

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik
und Psychotherapie
der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. J. Deckert

**Assoziations- und Haplotypuntersuchung der SHANK3-Genregion bei
schizophrenen Psychosen in einem polydiagnostischen Ansatz**

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

vorgelegt von

Cordelia Roth
aus Bad Windsheim

Würzburg, Oktober 2014

Referent: Prof. Dr. med. G. Stöber

Koreferent: Prof. Dr. rer. nat. C. Müller-Reible

Dekan: Prof. Dr. med. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 19.11.2015

Die Promovendin ist Zahnärztin.

*„Entweder man kann 's oder man kann 's nicht und wenn man 's kann,
dann muss man 's machen! “*

Meiner Familie und Freunden gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Schizophrenie	1
1.1.1	Historischer Überblick.....	1
1.1.2	Klassifikation nach ICD-10	3
1.1.3	Klassifikation nach Karl Leonhard	5
1.1.4	Repräsentation der Leonhardschen Diagnosen im ICD/DSM	7
1.2	Ätiologie	8
1.3	Neurochemische und hirmorphologische Aspekte	10
1.4	Molekulargenetische Befunde schizophrener Psychosen	13
1.4.1	Allgemeines: Assoziations- und Kopplungsstudien	13
1.4.2	Genregion 22q	15
1.4.3	Kandidatenregion 22q13.....	16
1.5	Kandidatengen: SHANK3	20
1.5.1	Chromosomale Lokalisation und Aufbau	20
1.5.2	Genprodukt: Shank	25
1.5.3	Vorbefunde zu SHANK3.....	28
2	Fragestellung	32
3	Material und Methoden	33
3.1	Probandenkollektiv	33
3.2	Auswahl der SNPs	35
3.3	DNA Extraktion nach der Standard-Aussalzmethode	37
3.4	Allel- und Genotypisierung	38
3.5	Auswertung.....	41
4	Ergebnisse	43
4.1	Linkage Disequilibrium	43
4.2	Allel- und Genotypisierung	45
4.2.1	Gesamtkollektiv nach ICD-10	45
4.2.2	Subformen in der Leonhard Klassifikation.....	47
4.2.2.1	Systematische Schizophrenien.....	47
4.2.2.2	Unsystematische Schizophrenien	47
4.2.2.3	Zykloide Psychosen	50
4.3	Haplotypanalyse.....	52
5	Diskussion	53
6	Zusammenfassung	57
7	Literaturverzeichnis	59
8	Anhang	81

Danksagung

Lebenslauf

1 Einleitung

1.1 Schizophrenie

1.1.1 Historischer Überblick

Das heutige Krankheitsbild *Schizophrenie* wurde schon früher durch zahlreiche Begriffe wie Geisteskrankheit, Irresein, Wahnsinn oder Verrücktheit beschrieben. Aufgrund der Vielgestaltigkeit der Erscheinungsbilder herrschte jedoch weitgehend keine Einigkeit über eine klare Differenzierung und Klassifizierung. Da der deutsche Psychiater Wilhelm Griesinger (1817-1868) verschiedene Symptome psychiatrischer Erkrankungen als Ausdruck unterschiedlicher Stadien eines Krankheitsprozesses auffasste, postulierte er den Begriff einer *Einheitspsychose* [1]. Karl Ludwig Kahlbaum (1828-1899) hingegen gruppierte Psychosen in eine Vielzahl von nosologischen Entitäten. Seine erste Gliederung psychischer Störungen veröffentlichte er 1863, welche er einige Jahre später modifizierte. Darin arbeitete er die *Hebephrenie* und *Katatonie* als eigenständige Erkrankungen heraus, die bis heute gebräuchliche diagnostische Begriffe darstellen [2;3]. Auf Kahlbaums Forschungen bezog sich auch Emil Kraepelin (1856-1926). Er stellte jedoch anhand von Krankheitsgeschichten den Längsschnittverlauf in den Fokus seiner Verlaufsbeobachtungen und entwickelte daraus ein bimodales prognoseorientiertes Klassifikationskonzept endogener Psychosen. Kraepelin unterschied zwischen *Dementia praecox*, einem Krankheitsbild mit frühzeitigem Beginn und ungünstiger Prognose, sowie der *manisch-depressiven Krankheit* mit günstigem Verlauf [4;5]. Der Psychiater Eugen Bleuler (1857-1939) übernahm im Wesentlichen die klinische Aufteilung Kraepelins, wobei er dessen prognostische Aspekte außer Acht ließ und sich überwiegend an Querschnittsbildern orientierte. In seine Analysen bezog er ebenfalls die damals aufkommende Freudsche Psychoanalyse mit ein und erkannte, dass unter deren Einfluss große Unterschiede in der Symptomatik der individuellen Erkrankungen und Erscheinungsbilder seiner Patienten festzustellen waren [6]. In seinem 1911 veröffentlichtem Werk „*Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien*“ prägt Bleuler den Begriff „*Schizophrenie*“. Wie die Namensgebung seines Werkes widerspiegelt betonte Bleuler, dass es sich bei „*Schizophrenie*“ nicht um eine einzelne, sondern um eine Gruppe von Erkrankungen handelt. Für ihn lag die

Störung in der Spaltung (schizo = ich spalte) des Geistes (phren = Geist) und er verdrängte mit dem neuen Begriff „*Schizophrenie*“ die Bezeichnung „*Dementia praecox*“ [7]. Auf Grundlage seiner psychopathologischen Untersuchungen definierte Bleuler folgende Grundsymptome der Schizophrenie: Affektstörungen, Autismus, Assoziationslockerung und Ambivalenz. Von ihnen trennte er die „akzessorischen Symptome“ wie Wahnphänomene, katatone Symptome sowie Sinnestäuschungen ab, die seiner Meinung nach nur gelegentlich und auch bei anderen Erkrankungen auftraten [8].

Einen gegensätzlichen Ansatz in der Aufteilung von endogenen Psychosen verfolgte Carl Wernicke (1845-1905). Auf dem Gebiet der deskriptiven Psychiatrie erarbeitete er ein, im Vergleich zu Kraepelins dichotomer Einteilung, syndromales Einteilungsprinzip psychischer Erkrankungen. Seinen Schwerpunkt setzte er auf die Untersuchung von akuten Krankheitsbildern. Als ursächlichen Pathomechanismus kamen für ihn im Wesentlichen Unterbrechungen der Assoziationsbahnen höherer Zentren des menschlichen Gehirns in Frage, welche von Wernicke als „Sejunktion“ bezeichnet wurden. Darüber hinaus prägte er unter anderem die Begriffe *Motilitätspsychose* und *Angstpsychose* [9;10]. Karl Kleist (1879-1960), Schüler Wernickes, erweiterte und vertiefte dessen Arbeit, wobei er sich von der syndromalen Einteilung seines Lehrers löste. Systematisch und prospektiv untersuchte er psychotische Krankheitsbilder und validierte diese auf wiederkehrende Symptomenkomplexe, die er als ätiologisch eigenständige Erkrankungen abgrenzte. Hierdurch erarbeitete er ein differenziertes nosologisches Klassifikationskonzept psychiatrischer Erkrankungen [11].

Aus der Auseinandersetzung mit diesen zwei gedanklichen Ansätzen entwickelten sich die in dieser Dissertation verwendeten Klassifikationen: ICD-10 und Leonhard.

1.1.2 Klassifikation nach ICD-10

Die ICD-10 (=„International Classification of Diseases“) der WHO ist, neben dem DSM-5 (=„Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth Version“), ein international führendes und häufig verwendetes Klassifikationsschema. Im Abschnitt F20-29 der ICD-10 ist das Krankheitsbild *Schizophrenie* (F20) sowie angrenzende klinische Krankheitsbilder wie die *schizotype Störung* (F21), die *anhaltenden wahnhaften Störungen* (F22), eine größere Gruppe der *akuten vorübergehenden psychotischen Störungen* (F23) und die *induzierte wahnhafte Störung* (F24) aufgelistet. Auch die *schizoaffektiven Störungen* (F25) sind in diesem Abschnitt aufgeführt. Daneben finden sich die *sonstigen nichtorganischen psychotischen Störungen* (F28) und die *nicht näher bezeichnete nichtorganische Psychose* (F29) [12].

Die ICD-10 ist ein atheoretisches, operationalisiertes Diagnosesystem, das auf den von Kurt Schneider (1887–1967) herausgearbeiteten Symptomen 1. und 2. Ranges fundiert. Nicht Verlauf und langfristige Prognose stehen im Vordergrund, vielmehr wird die Diagnose „*Schizophrenie*“ in erster Linie aufgrund des phänomenologischen Querschnitts einiger weniger auftretender Symptome gestellt.

Die ICD-10 Diagnose *Schizophrenie* kann gestellt werden, wenn mindestens ein Symptom der 1.-4. Kriteriengruppe oder mindestens zwei Symptome der 5.-9. Kriteriengruppe (Tab. 1) für mindestens einen Monat kontinuierlich vorliegt bzw. vorliegen und sich keine Ausschlusskriterien wie eindeutige Gehirnerkrankungen, Intoxikation, Entzugssyndrom oder Epilepsie finden [12-14].

In der ICD-10 werden verschiedene Subtypen der Schizophrenie unterschieden. Dazu gehören die *paranoide Schizophrenie* (F20.0), die *hebephrene Schizophrenie* (F20.1) und *katatone Schizophrenie* (F20.2). Sind die allgemein diagnostischen Kriterien für *Schizophrenie* (F20) erfüllt, aber keines der klassischen Symptomenbilder tritt prägnant und prominent hervor, kommt eine Zuordnung zur *undifferenzierten Schizophrenie* (F20.3) in Betracht. Geht eine schizophrene Krankheit in eine unter Umständen länger anhaltende depressive Episode über, bei der psychotische Symptome vorhanden sind, diese das klinische Bild aber nicht mehr beherrschen, ist eine *postschizophrene Depression* (F20.4) zu diagnostizieren. Ein weiterer Subtyp ist das *schizophrene Residuum* (F20.5), das ein chronisches Stadium in der Entwicklung einer schizophrenen Krankheit beschreibt, bei dem eine eindeutige Verschlechterung von einem früheren zu

einem späteren Stadium vorliegt. Charakterisiert ist das schizophrene Residuum durch langandauernde, jedoch nicht zwingend irreversible „negative“ Symptome. Daneben finden sich weitere Subtypen wie die *Schizophrenia simplex* (F20.6), die *sonstigen Schizophrenien* (F20.8) und die *nicht näher bezeichnete Schizophrenie* (F20.9) [12].

Tabelle 1: Diagnostische Leitlinien der Schizophrenie nach ICD-10

Kriterien Gruppe	Symptomatik
1	Gedankenlautwerden, -eingung, -entzug oder –ausbreitung
2	Kontroll- oder Beeinflussungswahn, Gefühl des Gemachten, Wahnwahrnehmungen
3	Akustische Halluzinationen in Form dialogischer, kommentierender oder anderer Stimmen, die aus einem Teil des Körpers kommen
4	Anhaltender, kulturell unangemessener oder völlig unrealistischer (bizarrer) Wahn
5	Anhaltende Halluzinationen jeder Sinnesmodalität
6	Formale Denkstörungen in Form von Einschüben in den Gedankenfluss oder Gedankenabreißen, was zu Zerfahrenheit, Danebenreden oder Neologismen führt
7	Katatone Symptome wie Negativismus, Mutismus, Stupor, Erregung, Haltungsstereotypien
8	“Negative“ Symptome wie auffällige Apathie, Sprachverarmung, verflachter oder inadäquater Affekt
9	Sehr eindeutige und durchgängige Veränderungen bestimmter umfassender Aspekte des Verhaltens, die sich in Ziellosigkeit, Trägheit, einer „in sich selbst verlorenen Haltung“ und sozialem Rückzug manifestieren

Quelle: [12;14;15]

1.1.3 Klassifikation nach Karl Leonhard

Karl Leonhard (1904-1988) führte die klinisch-empirische Forschungsrichtung im Sinne Wernickes und Kleists fort und integrierte Kraepelins ätiologisch-prognostische Sichtweise. Basierend auf seinen Untersuchungen in Gabersee habilitierte Leonhard, als Schüler Kleists, am Frankfurter Universitätsklinikum mit seinem Konzept der „defektschizophrenen Krankheitsbilder“ und löste die Gruppe der systematischen Schizophrenien von den unsystematischen Schizophrenien. In Anlehnung an Kleist sah er als ätiologische Ursache für diese eigenständige Gruppe von chronisch verlaufenden Krankheitsbildern eine neurologische „Systemerkrankung“. Aufbauend auf seinen langjährigen und detaillierten Quer- und Längsschnittuntersuchungen entwickelte Leonhard eine bis heute einzigartige klinisch differenzierte Klassifikation endogener Psychosen, die er 1957 in seinem Werk „Aufteilung der endogenen Psychosen und ihre differenzierte Ätiologie“ erstmalig veröffentlichte und in den folgenden Jahren systematisch erweiterte und optimierte. Entsprechend Symptomatologie, Langzeitverlauf und Prognose unterteilte er fünf Hauptkategorien endogener Psychosen, von denen er jede Gruppe als lockere Einheit bezeichnete: die *manisch-depressive Erkrankung*, die *monopolar affektiven Psychosen*, die *zykloiden Psychosen*, die *systematischen Schizophrenien* und die *unsystematischen Schizophrenien* [16;17].

