 Anhang

Tabelle 44: Abkürzungsverzeichnis

| | |
|----------|--|
| α | Statistische Irrtumswahrscheinlichkeit |
| A | Adenin |
| Abb. | Abbildung |
| ad. | addiere (chem.: auffüllen auf) |
| adj. | adjustiert |
| Arps | actin-related proteins |
| ASD | Autismus-Spektrum-Störungen (engl.: autism spectrum disorders) |
| ATP | Adenosintriphosphat |
| BAF | BRG1 oder BRM assoziierter Faktor |
| bp | Basenpaar/Basenpaare |
| BPV-1 | Bovines Papillomvirus Typ 1 |
| BRG1 | Brahma-related gene 1 |
| BRM | Brahmaprotein |
| bzw. | beziehungsweise |
| C | Cytosin |
| °C | Grad Celsius |
| ca. | Circa |
| chem. | Chemisch |
| CI | Konfidenzintervall |
| CNV | Copy Number Variation |
| CpG | Cytosin-Phosphat-Guanin |
| CSS | Coffin-Siris-Syndrom |
| D' | Normierter Disequilibriumskoeffizient |
| DNA | Desoxyribonukleinsäure |
| DSM | Diagnostisches und Statistisches Handbuch Psychiatrischer Störungen |
| EAAT3 | excitatory amino acid transporter 3 |
| EDTA | Ethylendiamintetraacetat |

| | |
|-----------|--|
| engl. | Englisch |
| FAM | 6-Carboxyfluorescein |
| fsh | female sterile homeotic |
| G | Guanin |
| GR | Glucokortikoidrezeptor |
| GWAS | Genomweite Assoziationsstudie |
| HMG | High-Mobility Group |
| HWE | Hardy-Weinberg-Equilibrium |
| ICD | International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems |
| ID | Geistige Behinderung (engl.: Intellectual disability) |
| INO80 | Inositol 80 |
| ISWI | Imitation Switch |
| Kb | Kilobase |
| kDa | Kilodalton |
| LCL | Linkes Konfidenzintervall |
| LD | Kopplungsungleichgewicht (engl.: Linkage Disequilibrium) |
| Lod-Score | Logarithm of the odds score |
| L_R | Relative Kopplungswahrscheinlichkeit |
| M | Molare Masse |
| MAF | minor allele frequency |
| Mb | Megabase |
| MDK | Manisch-depressive Krankheit |
| Mg | Milligram |
| min | Minuten |
| MK-801 | Dizocilpine, nichtkompetetiver NMDA-Rezeptorantagonist |
| ml | Milliliter |
| Mm | Millimeter |

| | |
|-----------------------|---|
| mM | Millimolar |
| MRI | Magnetic Resonance Imaging |
| MW | Mittelwert |
| N | Versuchszahl |
| NBS | Nicolaides-Baraitser-Syndrom |
| Nm | Nanometer |
| NMDA | N-Methyl-D-Aspartat |
| NURD/Mi-2/CHD | Nucleosome Remodeling and Deacetylation/ Mi-2/ Chromodomain Helicase DNA |
| OR | Odds Ratio, Quotenverhältnis |
| P | Wahrscheinlichkeit einer Übereinstimmung im Signifikanztest |
| p (-Arm) | Kleiner Arm |
| PCR | Polymerase-Kettenreaktion |
| PGC | Psychiatric Genomics Consortium |
| pH | Potentia hydrogenii |
| PPI | Präpulsinhibition |
| P/Q-Charged Region | Prolin- und glutaminreiche Region |
| r | Korrelationskoeffizient |
| RCL | Rechtes Konfidenzintervall |
| REST/NRSF | RE1-Silencing Transcription Factor/ Neuron- Restrictive Silencer Factor |
| RNA | Ribonukleinsäure |
| Rpm | Umdrehungen pro Minute |
| SCZ | Schizophrenie |
| SD | Standardabweichung |
| SDS | Natriumdodecylsulfat |
| SH-5YSY | Humane Neuroblastoma Zelllinie |
| SLC1A1 | Solute carrier family 1, member 1 |

| | |
|---------|---|
| SMARCA2 | SWI/SNF related, matrix associated, actin dependent regulator of chromatin, subfamily a, member 2 |
| SNP | Einzelnukleotid-Polymorphismus (engl.: Single Nucleotide Polymorphism) |
| SWI/SNF | mating type switching/sucrose non fermenting |
| SWR1 | Swi2/Snf2-Related 1 |
| T | Thymin |
| Tab. | Tabelle |
| TRIS | Tris-aminomethan |
| vgl. | Vergleiche |
| VIC | Fluoreszenzfarbstoff der Firma Applied Biosystems |
| WHO | Weltgesundheitsorganisation (engl.: World Health Organization) |
| µl | Mikroliter |
| 2df | Zweifache Varianzanalyse |
| 5-HTP | 5-Hydroxytryptophan |
| 95%-CI | 95%-Konfidenzintervall |
| % | Prozent |
| | |
| | |
| | |
| | |
| | |

Alle Tabellen und Abbildungen dieser Arbeit wurden selbst erstellt.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Jürgen Deckert für die Möglichkeit, diese Promotionsarbeit in seiner Klinik durchführen zu können sowie für die Übernahme der Betreuung dieser Arbeit, bedanken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Gerald Stöber für die Überlassung des Themas sowie für seine stets fachkompetente Betreuung und seine Hilfestellungen.

Herzlicher Dank gebührt meinem Betreuer Herrn Dr. med. Micha Gawlik, der mir jederzeit mit Tipps und konstruktiver Kritik zur Seite stand.

Bei Frau Nalisoa Stövesand möchte ich mich für die exzellente Unterstützung beim experimentellen Teil meiner Arbeit im Labor bedanken.

Von ganzem Herzen danke ich meinen Eltern Margit und Rudolf, die mich auf dem nicht selten steinigen Weg meiner akademischen Ausbildung immer unterstützt und gefördert haben.

Vielen lieben Dank auch an meine Geschwister Sebastian und Johanna, die immer an mich glaubten und sich bei jedem Etappenziel mit mir freuten.

Bei meinem Freund Sebastian bedanke ich mich herzlich für seine stets aufgebrachte Geduld und moralische Unterstützung.

Zum Schluss möchte ich mich bei meiner besten Freundin für ihre selbstlose Kollegialität und ihren Rückhalt bei der Verfassung dieser Arbeit und weit darüber hinaus bedanken.

Omnia vincit amicitia