Auf der Grundlage von operationalisierten, komplexen klinischen Beschreibungen und hierarchischen Symptomenmustern sind Psychosen mit „schizophrenen“ Symptomen, sogenannte „schizophrene Psychosen“, innerhalb der drei Leonhardschen Gruppen einzugliedern: systematische Schizophrenien, unsystematische Schizophrenien und zykloide Psychosen (Tab. 2) [6].

Die Gruppe der systematischen Schizophrenien untergliederte Leonhard weiter in die Unterformen der *Hebephrenien*, *Katatonien* und *Paraphrenien* (Tab. 2), deren Begrifflichkeit Kahlbaum prägte. Insgesamt sind 16 Unterformen der systematischen Schizophrenien (vier Hebephrenien, sechs Katatonien und sechs Paraphrenien) klassifiziert. Klinisch zeichnen sich diese durch einen chronischen, nicht mehr remittierenden und prognostisch ungünstigen Verlauf aus [17].

Daneben existieren drei Unterformen der unsystematischen Schizophrenien: *affektvolle Paraphrenie*, *Kataphasie* und *periodische Katatonie* (Tab. 2) [18]. Diese besitzen eine symptomatologische Vielgestaltigkeit und weisen einen schubförmigen Verlauf mit Ausbildung von Residualsymptomen von unterschiedlicher Ausprägung auf [17].

Aufbauend auf den Forschungen von Wernicke und Kleist entwickelte Leonhard sein Konzept der zykliden Psychosen, indem er entsprechend Symptomatologie, Verlauf und Prognose erstmals die zykliden Psychosen als nosologisch eigenständige Gruppe aus dem schizophrenen Formenkreis herauslöste [6;10]. Innerhalb der zykliden Psychosen unterschied Leonhard drei Unterformen: *Angst-Glücks-Psychose*, *erregt-gehemmte Verwirrtheitspsychose* und *hyperkinetisch-akinetische Motilitäts-psychose* (Tab. 2). Alle drei weisen einen phasenförmigen Verlauf mit bipolarem Charakter auf, ähnlich der manisch-depressiven Erkrankung, und können im Initialstadium ähnliche Symptome zu den unsystematischen Schizophrenien besitzen (Angst-Glücks-Psychose zur affektvollen Paraphrenie, Verwirrtheitspsychose zur Kataphasie, Motilitätspsychose zur periodischen Katatonie). Abgrenzbar von den unsystematischen Schizophrenien bleiben zyklide Psychosen jedoch im Querschnittsverlauf eindeutig aufgrund ihrer differierenden Symptomatik und im Längsschnittverlauf hinsichtlich ihrer günstigen Prognose [17].

Tabelle 2: Aufteilung der "schizophrenen Psychosen" in der Klassifikation von Leonhard

Aufteilung „schizophrener Psychosen“			
Formen	Systematische Schizophrenien	Unsystematische Schizophrenien	Zyklide Psychosen
Unterformen	Hebephrenien Katatonien Paraphrenien	Affektvolle Paraphrenie Kataphasie Periodische Katatonie	Angst-Glücks-Psychose Verwirrtheitspsychose Motilitätspsychose

1.1.4 Repräsentation der Leonhardschen Diagnosen im ICD/DSM

Die DSM-5 ist neben der ICD-10 ein weiteres führendes internationales Klassifikationsschema, das vor allem im amerikanischen Raum Anwendung findet. Analog zur ICD-10 wird auch innerhalb der DSM-5 eine Diagnose aufgrund einer Mindestanzahl verschieden kombinierbarer Symptome aus einem Symptomenkatalog über eine vorgegebene Zeitspanne gestellt. Im Gegensatz zur ICD-10 weist die DSM-5 dabei eine noch größere Vereinfachung auf [14]. Bei der prognoseorientierten Klassifikation von Leonhard hingegen müssen spezifische Symptome im Rahmen charakteristischer Syndrome mit eindeutigen Verlauf vorhanden sein, um ein Krankheitsbild einordnen zu können. Direkte Rückschlüsse von den Diagnosen der operationalisierten Klassifikationssysteme auf die von Leonhard sind ohne weitere kasuistische und persönliche Untersuchungen kaum möglich. Während Leonhards dichotomes Konzept der mono- und bipolaren affektiven Psychosen in die internationalen Klassifikationssysteme ICD und DSM Einzug fand, konnte in einer Studie zur Vergleichbarkeit von DSM/ICD und Leonhardscher Diagnosen gezeigt werden, dass systematische Schizophrenien nach Leonhard die Kriterien für „Schizophrenie“ in der ICD-10 erfüllten. Unsystematische Schizophrenien und zykliden Psychosen waren jedoch auf viele Krankheitsbilder innerhalb der operationalisierten Systeme ICD und DSM verteilt [19].

Anhand formaler Kriterien sind die drei Unterformen der *zykliden Psychosen* aufgrund ihres polymorphen Erscheinungsbildes, je nach vorliegender Symptomatik und vorgegebenen Zeitkriterium, über eine heterogene Gruppe von Diagnosen innerhalb der ICD-10 wie den *akuten polymorphen psychotischen Störungen*, den *vorübergehenden akuten psychotischen Störungen* (F23), der *bipolar-affektiven Störung mit oder ohne psychotische Symptome* (F31), der *schizoaffektiven Psychose* (F25) oder der *schweren depressiven Episode mit psychotischen Symptomen* (F32.3), verteilt [6;20;21].

Die nosologische und ätiologische Abgrenzung zyklider Psychosen, die Notwendigkeit einer differenzierten Klassifikation nach Leonhard und die unterschiedliche Heredität von endogenen Psychosen konnte jedoch anhand einer Vielzahl von Forschungsergebnissen bestätigt werden [22-28]. Daneben konnte auch die Dichotomie in systematische und unsystematische Schizophrenien sowie ihre Reliabilität anhand von mehreren Studien nachgewiesen werden [22;29-33].

1.2 Ätiologie

Die Ätiologie der Schizophrenie steht schon lange im Fokus der Wissenschaft endogener Psychosen, jedoch sind die zugrunde liegenden Pathomechanismen bis heute weitgehend ungeklärt. Forschungsbezogener Konsens herrscht über eine multifaktorielle Genese der Schizophrenie. Als gesicherte Risikofaktoren gelten neben morphologischen und biochemischen Veränderungen des Gehirns [34;35] auch prä- und perinatale Geburts- und Schwangerschaftskomplikationen [36-43], mütterliche Infektionen während der Schwangerschaft [44-46], psychosoziale Faktoren sowie familiäre Belastung.

Um den Einfluss genetischer und umweltbedingter Risikofaktoren auf die Entstehung psychischer Erkrankungen gezielt zu analysieren, stellen Adoptionsstudien eine zuverlässige Möglichkeit dar. Zwei aussagekräftige Ergebnisse konnten gewonnen werden. Erstens erwies sich, dass adoptierte Kinder mit schizophrenen Müttern ein erhöhtes Erkrankungsrisiko für Schizophrenie hatten, obwohl sie bei nicht erkrankten Adoptiveltern aufwuchsen. Zweitens ergab sich ein annähernd gleiches Erkrankungsrisiko für den Nachwuchs schizophrener Mütter unabhängig davon, ob sie bei ihren biologischen Eltern oder Adoptiveltern aufwuchsen [47-49]. Hiermit wurde gezeigt, dass in der Ätiologie von Schizophrenie ein deutlicher genetischer Einfluss besteht, während psychosoziale Umgebungsfaktoren eine eher untergeordnete Rolle spielen.

Anders als bei Adoptionsuntersuchungen geben Zwillingsstudien Rückschlüsse über den genetischen Beitrag einer Erkrankung, indem monozygote, genetisch identische Zwillinge, mit dizygoten, die sich formalgenetisch wie Geschwister verhalten, verglichen werden. Nach der Galtonschen Regel spricht für Erblichkeit, wenn monozygote Zwillinge höhere Konkordanzraten als dizygote aufweisen. Verschiedene Untersuchungen ergaben wiederholt Konkordanzraten zwischen 40-48% bei monozygoten Zwillingen und 5-17% bei dizygoten [50-52]. Ferner konnten formalgenetische Metaanalysen von Zwillingsstudien, nach ICD/DSM klassifizierten Patienten, eine hohe Heredität bei Schizophrenie bestätigen [52;53].

Durch Familienstudien konnte gezeigt werden, dass das Erkrankungsrisiko mit zunehmender Entfernung der verwandtschaftlichen Beziehung zu schizophrenen Patienten abnimmt und, dass das Morbiditätsrisiko von der Anzahl erkrankter Familienmitglieder abhängig ist. Demnach hat ein Kind mit einem erkrankten Elternteil ein Erkrankungsrisiko von 13%. Sind beide Elternteile betroffen, steigt das Risiko auf 46% [50].

Leonhard selbst führte auf Grundlage seiner Klassifikation Familien- und Zwillingsstudien durch und fand eine, im Vergleich zur ICD-10, unterschiedliche Verteilung von Familiarität innerhalb der einzelnen Gruppen „schizophrenen Psychosen“. Eine hohe Häufung gleichsinniger Erkrankungen ergab sich bei den unsystematischen Schizophrenien, weshalb er bei diesen eine überwiegend genetische Ursache annahm. Im Gegensatz dazu zeigte sich, dass bei systematischen Schizophrenien und zykliden Psychosen eine geringe familiäre Belastung mit Sekundarfällen, die von dem Erkrankungsrisiko der Allgemeinbevölkerung (~1%) kaum abweicht, bestand [54]. Die unterschiedliche genetische Belastung zwischen systematischen und unsystematischen Schizophrenien sowie zykliden Psychosen wurde inzwischen durch weitere Untersuchungen bestätigt [22;24;28;44;54-56].

Aufgrund der spezifischen Familiarität innerhalb der einzelnen Leonhardschen Gruppen ist ein Studiendesign in einem polydiagnostischen Ansatz von Nutzen, da die Kombination einer operationalisierten Klassifikation mit der einer differenzierten und prognoseorientierten Klassifikation nach Leonhard zusätzlich wichtige Forschungserkenntnisse liefern können, die innerhalb eines großen, klinisch heterogenen Gesamtkollektivs nach ICD-10 unentdeckt bleiben könnten.

1.3 Neurochemische und hirmorphologische Aspekte

Die etabliertesten Theorien zur Ätiopathogenese schizophrener Psychosen gehen von einer gestörten Transmission im neuronalen Netzwerk des zentralen Nervensystems aus. Pathophysiologisch werden für diese These hauptsächlich vier Neurotransmittersysteme verantwortlich gemacht: das dopaminerge, das serotoninerge, das GABAerge und glutamaterge Transmittersystem. Insbesondere die Glutamathypothese bietet einen wichtigen neurochemischen Erklärungsansatz. Etwa 70% aller Synapsen des ZNS verwenden den wichtigsten exzitatorischen Neurotransmitter Glutamat, der über metabotrope und ionotropen Glutamatrezeptoren wie beispielsweise NMDA-(N-methyl-D-Aspartat), AMPA-(α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol-Propionat) und Kainat-Rezeptoren wirkt [57].

Wegweisend für die Theorie einer gestörten glutamatergen Neurotransmission war die Auslösung einer Schizophrenie-ähnlichen Psychose mit kognitiven Defiziten im frühen Erwachsenenalter durch pharmakologische Expositionsversuche mit Phenylcyclidin, einem NMDA-Rezeptorantagonisten [58]. Weitere NMDA-Antagonisten/PCP-Analoga wie Ketamin und MK-801 zeigten ähnliche Ergebnisse, indem sie über nicht-kompetitive Hemmung eine NMDA-Rezeptorblockade bewirkten [59-61]. Neben beschriebenen pharmakologischen Forschungsergebnissen mit Phenylcyclidin legen post mortem Studien eine pathologische Störung des glutamatergen Systems in der Ätiologie von Schizophrenie nahe. Im Thalamus, Hippocampus und präfrontalen Cortex fanden sich beispielsweise Veränderungen in der Expression der Untereinheiten von Glutamatrezeptoren [62-64]. Aufgrund der Komplexität des glutamatergen Neurotransmittersystems gibt es unterschiedliche Möglichkeiten einer Fehlregulierung in der Kaskade der Signaltransduktion. Olney und Faber stellten beispielsweise die These einer exzitotoxischen Wirkung der glutamatergen Unterfunktion auf [65]. Ihre NMDA-Hypofunktionshypothese geht von einem Verlust von NMDA-Rezeptoren, vor allem auf inhibitorischen GABAergen Interneuronen, aus. Die damit verbundene Disinhibition des hemmenden Transmitters GABA führt zu einer sekundären Überstimulation glutamaterger Neuronen in nachgeschalteten Strukturen, die dadurch geschädigt werden [57;65].

Neben vielfältigen Theorien über die genaue Fehlregulierung im glutamatergen Neurotransmittersystem bleibt zusammenfassend festzustellen, dass das glutamaterge Neurotransmittersystem eine ätiologische Rolle bei schizophrenen Psychosen spielt, jedoch der eigentliche Pathomechanismus bis heute weiterhin ungeklärt ist.

Forschungsarbeiten der letzten Jahrzehnte ergaben vielfältige Erkenntnisse sowohl über die Fehlregulierung der synaptischen Transmission im neuronalen Netzwerk, als auch über strukturelle Veränderungen verschiedener Gehirnregionen bei schizophrenen Psychosen. Schon früh wurden strukturelle Anomalien in Gehirnen schizophrener Patienten, meist auf der Basis anatomischer post mortem Studien, festgestellt. Neben unspezifischen Veränderungen, wie einem vergrößerten Ventrikelvolumen und einem insgesamt verkleinerten Gehirnvolumen, konnten spezifische, aber nicht streng topologische Veränderungen, wie ein reduziertes Volumen der medialen Temporallappenregion, das den Hippocampus mit einschließt, nachgewiesen werden [66-68]. Erst in den letzten Jahren wurde es durch die Einführung von bildgebenden Verfahren wie beispielsweise der Magnetresonanztomographie (=MRT) möglich, präzise und detaillierte Befunde struktureller Gehirnanomalien schizophrener Patienten, auch in vivo, zu erheben [66;69].

Eine Meta-Analyse aus 15 voxel-basierten, kernspintomographischer Morphometriestudien stellte den linken superioren temporalen und den linken medialen temporalen Lappen als Schlüsselregionen für strukturelle Veränderungen dar, wobei in 50% der ausgewählten Studien ebenfalls Abweichungen des linken inferioren frontalen, des linken medialen frontalen, des rechten superioren temporalen und des linken parahippocampalen Gyrus auftraten [70]. Weitere MRT Studien deuten auf ein vermindertes Volumen durch Verluste der grauen Substanz in (prä-)frontalen, temporalen und parietalen Abschnitten des cerebralen Cortex hin [71;72].

Insgesamt scheint eine Reduktion von cerebralem Gewebe in einigen Gehirnregionen zu bestehen, wobei der Verlust sich mehr auf das Neuropil als auf neuronale Zellkörper beziehen könnte [73]. Zählungen der dendritischen Dornfortsätzen auf pyramidalen Neuronen der Großhirnrinde (Lamina III) schizophrener Patienten ergab eine reduzierte Dichte, mit dem größten Ausmaß im temporalen, frontalen und präfrontalem Cortex [74-76]. Ein Verlust von dendritischen Dornfortsätzen, besonders auf kortikalen

pyramidalen Neuronen, könnte mit der Glutamathypothese der Schizophrenie in Verbindung stehen, da NMDA-Rezeptoren auf diesen lokalisiert sind [77].

Histologische Untersuchungen von post mortem Hirngewebe bei schizophrenen Patienten konnten eine Reduktion der neuronalen Zellgröße sowie der neuronalen und glialen Zelldichte im Hippocampus feststellen. Auch im entorhinalen Cortex, der gemeinsam mit dem Hippocampus einen regulatorischen Kreislauf am Zentrum des limbischen Systems bildet, wurde eine Größenverminderung sowie zytoarchitektonische Veränderungen von neuronalen Zellclustern (pre-alpha-Zellen) beschrieben [78-81]. Histologische und strukturelle Veränderungen der temporolimbischen Gehirnstruktur bei schizophrenen Patienten scheinen im Einklang mit der Hirnentwicklungshypothese der Schizophrenie zu stehen. Bei dieser Hypothese wird davon ausgegangen, dass genetische oder umweltbedingte Störungen der frühen Gehirnentwicklung einen wesentlichen Beitrag zur Krankheitsentstehung leisten.

1.4 Molekulargenetische Befunde schizophrener Psychosen

1.4.1 Allgemeines: Assoziations- und Kopplungsstudien

Zur Identifizierung der genetischen Ursache von schizophrenen Psychosen wurden bis heute vor allem zwei analytische Vorgehensweisen eingesetzt: Kopplungs- und Assoziationsstudien. Daneben gewinnt in der Forschung aktuell die verfeinerte Technik der Sequenzierung zunehmend an Bedeutung, da sie es ermöglicht alle Basenpaare des menschlichen Genoms gezielt zu analysieren und nicht nur einzelne Genloki. In naher Zukunft werden abschließende Untersuchungen dadurch weitere molekulargenetische Ergebnisse liefern können.

Kopplungsanalysen werden innerhalb von Familien mit mehreren erkrankten Personen durchgeführt und untersuchen die Häufigkeit einer gemeinsamen Vererbung chromosomaler Marker. Zur Detektion von prädisponierenden Genen bei schizophrenen Psychosen sind klassische parametrische Kopplungsanalysen jedoch fehleranfällig, da zu deren exakten Berechnung das Vererbungsmuster (dominant oder rezessiv), die Penetranz sowie die Genfrequenz bekannt sein müssen. Bei einer polygenetischen und multifaktoriellen Erkrankung können diese Werte nur abgeschätzt werden, wodurch die Gefahr von falsch-positiven und falsch-negativen Ergebnissen besteht. Daneben kann durch Verwendung von parameterfreien Verfahren getestet werden, inwieweit polymorphe Marker mit bekannter chromosomaler Position, innerhalb von Familien gemeinsam weitervererbt werden [82;83].

Einen komplementären Forschungsansatz zur Identifizierung von genetischen Risikosequenzen bieten Assoziationsanalysen. Diese vergleichen die unterschiedliche Häufigkeit genetischer Varianten des menschlichen Genoms innerhalb eines großen, nicht verwandten Kollektivs an Trägern eines Merkmales (z. B. Schizophrenie) im Vergleich zu einer „gesunden“ Kontrollgruppe. Im Gegensatz zu Kopplungsstudien sind Assoziationsstudien anfällig für falsch-positive Befunde. Sie haben jedoch den Vorteil auch Genvariationen mit einem geringen krankheitsspezifischen Risiko nachweisen zu können [82]. Um falsch-positive oder falsch-negative Befunde zu vermeiden, ist es ebenfalls entscheidend, dass Patienten und Kontrollpersonen den gleichen ethnischen Hintergrund besitzen, da verschiedene Populationen zu unterschiedlichen Allel- und Genotypfrequenzen führen können (sog. Stratifikationseffekt).

Eine positive Assoziation liegt vor, wenn innerhalb einer Bevölkerungsgruppe eine spezifisch untersuchte Variante häufiger bei der erkrankten Probandengruppe als bei der gesunden Kontrollgruppe auftritt. Im Falle einer positiven Assoziation eines Markers bestehen zwei Möglichkeiten:

- 1) Der assoziierte Marker hat selbst funktionelle Auswirkungen auf das untersuchte Gen, da er auf einem codierenden Exonbereich oder nicht-codierenden funktionell regulatorischen Bereich wie beispielsweise Promotoren, Enhancer, Silencer oder Spleißregionen liegt. Hierdurch kann direkt die Proteinfunktion oder –expression direkt verändert werden, wodurch die assoziierte Variante selbst als Risikofaktor für die untersuchte Erkrankung gilt [84-87].
- 2) Der assoziierte Marker hat selbst keinen direkten Einfluss auf die Erkrankung, er befindet sich jedoch mit der eigentlich krankheitsbeitragenden Variante im Kopplungsungleichgewicht (=Linkage Disequilibrium, LD), d.h. durch die räumliche Nähe der beiden DNA-Abschnitte werden diese überzufällig häufig gemeinsam vererbt - sie kosegregieren [87].

Circa 90% aller genetischen Varianten im menschlichen Genom stellen Punktmutationen, sogenannte Single Nucleotide Polymorphisms (=SNPs), einzelner Basenpaare der DNA-Sequenz dar. Neben ihnen werden in den letzten Jahren unter anderem auch CNVs (=copy number variations) als genetische Varianten bei schizophrenen Psychosen herangezogen. CNVs sind strukturelle Chromosomenveränderungen (>1kb), meist Deletionen oder Duplikationen, des menschlichen Genoms, die den diploiden Status verändern können [84;88]. Zur Identifizierung von krankheitsassoziierten genetischen Varianten der Schizophrenie wurden bislang Fall-Kontroll-Assoziationsstudien durchgeführt, die sich häufig an neurochemischen Modellen der Schizophrenie wie beispielsweise der Glutamathypothese orientierten. Hierbei wurden hypothesengeleitet einzelne DNA-Sequenzen durch spezifisch ausgewählte Marker typisiert. Eine systematische genomweite Untersuchung aller Gene war bis vor wenigen Jahren aus technischen Gründen nicht durchführbar. Mittlerweile ist es aber durch chip-

basierte Technologien möglich geworden bis zu zwei Millionen genetischer Varianten gleichzeitig in genomweiten Assoziationsstudien zu analysieren [89].

1.4.2 Genregion 22q

Aufgrund von positiven Kopplungsbefunden konnten die unterschiedlichsten Genloki als potentielle Kandidatenregionen identifiziert, aber nicht eindeutig repliziert werden. Um die Aussagekraft einzelner genomweiten Kopplungsstudien zu erhöhen führten Badner und Gershon eine Metaanalyse von 18 genomweiten Kopplungsstudien durch. Neben den chromosomalen Regionen 8p, 13q konnte auch 22q als Kandidatenregion für Schizophrenie bestätigt werden (Tab. 3, A). Mit ihrer „Multiple Scan Probability“ (MSP) Technik ergab sich für die chromosomale Region 22q bei Schizophrenie ein Single Analysis MSP von 0.0002 (Replication MSP = 0.002) und ein Best Analysis MSP von 9×10^{-5} (Replication MSP = 0.0009) [90].

Eine weitere Metaanalyse konnte unter der Verwendung eines differenten Studiendesigns die Regionen 8p und 22q als Kandidatenregionen bestätigen. In einer rang-basierten Metaanalyse von 20 genomweiten Kopplungsstudien wurde für Chromosom 2q die stärkste Signifikanz gefunden, wobei die chromosomalen Genloki 1q, 3p, 5q, 6p, 8p, 11q, 14p, 20p und 22q ebenfalls assoziiert waren (Tab. 3, B) [91].

In einer weiteren rang-basierten genomweiten Meta-Analyse wurden die Genregionen 2q und 5q als mögliche Kandidatenregionen bestätigt (Tab. 3, C) [92].

Tabelle 3: Übersicht über positive chromosomale Befunde genomweiter Kopplungsstudien für Schizophrenie

(A) Badner, Gershon 2002	-	-	-	-	-	8p	13q	-	-	-	22q
(B) Lewis et al. 2003	1q	-	3p	5q	6p	8p	-	11q	14p	20q	22q
(C) Ng et al. 2009	-	2q	-	5q	-	-	-	-	-	-	-

Quelle: [90-92]

Auch wenn sich die einzelnen drei Studien in Methodik, Größe und Umfang unterscheiden bleibt festzustellen, dass die chromosomale Region 22q als Hotspot und damit als vielversprechende Kandidatenregion für schizophrene Psychosen gilt.

In die gleiche Richtung weisen genomweite Untersuchungen struktureller CNVs. Neben Deletionen auf den chromosomalen Loci 1q21.1 und 15q13.3 fanden sich auch Hinweise auf CNVs (Deletionen) auf dem Chromosom 22q11.2 bei Schizophrenie [93-96]. Des Weiteren weisen schizophrene Patienten im Allgemeinen einen kleinen, jedoch signifikanten Frequenzanstieg für CNVs verglichen zu Kontrollen auf [94;95;97]. Daneben zeigten sich spezifische chromosomale Regionen hoch pathogenetisch mit einem vermutlich starken Einfluss auf das Erkrankungsrisiko (OR 10-40) [98;99]. Ferner konnte nachgewiesen werden, dass CNVs um die SHANK3-Genregion, die in dieser Studie untersucht wurde, mit fluiden Intelligenz assoziiert sind [100].

Zahlreiche Forschungsergebnisse weisen auf eine distal gelegene Kandidatenregion für Schizophrenie auf Chromosom 22q hin. Da der Genabschnitt 22q13 aufgrund der chromosomalen Lage von SHANK3 in der vorliegenden Arbeit von besonderem Interesse ist, wird dieser im folgenden Abschnitt gesondert abgehandelt.

1.4.3 Kandidatenregion 22q13

Eine Reihe von unabhängigen genetischen Studien weisen auf eine positionelle Kandidatenregion für Schizophrenie am Chromosomenabschnitt 22q13 hin. Bereits im Jahr 1994 wurde unter der Verwendung eines rezessiven Modells von einem erhöhten LOD Score von 2.09 ($\alpha=0,10$) am Marker D22S276 auf Chromosom 22q13.2 [101] bei neun Multiplexfamilien berichtet [102]. Unter der Annahme eines dominanten Modells wurde ferner ein maximaler LOD Score von 2.82 für die Genregion 22q13.1 [101] in 39 Multiplexfamilien festgestellt [103]. Für die gleiche Genregion wurde bei einem Genomscan von 382 Geschwisterpaaren ein erhöhter Maximum Multipoint LOD Score von 2.00 für den Marker D22S283 bestätigt [104].

Ein Kopplungsbefund für die Genregion 22q13 ergab sich ebenfalls mit der periodischen Katatonie. In einer genomweiten Kopplungsstudie wiesen Stöber und Mitarbeiter (2000) an zwölf Multiplex-Familien mit periodischer Katatonie neben dem Chromosom 15q15 auch 22q13 als potentiellen Locus für Krankheitsgene nach. Der auf

Chromosom 22q13.33 telomere gelegene Marker D22S1169 [101] erreichte in der parametrischen, autosomal-dominanten Analyse einen Z_{\max} von 2.92 (Z_{ir} Score 2.92) und es zeigte sich eine mögliche Kopplung bei 38% der betroffenen Familien [105].

In einer Replikationsstudie konnte der Lokus 15q15 repliziert werden, jedoch nicht die vorherig beschriebene chromosomale 22q_{tel} Region [106]. Eine systematische Mutationsanalyse des Gens CERK (=ceramide kinase) [107;108], das auf Chromosom 22q13.31 liegt [109], musste zumindest für den Phänotyp der periodischen Katatonie mit hoher Wahrscheinlichkeit als Kandidatengen ausgeschlossen werden [110].

Auf der Suche nach Kandidatenregionen für Schizophrenie fand sich in einer genomweiten Kopplungsanalyse die chromosomale Position 22q12.3-22q13.32 in einer europäisch-amerikanischen Kohorte assoziiert. Für den Marker D221169 [101] ergab sich ebenfalls ein erhöhter MLOD von 1.85 und MHLOD von 1.97 [111]. Weitere positive Kopplungsbefunde für eine positionelle Kandidatenregion 22q13 für Schizophrenie fanden sich innerhalb einer dagestanischen und einer chinesischen Bevölkerungsgruppe [112;113].

In den vergangenen Jahren wurde vermehrt innerhalb des Lokus 22q13 nach krankheitsassoziierten Genen für schizophrene Psychosen gesucht. Neben positiven Assoziationsbefunden der Gene ATF4 (=activating transcription factor 4) [108;114] und SYNGR1 (=synaptogyrin 1) [108;115] auf dem chromosomalen Abschnitt 22q13.1 [116] mit Schizophrenie [117;118], konnten weiter distal gelegene Gene auf dem chromosomalen Lokus 22q13 als vielversprechende positionelle Kandidatengene für Schizophrenie identifiziert werden (Tab. 4). Innerhalb einer Fall-Kontroll-Studie der Färöer Inseln ergaben sich zwei Suszeptibilitätsloki. Zum einen ein 3.6cM Segment zwischen den Markern D22S272 und D22S1140 [101] und zum anderen ein telomerisch gelegenes Segment zwischen D22S279 und D22S276 [101] auf Chromosom 22q13.2, die das Gen MCHR1 (=melanin-concentrating hormone receptor 1) [108;119] beinhaltet. MCHR1 codiert für ein integrales Plasmamembranprotein, das an das Melanin-konzentrierende Hormon (MCH) bindet [120]. In Folgestudien zeigten SNPs innerhalb der MCHR1 Region ebenfalls positive Assoziation [121;122].

Ein weiteres potentielles Kandidatengen am Locus 22q13 stellt das Gen Sult4A1 (=sulfotransferase family 4A, member1) [108;123] dar, das für eine zytoplasmatische Sulfotransferase im Gehirn codiert und am Metabolismus von Monoaminen wie beispielsweise Dopamin und Norepinephrin involviert ist.

An 27 Multiplexfamilien mit Schizophrenie wurde am 5'-UTR von Sult4A1 eine variable Mikrosatellitenregion (D22S1749E) beschrieben [124]. Später wurde eine zweite weiter distal von Sult4A1 gelegene auf 61cM zentrierte Kandidatenregion innerhalb 22q13 festgestellt [125]. Eine Mutationsanalyse einer australischen Fall-Kontrollstudie konnte zwar eine im Intron gelegene Variante identifizieren, jedoch fanden sie keinen Polymorphismus im codierenden Bereich von Sult4A1 [126]. Eine Verbindung genetischer Varianten innerhalb von Sult4A1 mit klinischen und kognitiven Symptomen schizophrener Patienten konnte ebenfalls gestellt werden [127;128].

Von einer Leu309Met Mutation bei periodischer Katatonie wurde innerhalb eines positionellen Kandidatengens auf Chromosom 22q13.33 berichtet. Das Gen MLC1 (=megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts 1) [108;129] codiert dabei für einen putativen nicht-selektiven Kationenkanal im Gehirn, der in einer Familie mit periodischer Katatonie cosegregierte [130]. Mutationen von MLC1 verursachen die seltene autosomal rezessiv vererbte Megalenzephalen Leukoenzephalopathie (=MLC) [131]. Aufgrund von negativen Studienbefunden wurde der Ansatz einer ätiologischen Rolle von MLC1 bei schizophrenen Psychosen, insbesondere bei der periodischen Katatonie, verworfen [132-134]. Zwei spätere Studien konnten mit unterschiedlichen Markern erneut positive Assoziationsbefunde aufweisen, jedoch nicht bei periodischer Katatonie [135;136].

Aufbauend auf vorherigen Ergebnissen [120] wurden fünf potentielle Kandidatengene in einer schottischen Fall-Kontroll-Studie untersucht. Es zeigte sich BRD1 (=bromodomain containing 1) [108;137], auf dem telomeren Locus 22q13.33, signifikant assoziiert [138]. Eine Folgestudie konnte diese Befunde in einer dänisch-englischen Stichprobe bekräftigen [139]. BRD1 ist ein putativer Regulator der Transkription während der Gehirnentwicklung und -reifung, indem er für die Acetylierung der Histone H3K14 notwendig ist [138]. In einer japanischen

Bevölkerungsgruppe hingegen wurden keine Assoziation zwischen BRD1 und Schizophrenie festgestellt [140].

Basierend auf diesen Forschungsergebnissen ist die telomere Genregion 22q13, auf der SHANK3 lokalisiert ist, mit ein oder mehreren Suszeptibilitätsgenen eine vielversprechende Kandidatenregion für Schizophrenie.

Tabelle 4: Übersicht über Kandidatengene der Schizophrenie auf Genlokus 22q13

Gene	Lokus	Positive Assoziation		Keine Assoziation	
		Studie	Kollektiv	Studie	Kollektiv
ATF4	22q13.1	[118]	Han-Chinesen	-	-
SYNGR1	22q13.1	[117]	Han-Chinesen	-	-
MCHR1	22q13.2	[120]	Färöer	-	-
		[121]	Schotten/Färöer		
		[122]	Dänen		
Sult4A1	22q13.3	[124]	Afrikaner-Amerikaner Europäer	[126]	Australier
		[125]	Afrikaner-Amerikaner Europäer		
MLC1	22q13.3	[130]	Deutsche	[132]	Amerikaner
		[135]	Inder	[133]	Juden
		[136]	Deutsche	[134]	Deutsche Italiener Türken
BRD1	22q13.3	[138]	Schotten/Färöer	[140]	Japaner
		[139]	Dänen-Engländer	-	-

1.5 Kandidatengen: SHANK3

1.5.1 Chromosomale Lokalisation und Aufbau

Bei der Isolierung von cDNAs von Ratten konnten Boeckers und Mitarbeiter 1999 erstmalig SHANK3, dass für ein Protein in der postsynaptischen Dichte exzitatorischer Synapsen codiert, identifizieren [141]. Menschliches SHANK3 (=SH3 and multiple ankyrin repeat domains 3) [142] ist, in der Kandidatenregion 22q13, auf dem telomeren Locus 22q13.33 (51.112.843-51.171.726bp) zwischen den Genen ARSA (=arylsulfatase A) [143] und ACR (=acrosin) lokalisiert [144;145]. Insgesamt umspannt SHANK3 dort circa 58kb [108;145-147]. Aktuelle genomische Sequenzanalysen des humanen SHANK3 erfassten 23 Exons und damit verbunden 22 Introns innerhalb der Exon-Intron-Struktur von SHANK3 (Abb. 1; Tab. 6) [145].

Die molekulare Vielfalt von SHANK3 wird durch alternatives Spleißen verstärkt. Mehrere alternative Spleißstellen innerhalb von SHANK3 wurden identifiziert, aus denen drei proteincodierende Transkriptvarianten resultieren (Tab. 5). Der Vergleich der DNA-Sequenzen der drei Transkriptvarianten zeigte eine einheitliche Basenpaarenabfolge. Lediglich die DNA-Sequenzen von Transkript 2 und 3 waren im Vergleich zu Transkript 1 in der 5'-UTR und 3'-UTR verkürzt. Unterschiede der Transkript- und Proteinlängen sind auf alternatives Spleißen der einheitlichen prä-mRNA zurückzuführen [145].

Tabelle 5: Proteincodierende Spleißvarianten von SHANK3

Transkript/Protein	Transkript [bp]	Protein [aa]
1	7.394	1.726
2	7.145	1.747
3	7.130	1.742

Quelle: nach [145]

Abbildung 1: Überblick über den chromosomalen Aufbau von SHANK3



Humane Genstruktur von SHANK3: Die chromosomale Position (51.112.843-51.171.726bp) ist in 5 kb-Abständen dargestellt. Zahlen 1-23 spiegeln die Exons, die durch vertikale schwarze Balken symbolisiert sind, von SHANK3 wider.

Quelle: nach [145;146]

Tabelle 6: Überblick über den chromosomalen Aufbau von SHANK3

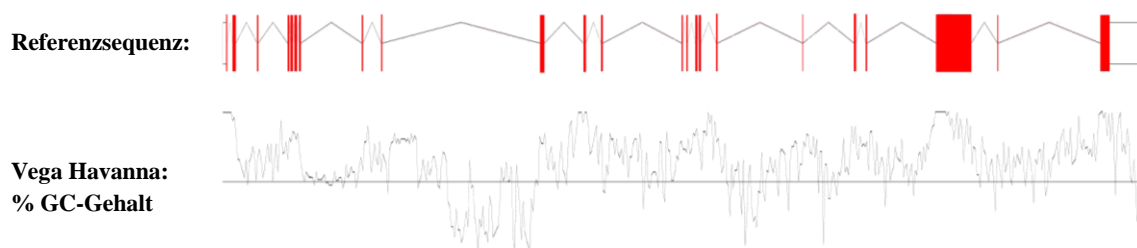
	Position	Länge		Position	Länge		Position	Länge		Position	Länge		Position	Länge
Exon 1	51.112.843-51.113.132	290	Exon 6	51.117.447-51.117.614	168	Exon 11	51.135.992-51.136.143	152	Exon 16	51.143.392-51.143.524	133	Exon 21	51.158.612-51.160.865	2.254
Intron 1-2		343	Intron 6-7		125	Intron 11-12		974	Intron 16-17		975	Intron 21-22		1.689
Exon 2	51.113.476-51.113.679	204	Exon 7	51.117.740-51.117.856	117	Exon 12	51.137.118-51.137.231	114	Exon 17	51.144.500-51.144.580	81	Exon 22	51.162.555-51.162.581	27
Intron 2-3		1.370	Intron 7-8		3.911	Intron 12-13		5.056	Intron 17-18		5.462	Intron 22-23		6.567
Exon 3	51.115.050-51.115.121	72	Exon 8	51.121.768-51.121.845	78	Exon 13	51.142.288-51.142.363	76	Exon 18	51.150.043-51.150.066	24	Exon 23	51.169.149-51.171.726	2.578
Intron 3-4		1.891	Intron 8-9		1.167	Intron 13-14		230	Intron 18-19		3.278	3'-downstream Sequenz		
Exon 4	51.117.013-51.117.121	109	Exon 9	51.123.013-51.123.079	67	Exon 14	51.142.594-51.142.676	83	Exon 19	51.153.345-51.153.475	131			
Intron 4-5		75	Intron 9-10		10.123	Intron 14-15		489	Intron 19-20		621			
Exon 5	51.117.197-51.117.348	152	Exon 10	51.133.203-51.133.476	274	Exon 15	51.143.166-51.143.290	125	Exon 20	51.154.097-51.154.181	85			
Intron 5-6		125	Intron 10-11		2.515	Intron 15-16		101	Intron 20-21		4.430			

Exon-Intron-Struktur von SHANK3: Die chromosomale Position sowie Längen/Distanzen sind in [bp]-Abständen aufgelistet.

Quelle: nach [145]

Der durchschnittliche GC-Gehalt des humanen Genoms liegt bei circa 39%. Im Unterschied dazu ergab die Analyse des GC-Gehalts von SHANK3 einen hohen mittleren GC-Gehalt von 57,13%, der sich ebenfalls vom durchschnittlichen GC-Gehalt des Chromosoms 22 mit 48% unterscheidet [148]. GC-Schwankungen innerhalb des Genoms sind bekannt, wobei sich die Stabilität der DNA proportional zu der Höhe ihres GC-Gehalts verhält. GC-Höchstwerte innerhalb SHANK3 sind vor allem auf dessen Exons konzentriert. Tiefstwerte liegen im Intronbereich 9-10 und Intronbereich 18-19 (Abb. 2).

Abbildung 2: Überblick über den prozentualen GC-Gehalt von SHANK3



Quelle: nach [145]

Neben SHANK3 existieren zwei weitere Mitglieder der Genfamilie SHANK, SHANK1 und SHANK2. Humanes SHANK1 ist auf Chromosom 19q13.33 lokalisiert und enthält insgesamt 23 Exons. Hingegen liegt menschliches SHANK2 auf Chromosom 11q13.2 und beinhaltet 25 Exons [108;145]. Alle drei Gene der Genfamilie verfügen über mehrere alternative Spleißstellen [141;149;150].

Das Alignment humaner SHANK1-3 cDNA Paralogen ergaben 42% Übereinstimmung zwischen SHANK3 und SHANK1, 44% Übereinstimmung zwischen SHANK3 und SHANK2 und 37% zwischen SHANK 1 und SHANK2 [145].

Im Vergleich zum Menschen liegt das Gen Shank3 bei Ratten (=Rattus norvegicus) auf Chromosom 7q34 und umspannt 60.916bp (Tab. 7) [151]. Die mRNA Länge beträgt hierbei 7.391bp [152] und das ungekürzte Protein besteht aus 1.740 Aminosäuren [153]. Bei der Maus (=Mus musculus) ist Shank3 auf Chromosom 15 lokalisiert und umspannt, im Gegensatz zu Ratten und Menschen, 60.405bp [154]. Die mRNA hat eine Länge von 7.131bp [155] und ist im Vergleich zur mRNA von Ratten um 260bp kürzer. Darüber hinaus ist das Protein der Maus mit insgesamt 1.730aa, um zehn Aminosäuren kleiner als das von Ratten [156]. Vergleiche der humanen Orthologen ergaben jeweils 94% Übereinstimmung zwischen Maus/Mensch und Ratten/Mensch cDNA (Tab. 7). Evolutionär stellt SHANK3 damit ein konserviertes Gen dar, dessen Protein dadurch eine fundamentale, funktionelle Relevanz besitzt.

Tabelle 7: Interspezies Vergleich von SHANK3

Spezies	Genomische Position	Gen [bp]	mRNA [bp]	cDNA Alignment [%]	Protein [aa]	Protein Alignment [%]
Homo sapiens	Chr 22: 51.112.843-51.171.726	58.884	7.394	94	1.726	92
			7.145		1.747	
			7.130		1.742	
Mus musculus	Chr 15: 89.499.623-89.560.261	60.405	7.131	95	1.730	98
Rattus norvegicus	Chr 7: 130.159.261- 130.217.900	60.916	7.391		1.740	

Quelle: [145;157]

Untersuchungen der Gewebeverteilung von Shank1-3 mRNAs in Rattengehirnen weisen ein unterschiedliches und zellspezifisches Expressionsmuster auf. Es zeigte sich, dass Shank1 mRNAs spezifisch im Gehirn vorkommt und zwar im hohen Maße innerhalb Hippocampus und Amygdala [149;150]. Shank2 mRNA wird ebenfalls weitestgehend im Gehirn exprimiert, befindet sich mit niedrigeren Werten aber auch in der Leber und Niere. Shank3 mRNA ist hauptsächlich im Herzgewebe lokalisiert und kommt ebenfalls im Gehirn und der Milz vor [149]. In-situ-Hybridisierung an postnatalen Rattengehirnen ergab, dass alle drei Shank mRNAs in vielen Gehirnregionen am ersten Tag nach der Geburt zu messen waren. Es zeigte sich jedoch, dass die mRNA Konzentration von Shank1 und Shank2 bereits zur Geburt sehr hoch war, um in der weiteren postnatalen Gehirnentwicklung wieder abzusinken. Bei Shank3 hingegen stieg die Konzentration der mRNA besonders im Cerebellum und Thalamus erst nach dem postnatalen Tag 16 an [158].

In-situ-Hybridisierung und Northern Blot-Analysen menschlichen Gewebes konnten längere Shank3 Transkripte nur im cerebralen Cortex und Cerebellum bestätigen. Eine annähernd gleiche Gewebeverteilung zeigten Shank2 und Shank3 mRNAs in den meisten Gehirnregionen wie beispielsweise dem Hippocampus oder Cortex. Im Cerebellum jedoch ergab sich eine gegensätzliche Verteilung. Während Shank2-Transkripte dort überwiegend in Purkinje-Zellen zu finden waren, wurde Shank3 nur in der Granularzellschicht gefunden [159;160].

Im Gegensatz zu Shank1 zeigen Shank2 und Shank3 eine Verteilung im Gewebe außerhalb neuronaler Strukturen und konnten beispielsweise im endokrinen Pankreas und Thymus nachgewiesen werden. Die funktionelle Relevanz dieser Funde ist bis heute jedoch weitgehend unerforscht [161;162].

1.5.2 Genprodukt: Shank

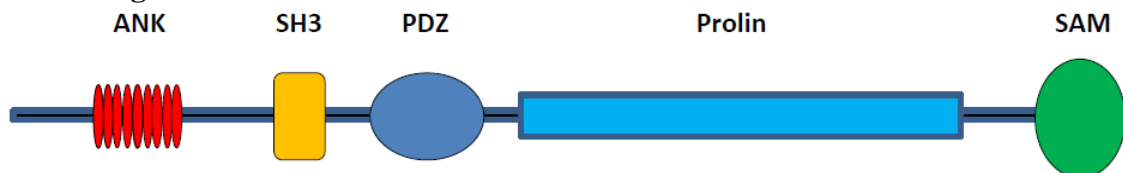
Die drei Genprodukte der Genfamilie SHANK, Shank1-3, sind in der postsynaptischen Dichte (=PSD) exzitatorischer Synapsen lokalisiert und übernehmen dort die Funktion eines Gerüstproteins. Die PSD ist eine spezialisierte elektronendichte Struktur unterhalb der postsynaptischen Plasmamembran exzitatorischer Synapsen und besteht aus einem Netzwerk von interagierenden Proteinen, die als Gerüst-, Zytoskelett- oder Signalproteine fungieren, welche strukturell und funktionell miteinander verbunden sind [149;159;163]. Aufgrund ihrer Fähigkeit viele Membran- und Zytoplasmaproteine zu binden wurden Shank1-3 von unterschiedlichen Forschungsgruppen unabhängig voneinander entdeckt. Hierdurch ergaben sich eine Reihe alternativer Namensbezeichnungen (Tab. 8).

Tabelle 8: Alternative Namen für Mitglieder der Proteinfamilie Shank

Gen	Synonyme	Namensherkunft	Referenzen
SHANK1		SH3 and multiple ankyrin repeat domains 1	[149;164;165]
	Synamon		[166]
	SSTRIP	Somatostatin-receptor-interacting protein	[150]
	SPANK-1		[167]
SHANK2		SH3 and multiple ankyrin repeat domains 2	[149;164]
	CortBP1	Cortactin-binding protein; lacks the ankyrin repeats and SH3 domain	[168]
	ProSAP1	Proline-rich synapse-associated protein 1	[141]
	SPANK-3		[167]
SHANK3		SH3 and multiple ankyrin repeat domains 3	[149;164;165]
	ProSAP2	Proline-rich synapse-associated protein 2	[159]
	SPANK-2		[167]

Der prototypische Aufbau der Domänenstruktur von Shank1-3 beinhalten mehrere N-terminale gelegene Ankyrin repeats, denen eine SH3-Domäne und eine PDZ-Domäne folgen. In der C-terminalen Hälfte schließt sich eine lange prolinreiche Region und eine sterile alpha Motiv (SAM-) Domäne an (Abb. 3) [149;163;169;170].

Abbildung 3: Domänenstruktur von Shank3



Domänenstruktur von Shank3 – ANK: ankyrin repeats; SH3: Src homology 3 Domäne; PDZ: postsynaptic density 95/Discs large/zona occludens-1 homology Domäne; Prolin: Prolinreiche Region; SAM: sterile alpha motif Domäne. Quelle: nach [146;163]

Mithilfe der fünf voneinander abgrenzbaren Domänen können Shank1-3 eine Vielzahl von Interaktionspartnern binden (Tab. 9).

Die PDZ-Domäne von Shank interagiert mit GKAP (=guanylate kinase anchoring protein), einem Gerüstprotein der postsynaptischen Dichte. Dieses wiederum bindet via dem GKAP/PSD95 (=guanylate kinase anchoring protein / post synaptic density 95) Komplex an NMDA-Rezeptoren der postsynaptischen Membran [159;165;171-173]. Die SH3-Domäne von Shank interagiert auch mit GRIP (=glutamate receptor interacting protein), ebenfalls ein Gerüstprotein, das unter anderem mithilfe seiner PDZ-Domäne an AMPA-Rezeptoren bindet [163]. Metabotrope Glutamatrezeptoren (mGluRs) sind via Homer (=homer homolog) mit Inositol-1,4,5-trisphosphate-Rezeptoren (=IP3), die an der intrazellulären Ca²⁺ Freilassung beteiligt sind, verbunden. Weiterhin besteht über die EVH1-Domäne von Homer eine Verbindung zur prolinreichen Region von Shank [165;174-176]. Die Tatsache, dass Shank ionotrope Glutamatrezeptoren wie NMDA-Rezeptoren (via dem PSD-95/GKAP Komplex) und AMPA-Rezeptoren (via GRIP) sowie metabotrope Glutamatrezeptoren mGluRs (via Homer) strukturell miteinander verbindet, legt eine regulatorische Rolle von Shank in der Signaltransduktionskaskade nahe.

Neuronales Shank3 interagieren sowohl mit ionotropen und metabotropen Glutamatrezeptoren als auch mit dem Aktin-Zytoskelett. Die PDZ-Domäne von Shank bindet unter anderem an PIX, einem Guanin-Nukleotide Austauschfaktor von Rac1 und Cdc42, die wiederum das Aktin-Zytoskelett regulieren [177]. Eine Verbindung zu Cortactin, ein F-aktin bindendes Protein, das in der Verzweigung und Stabilisierung des Aktin-Zytoskeletts eine Rolle spielt, wurde ebenfalls beschrieben [164;178].

Ferner interagieren neuronale Shank selbst mit Regulatoren des Aktin-Zytoskeletts wie α -fodrin, Abp1(F-actin binding protein), IRSp53 und via IRS p53 mit der kleinen GTPase Cdc42. Abp1 verbindet das dynamische Aktin-Zytoskelett mit weiteren Gerüstproteinen der PSD und scheint in endozytotische Membrantransportprozesse eingebunden zu sein. Zudem konnte gezeigt werden, dass Abp1 während der Stimulation von Zellen mit Wachstumsfaktoren an den Spitzen dieser Zellen relokalisiert und dass Abp1 seine zytoskelettale Funktion trotz Bindung an Shank beibehält [179;180]. Eine dynamische Komponente des Aktin-Zytoskeletts ist α -fodrin.

Dieses bindet an die ANK-Domäne von Shank1 und Shank3 und stellt dadurch eine physikalische Verbindung zwischen dem Zytoskelett und Membranrezeptoren her [181]. IRSp53 ist ein Substrat für Insulinrezeptoren im Gehirn und bildet ein wichtiges downstream Signal für kleine GTPasen der Rho-Familie, die die Form und Dynamik des Zytoskeletts beeinflussen [182;183].

Im Gegensatz zu den anderen Domänen von Shank bindet die SAM-Domäne keine Interaktionspartner, sondern besitzt die Funktion der Oligomerisierung, wodurch der Vernetzungsgrad der PSD deutlich erhöht wird [163;164].

Tabelle 9: Shank-Domänen und ihre interagierende Proteine

Domäne	Interaktions-partner	Interagierende Domäne	Funktion	Referenzen
PDZ	GKAP	C-term von GKAP: - QTRL	Verbindung an NMDA-Rezeptoren	[159;164;165;173]
	PIX	C-term von PIX: -DETNL	Regulation des Aktin-Zytoskeletts	[177]
	RET9	C-term von RET9: -FTRF	Unbekannt	[184]
SH3	GRIP	C-terminal	Verbindung an AMPA-Rezeptoren	[163]
Prolinreiche Region	HOMER	EVH1-Domäne	Anbindung an mGluRs und/oder IP3-Rezeptoren	[165]
	Cortactin	SH3- Domäne	Anbindung an das Aktin-Zytoskelett	[168;178]
	IRSp53	SH3-Domäne	Morphologische Reorganisation von Synapsen	[182;183]
	Abp1	SH3-Domäne	Reorganisation im Aktin-Zytoskelett	[179;180]
ANK	α -fodrin	Spectrin Repeat 21	Anbindung ans Aktin-Zytoskeletts	[181]
SAM	Shank	SAM-Domäne	Oligomerisierung von Shank	[163;164]

Äquivalente Domänen der verschiedenen humanen Shank Proteine zeigen zwischen 63-87% Übereinstimmung in ihrer Aminosäuresequenz. Die C-terminale SAM-Domäne von Shank2 und Shank3 ist mit 70% und 67% identisch zu der von Shank1. Auch die PDZ-Domäne von Shank2 und Shank3 ist mit 87% und 80% sehr ähnlich zu Shank1. Weiterhin zeigt die Aminosäuresequenz der SH3-Domäne von Shank1 63% und 72% Übereinstimmung mit Shank2 und Shank3 [163].

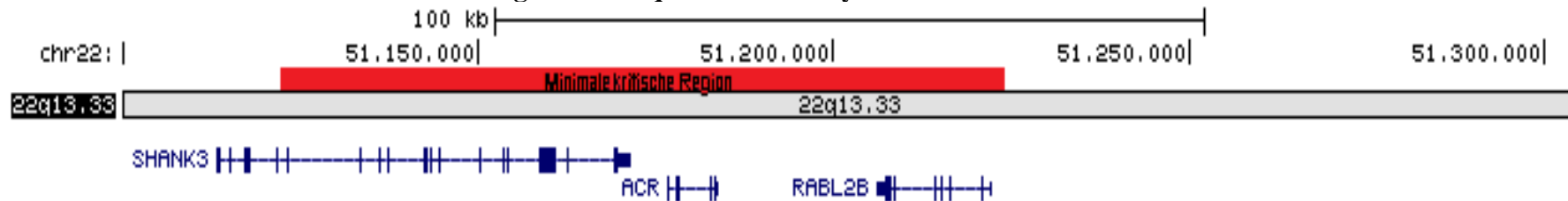
Der Interspezies-Vergleich der menschlichen Aminosäuresequenz von Shank3 mit der von Ratten ergaben 92% Übereinstimmung und mit der Proteinsequenz von Mäusen 94% Identität. Durchgeführtes multiples Alignment der Aminosäuresequenzen von Shank3 bei Ratten und Mäusen ergab einen paarweisen Alignment Score von 98% (Tab. 7) [157]. Hierbei wurde eine zusätzliche Aminosäure (=Pro) an der Position 839 von 1.740aa und weitere zusätzliche neun Aminosäuren (=Cys-Ala-Val-Val-Pro-Ser-Ala-Gly-Typ) an Position 1.540-1.549aa bei Ratten identifiziert [185]. Diese strukturellen Unterschiede befanden sich jedoch außerhalb der Domänenstruktur von Shank3. Deshalb ist trotz dieses geringfügig unterschiedlichen Aufbaus auch die Domänenstruktur und -reihenfolge von Shank3 dieser beiden Spezies zu fast 100% identisch. Auch das Alignment der Aminosäuresequenzen von Ratten und Mäusen mit der von humanem Shank3 konnte innerhalb der einzelnen Domänen eine nahezu 100%ige Übereinstimmung bestätigen [147;157].

1.5.3 Vorbefunde zu SHANK3

SHANK3 wurde erstmals (2001) in Verbindung mit neurologischen Erkrankungen gebracht, als eine De-novo-balancierte Translokation, t(12;22)(q24.1;q13.3), bei einem Kind entdeckt wurde, dessen klinische Merkmale dem terminalen 22q13.3 Deletionssyndrom (=Phelan-McDermid Syndrom) entsprachen [160]. Gekennzeichnet ist das 22q13.3 Deletionssyndrom durch neonatale Hypotonie, globale Entwicklungsverzögerung, normales bis akzeleriertes Wachstum, fehlen bis schwer verzögerter Sprachentwicklung, geringfügiger Gesichtsdysmorphie und autistischem Verhalten. Diese klinischen Merkmale wies das untersuchte Kind in der Studie auf [146;186]. So wurde postuliert, dass der Funktionsverlust von Shank3 für das 22q13.3 Deletionssyndrom verantwortlich ist, da die Bruchstelle der balancierten Translokation innerhalb von Exon 21 von SHANK3 lag [160].

Später konnten Anderlid und Kollegen eine submikroskopische 22q13 Deletion bei einer 33 Jahre alten Frau beschreiben. Diese wies leichte mentale Retardierung, Sprachverzögerung, autistische Symptome und schwach ausgeprägte Gesichtsdysmorphien auf. Fluorescence In-situ-Hybridisierung (=FISH) konnte die minimal kritische Deletionsgröße auf ungefähr 100kb eingrenzen, wobei insgesamt drei Gene betroffen waren. Während ACR (=acrosin) und RABL2B (=RAB, member of RAS oncogene family-like 2B) vollständig deletiert waren, fand sich die Bruchstelle der Deletion innerhalb SHANK3 (Abb. 4) [187].

Abbildung 4: Position des Kandidatengens SHANK3 auf 22q13.33 und Darstellung der minimalen kritischen Region des 22q13.3 Deletionssyndroms



Die chromosomale Position ist in Basenpaaren durch vertikale schwarze Linien angegeben (oben). Unten sind die Referenzsequenzen von SHANK3 und seinen beiden distalen Nachbargenen, ACR und RABL2B, dargestellt. Der horizontale rote Block (mittig) stellt die minimale kritische Region des 22q13.3 Deletionssyndroms dar [187;188]. Quelle: modifiziert nach [189]; Juni 2014

Untersuchungen zur molekularen Charakterisierung des 22q13.3 Deletionssyndroms an 56 Patienten konnten enorme Unterschiede in der Deletionsgröße (130kb bis mehr als 9MB) feststellen. In allen 45 Fällen, die für die telomere Region spezifisch getestet werden konnten, fand sich SHANK3 deletiert. In einer Folgestudie an zwei Patienten mit 22q13.3 Deletionssyndrom konnten deren Bruchstellen auf eine 15bp große Wiederholungseinheit von SHANK3 eingegrenzt werden [188]. Die Annahme, dass eine Haplotypinsuffizienz von SHANK3 ein kausaler Faktor für die meisten neurologischen Symptome des 22q13 Deletionssyndroms sind [147], konnte auch durch andere Studien bekräftigt werden [190-192].

Aufgrund dieser Befunde folgten Untersuchungen an Patienten mit Autismus Spektrum Störungen (=ASD), indem FISH Analysen (n=97) und/oder direkte Sequenzierungen der Genregion 22q13 und SHANK3 (n=227) durchgeführt wurden. Innerhalb dieses Screenings wiesen drei Familien mit ASD eindeutige Alterationen von 22q13 oder SHANK3 auf.

In der ersten Familie zeigte ein autistischer Proband mit fehlender Sprache und mentaler Retardierung eine De-novo-Deletion auf 22q13. Diese entfernte 142kb der terminalen 22q13 Region, wobei der Bruchpunkt innerhalb Intron 8-9 von SHANK3 lag.

In der zweiten familiären Gruppierung wiesen zwei Brüder mit Autismus eine schwere Sprachstörung und mentale Retardierung auf. Bei beiden wurde eine 1-bp Insertion (3680insG) innerhalb Exon 21 von SHANK3 entdeckt. Aus dieser entstand ein C-terminal verkürztes Protein dem sowohl die Homer-Bindungsstelle, die prolinreiche Region und die SAM-Domäne fehlten (Abb. 3 und Tab. 9). Übereinstimmend mit dem Verlust dieser Domänen zeigten weiterführende Untersuchungen, dass eine Überexpression des verkürzten Proteins in hippocampalen Neuronen von Ratten keine synaptische Lokalisation dieser Proteine ergab [146]. Darüber hinaus ahmte eine veröffentlichte Studie den menschlichen Mutationsbefund der zwei autistischen Brüder im Mausmodell nach. Hierbei konnte übereinstimmend an SHANK3-Mutanten bestätigt werden, dass das C-terminal gekürzte Shank3-Protein bei Mäusen autistisches Verhalten hervorruft [193].

In der dritten Familie wurden ein Mädchen mit ASD und schwerer Sprachverzögerung sowie ihr Bruder mit Asperger Syndrom und partieller Trisomie am 22qter untersucht. Die chromosomalen Veränderungen der beiden Geschwister wurden von einer Translokation t(14;22)(p11.2;q13.33) väterlicherseits vererbt, wobei die beobachteten Deletions- und Duplikationsveränderungen insgesamt 25 Gene, darunter auch SHANK3, betrafen [146].

Darüber hinaus wurde im Tiermodell demonstriert, dass genetische Deletionen des Shank3 Gens bei Mäusen zu repetitiven Verhalten und zu Defiziten im sozialen Zusammenspiel führen [194].

Bei einem Screening von 400 nicht verwandten Patienten mit ASD wurden in fast 1% der Fälle (3 von 400 Patienten) Mutationen innerhalb von SHANK3 nachgewiesen [195] und eine weitere Studie konnte ebenfalls einen Zusammenhang von SHANK3 mit ASD feststellen [196]. Eine molekulargenetische Untersuchung an 319 Familien, 11 Trios und 76 Probanden konnte hingegen keine signifikante Assoziation für ausgewählte CNVs und SNPs bei Autismus aufweisen [197]. Zwei weitere Studien an autistischen Patienten zeigten ebenfalls keine positiven Befunde [198;199].

In Anbetracht, dass ASD sowie Schizophrenie Hirnentwicklungsstörungen darstellen, wurde SHANK3 (2010) an 185 schizophrenen Patienten und 285 Kontrollen untersucht. Erstmals konnten zwei seltene De-novo-Mutationen, R1117X und R536W, innerhalb von SHANK3 an zwei nicht verwandten schizophrenen Patienten, die keine Anzeichen für autistische Merkmale zeigten, nachgewiesen werden. Die missense De-novo-Mutation R536W wurde bei einer 23-jährigen schizophrenen Frau entdeckt, die ihren klinisch gesunden Brüdern und Eltern fehlte. Diese führt zu einer C- zu T-Substitution innerhalb von SHANK3, wodurch am Codon 536 ein Arg zu Trp Austausch erfolgt. Die nonsense De-novo-Mutation R1117X konnte bei einem Probanden und seinen zwei ebenfalls betroffenen Brüdern detektiert werden. Diese wurde scheinbar vom klinisch gesunden Vater vererbt, weshalb als Ursache Keimbahnmosaik vermutet wurde. Diese Neumutation führt zu einer C- zu T-Substitution, wodurch ein Arg zu Ter Austausch an Codon 1117 entstand. Expressionsanalysen ergaben, dass durch die R1117X Mutation ein in seiner Aminosäuresequenz verkürztes Protein resultiert, dem seine Homer- und Cortactinbindungsstelle sowie die SAM-Domäne fehlen. Weiterführende Versuche an Ratten zeigten, dass die Mutation R1117X verglichen zu gesunden Kontrollneuronen einen Funktionsverlust des somatischen Auswuchses von Neuriten zur Folge hat [200]. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass die De-novo-Mutation (R1117X) zur Akkumulierung von mutierten Shank3 innerhalb des Nukleus unabhängig von der synaptischen Aktivität führt [201].

2 Fragestellung

Das in dieser Untersuchung analysierte Gen, SHANK3, ist auf Chromosom 22q, einem durch Metaanalysen genomweiter Kopplungsstudien mehrfach als Kandidatenregion für Schizophrenie bestätigten Genlokus, lokalisiert [90;91]. Mehrere Untersuchungsrichtungen weisen dabei auf eine positionelle Kandidatenregion am Chromosomenabschnitt 22q13 hin [102-105;111-113]. Insbesondere auf dem telomeren Lokus 22q13.3, der schon mit anderen neuropsychiatrischen Erkrankungen wie dem 22q13.3 Deletionssyndrom [160;187;188;190;192] und Autismus [146;195;196] in Verbindung gebracht wurde, konnten zwei seltene De-novo-Mutationen von SHANK3 an einem Kollektiv mit schizophrenen Patienten identifiziert werden [200].

Mit Blick auf die Glutamathypothese bindet Shank3 an ionotrope und metabotrope Glutamatrezeptoren und wird in der postsynaptischen Dichte (=PSD) von exzitatorischen Synapsen mehrerer Gehirnregionen wie beispielsweise dem Cortex, Hippocampus und Cerebellum exprimiert [149;159;160]. Dort übernimmt Shank3 sowohl Einfluss auf neuronale Verschaltungen des zentralen Nervensystems als auch auf die somatische Aussprossung von Neuriten und deren Dornfortsätzen [200;202].

Aufgrund der funktionellen Rolle von Shank3 und genetischer Vorbefunde war die Zielsetzung in dieser Arbeit ausgewählte SNPs in der SHANK3-Genregion als genetische Marker innerhalb einer Fall-Kontrollstudie zu untersuchen. Zu diesem Zweck wurden 1172 schizophrene Patienten und 384 gesunde Probanden miteinander verglichen. Fragestellung war, ob sich innerhalb dieses Kollektivs eine Assoziation zwischen den ausgewählten Polymorphismen und der Erkrankung auffinden lässt. Neben der internationalen Klassifikation der ICD-10 wurde hierfür in einem polydiagnostischen Ansatz ebenfalls die Klassifikation von Leonhard angewendet, um zu testen, ob innerhalb dieser klinischen Phänotypen eine signifikante Assoziation der SNPs auftritt. Neben der Einzelmarkeranalyse wurde eine Haplotypanalyse der einzelnen Markerkombinationen durchgeführt. Das Linkage Disequilibrium zwischen den einzelnen SNPs wurde analysiert, um gegebenenfalls spezifische LD-blöcke innerhalb der SHANK3-Genregion zu identifizieren.

3 Material und Methoden

3.1 Probandenkollektiv

Patienten wurden aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Würzburg rekrutiert. Die diagnostische Einordnung erfolgte anhand der ICD-10 Kriterien und der differenzierten Psychopathologie von Karl Leonhard durch Prof. Dr. G. Stöber, PD Dr. B. Pfuhlmann und Dr. M. Gawlik. Kontrollpersonen wurden über das Blutspendezentrum der Universität Würzburg herangezogen. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Universität Würzburg genehmigt und alle Probanden wurden über die Untersuchung entsprechend der Vorgaben aufgeklärt und erteilten in schriftlicher Form ihr Einverständnis.

Zur Untersuchung des Kandidatengens SHANK3 wurde eine Fall-Kontrollstudie an 1556 nicht verwandten Probanden kaukasischer Abstammung durchgeführt (Tab. 10):

Insgesamt wurden 1172 (413 Frauen; 759 Männer) nach ICD-10 diagnostizierte Indexfälle getestet. Diese wiesen ein Durchschnittsalter von 27,1 Jahren ($SD \pm 10,2$) zum Zeitpunkt der Ersthospitalisation auf. Das mittlere Alter bei Studieneinschluss betrug 41,0 Jahre ($SD \pm 15,0$). 227 Probanden erfüllten davon die Diagnosekriterien für systematische Schizophrenien (MW 23,5 Jahre; $SD \pm 8,1$), 636 die für unsystematische Schizophrenien (MW 27,5 Jahre; $SD \pm 10,7$) und 309 die für zyклоide Psychosen (MW 28,9; $SD \pm 9,9$).

Das Durchschnittsalter der 384 Kontrollpersonen (151 Frauen; 233 Männer) bei Studieneinschluss betrug im Mittel 29,7 Jahre ($SD \pm 10,0$).

Tabelle 10: Alter bei Ersthospitalisation und Studieneinschluss getrennt nach Geschlecht in der Gesamtstichprobe nach ICD-10 und in den diagnostischen Gruppen nach Leonhard im Vergleich zu den Blutspenderkontrollen

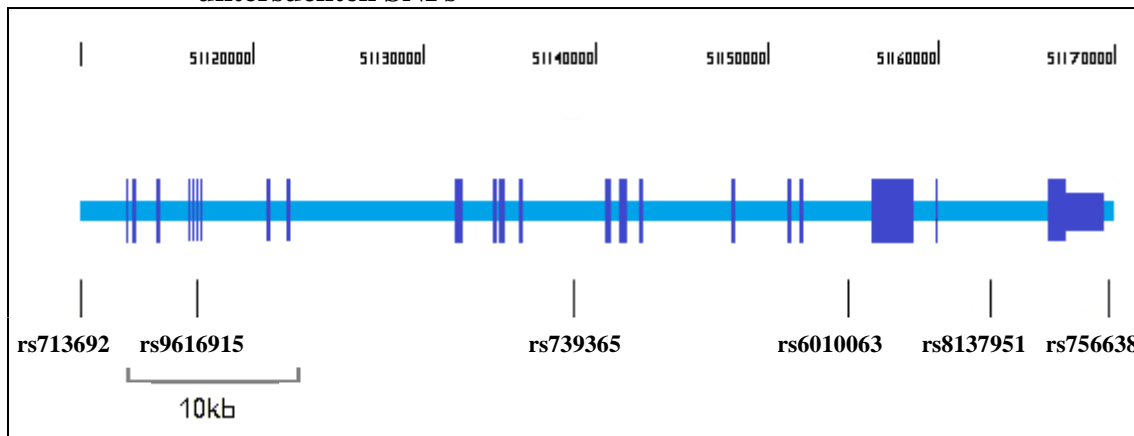
	Geschlecht	Anzahl	Alter bei Ersthospitalisation [Jahre]		Alter bei Studieneinschluss [Jahre]	
			MW	SD	MW	SD
Gesamt	Gesamt	1172	27,1	10,2	41,0	15,0
	Frauen	413	28,7	11,1	45,2	16,5
	Männer	759	26,3	9,5	38,7	13,6
Systematische Schizophrenien	Gesamt	227	23,5	8,1	33,9	12,4
	Frauen	39	25,0	9,7	33,0	12,4
	Männer	188	23,1	7,7	34,1	12,4
Unsystematische Schizophrenien	Gesamt	636	27,5	10,7	45,1	15,8
	Frauen	243	29,1	11,6	50,6	16,6
	Männer	393	26,6	9,9	41,6	14,2
Zykloide Psychosen	Gesamt	309	28,9	9,9	37,8	12,2
	Frauen	131	29,0	10,4	38,7	12,9
	Männer	178	28,9	9,6	37,1	11,6
Blutspender Kontrollen	Gesamt	384	-	-	29,7	10,0
	Frauen	151	-	-	29,2	8,9
	Männer	233	-	-	30,0	10,7

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung

3.2 Auswahl der SNPs

Anhand der Datenbanken UCSC Genome Browser [189] und dbSNP [203] erfolgte die Auswahl der sechs in dieser Studie verwendeten SNPs. Auswahlkriterium waren eine hohe MAF (=minor allele frequency) >0.29 und die Verfügbarkeit der Assays von Applied Biosystems (Anhang Tab. 18). Ferner wurde eine gleichmäßige Verteilung der SNPs über den Genlokus angestrebt (Abb. 5). Fünf der sechs verwendeten Markern waren bereits in vorherigen Assoziationsstudien als polymorph beschrieben [197;198].

Abbildung 5: Chromosomaler Aufbau von SHANK3 mit der Position der untersuchten SNPs



Die chromosomale Position (Basen 51.110.000-51.170.000) ist in 10 kb-Abständen markiert (vertikale Stiche; oben). Den chromosomalen Aufbau von SHANK3 stellt der Lokus (horizontaler Balken, hellblau) mit seinen zugehörigen Exonen (vertikale Linien; dunkelblau) dar. Für die untersuchten SNPs mit ihren jeweiligen rs - Nummern ist ebenfalls deren chromosomale Lokalisation angegeben (vertikale Stiche; unten).

Quelle: nach [145]; Mai 2014

Aufgrund seiner räumlichen Nähe zur Promotorregion am 5'-UTR von SHANK3 wurde rs713692 (Position 51.109.735) in die Studie integriert (Abb. 5; Tab. 11; Anhang Tab. 18). In 3'-UTR Richtung folgend liegt in 7.845bp Entfernung Marker rs9616915 (Position 51.117.580) mit einer MAF von 0.36 (T>C). Als einziger codierender Marker in dieser Studie ist er innerhalb Exon 6 positioniert und steht für eine funktionelle „Missense“-Mutation. In regelmäßigen Abständen folgen die drei Marker rs739365 (Position 51.140.316), rs6010063 (Position 51.156.933) und rs8137951 (Position 51.165.664), die in Intron 12-13, 20-21 und 22-23 gelegen sind. Rs756638 (Position 51.171.793) liegt intergenisch nahe am 3'-Ende von SHANK3.

Tabelle 11: Überblick über die verwendeten Polymorphismen

	Position	Lage	Funktion	Allele	MAF	Abstand in [bp]
rs713692	51.109.735	Intergenisch am 5'-Ende	unbekannt	G/A	G=0.40	7.845
rs9616915	51.117.580	Exon 6	„Missense“- Mutation	C/T	C=0.36	
rs739365	51.140.316	Intron 12-13	unbekannt	T/C	T=0.44	22.736
rs6010063	51.156.933	Intron 20-21	unbekannt	G/A	G=0.46	16.617
rs8137951	51.165.664	Intron 22-23	unbekannt	A/G	A=0.37	8.731
rs756638	51.171.793	Intergenisch am 3'-Ende	unbekannt	A/G	A=0.30	6.129

Die chromosomale Position, Lage und Funktion der Marker mit ihren polymorphen Allelen und minor allele frequency sind in 5'-3'-Richtung von SHANK3 angegeben. Der gegenseitige Abstand der SNPs zueinander ist in Basenpaaren aufgelistet.

Quelle: [189;203]

3.3 DNA Extraktion nach der Standard-Aussalzmethode

Die DNA Extraktion erfolgte nach der Standard-Aussalzmethode [204]. Hierfür wurde das in der Monovette befindliche EDTA-Blut vorsichtig gemischt und in ein 50 ml Zentrifugenröhrchen (Cellstar[®] Tubes) überführt. Anschließend wurde der 50 ml Falcon mit Lysispuffer auf 40 ml aufgefüllt, gemischt und für 15 min auf Eis inkubiert. Danach wurden die Röhrchen für 15 min bei 4°C mit 1500 rpm zentrifugiert und der Überstand des Röhrchen vorsichtig dekantiert. Das verbliebene Pellet wurde je Röhrchen in 500 µl Pronase E, 660 µl 10% SDS und 10 ml Kernlysispuffer gelöst, sorgfältig mit einer Plastik-Pasteurpipette resuspendiert und im Wasserbad bei 37°C für 12 Stunden inkubiert. Im Folgenden wurden die Röhrchen mit je 3,5 ml 6 M NaCl aufgefüllt und 15 sec kräftig gemischt und danach bei 24°C und 4000 Umdrehungen pro Minute für 20 min zentrifugiert. Der Überstand des Zentrifugats wurde in ein neues Falcon dekantiert und mit 25 ml Isopropanol aufgefüllt und die DNA-haltige Lösung zur Ausfällung gebracht. Mithilfe einer Plastik-Pasteurpipette wurde die präzipitierte DNA in ein Nunc Cryo Tube[®] überführt und mit 500µl TE-Puffer gelöst. Zur vollständigen Homogenisierung der DNA wurde das Nunc Cryo Tube[®] über mehrere Stunden auf einem Rotator eingespannt und anschließend die DNA Konzentration mithilfe eines Biophotometers bestimmt.

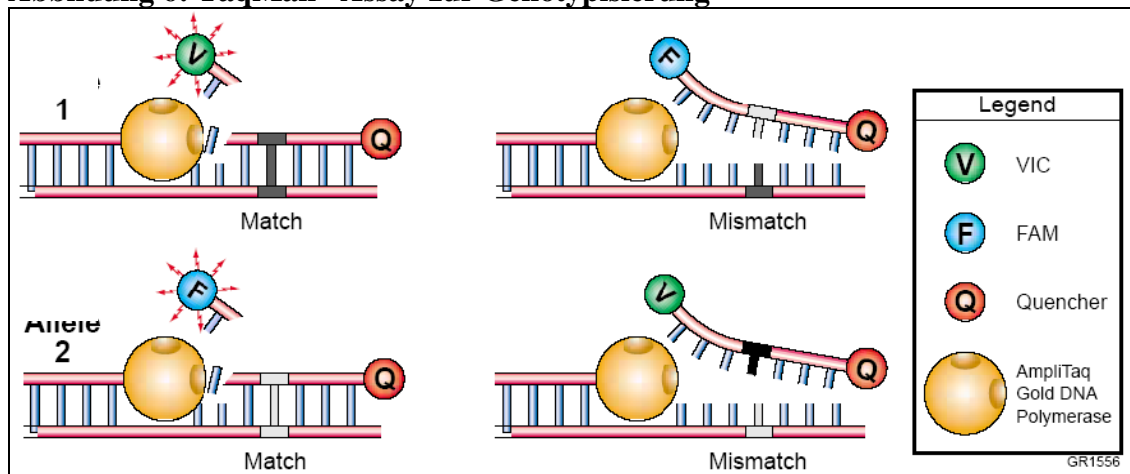
3.4 Allel- und Genotypisierung

Die Allel- und Genotypisierung wurde mithilfe der TaqMan[®]-Assays von Applied Biosystems durchgeführt. Bei dieser Methode werden zur Quantifizierung von PCR Produkten zwei fluoreszenzmarkierte Oligonukleotide, sogenannten Real-time-PCR Quantitative Hydrolyse-Sonden, verwendet, die an ihrem 5'-Ende mit einem allelspezifischen Reporter-Farbstoff fluoreszenzmarkiert sind und an ihrem 3'-Ende einen Quencher-Farbstoff tragen. Bei der intakten Sonde wird durch Fluoreszenz-Energie-Transfer (FET) die Fluoreszenz des Reporter-Farbstoffes durch die räumliche Nähe zum Quencher unterdrückt.

Startet ein Polymerasenkettenreaktions-Zyklus (=PCR-Zyklus) wird der DNA-Doppelstrang denaturiert und Primer sowie Sonden hybridisieren an ihre jeweilige komplementäre Basensequenz der DNA. Die AmpliTaq Gold[®] Polymerase beginnt vom Primer aus die DNA zu replizieren. Trifft die Polymerase auf die Sonde wird diese aufgrund der zusätzlichen 5'-3'-Exonukleaseaktivität der Polymerase hydrolysiert. Dadurch wird das FET zwischen Quencher und Reporter-Farbstoff aufgelöst, wodurch steigende Reporter-Fluoreszenz freigesetzt wird (Abb. 6). Die Intensität des Reporter-Farbstoffes nimmt direkt proportional mit jedem PCR-Zyklus zu, wodurch dieser anschließend gemessen und ausgewertet werden kann.

Der Fluoreszenzfarbstoff der Sonden ist sequenzspezifisch (Abb. 6), da die Hydrolyse der TaqMan[®] Sonden durch die Polymerase nur bei exakter spezifischer Kopplung an die DNA erfolgen kann. Dabei ist die Struktur der Sonden so gewählt, dass die Fluoreszenzfarbstoffe „VIC“ und „FAM“ sequenzspezifisch für DNA im Markerbereich codieren. Je nach vorliegendem Genotyp kann bei Homozygotie so entweder nur eine Sonde, VIC oder FAM, hybridisieren (=Match), die andere aufgrund der Basenfehlpaarung nicht (=Mismatch). Bei der heterozygoten Variante werden beide Fluoreszenz-Farbstoffe detektiert, da beide Sonden binden können. Dadurch ist je nach gemessener Fluoreszenz eine sequenzspezifische Zuordnung der Farbstoffe möglich [205;206].

Abbildung 6: TaqMan® Assay zur Genotypisierung



Links im Bild: Die mit V (=VIC; grün) bzw. F (=FAM; blau) markierten Sonden konnten sequenzspezifisch an DNA im Markerbereich koppeln (siehe 1/2: Übereinstimmung der schwarzen/weißen „Balken“ der sequenzspezifischen Sonden für V/F). Während der PCR werden die Sonden durch die AmpliTaq Gold® Polymerase hydrolysiert (=Match). Hierdurch wird das FET zwischen dem Reporter-Farbstoff (V bzw. F) und dem Quencher (=Q; rot) räumlich voneinander getrennt, wodurch anschließend der sequenzspezifische Farbstoff (V bzw. F) freigesetzt wird.

Mittig-rechts im Bild: Wenn die Sonden nicht exakt sequenzspezifisch binden können (siehe 1/2: keine Übereinstimmung der schwarzen/weißen „Balken“ der sequenzspezifischen Sonden für F/V), lösen sie sich vom DNA-Strang ab (=Mismatch) und es erfolgt keine Fluoreszenzfarbstoff-Freisetzung.

Quelle: aus [207]

Zur Herstellung des Reaktionsmixes für die PCR wurden 12,5 µl TaqMan® Genotyping Master Mix, 7,0 µl H₂O und 0,5 µl TaqMan® SNP Genotyping Assay, dessen Inhalt Primer und allelspezifische Fluoreszenzmarker umfasst, verwendet. Hierzu wurden pro Reaktionsansatz 5 µl DNA (Konzentration 4ng/µl) pipettiert. Daraus resultierte ein Reaktionsvolumen von insgesamt 25 µl pro Well einer 96-Well-Platte (Thermo-Fast® 96 PCR Detection Plate).

Um Verunreinigungen und Verdunstungsverluste zu vermeiden wurde die 96-Well-Platte mit einer MicroAmp™ Optical Adhesive Covers von Applied Biosystems abgedeckt. Für die PCR-Durchführung wurden Biometra Gradient Thermal Cycler verwendet. Zur irreversiblen Aktivierung der im Master Mix enthaltenen AmpliTaq Gold® Polymerase startet die PCR mit einer 10minütigen Inkubation bei 95°C. Anschließend folgen 61 Zyklen von jeweils zwei Phasen. Die erste Zyklusphase besteht

aus einer 15 sekündigen Denaturierung bei 92°C, in der die doppelsträngige DNA durch Auflösung von DNA-Wasserstoffbrückenbindungen aufgebrochen wird. Daran schließt sich eine 1 minütige Phase mit einer Annealing-/Extensionstemperatur von 60°C für die Polymerasereaktion [206].

Anschließend wurde mithilfe eines ABI PRISM® 7000 von Applied Biosystems die allelspezifische Fluoreszenz gemessen. Die Auswertung erfolgte durch automatische Bestimmung der Genotypen mithilfe des Softwareprogramms „ABI PRISM® 7000 sequence detection system“. Die erhaltenen Ergebnisse wurden daraufhin von zwei unabhängigen Mitarbeitern, die keinen Kenntnisstand über die Diagnose der Erkrankung hatten, überprüft und gegebenenfalls korrigiert. Stets wurden pro Ansatz einer 96-Well-Platte zwei negativ Kontrollen als Referenz mitgeführt. Bei unsicherer Zuordnung einzelner Messwerte innerhalb einer 96-Well-Platte wurden diese erneut allel- und genotypisiert. Bei erneuter nicht eindeutiger Zuordnung der F' Messwerte wurde das Sample eliminiert.

Eine detaillierte Übersicht über die bei dieser Methodik verwendeten Geräte und Materialien findet sich im Anhang unter Tabelle 18 und 19.

3.5 Auswertung

Das HWE (=Hardy-Weinberg Gleichgewicht) ist ein Begriff aus der Populationsgenetik. Hierbei wird davon ausgegangen, dass sich Allel- und Genotyphäufigkeiten in einer idealen Population im konstanten Gleichgewicht befinden. Das HWE ist Grundvoraussetzung für statistische Analysen, da eine signifikante Abweichung ($<0,05$) dieses Gleichgewichtes Hinweise auf mögliche Genotypisierungsfehler oder Stichproben-Stratifizierung geben kann. Innerhalb der Kontrollen wird keine Abweichung vom HWE erwartet, jedoch nicht zwingend bei den Fällen, denn bei Assoziation des Markerallels reichern sich dessen Allele in der Fall-Gruppe an, wodurch das HWE abweichen kann [87]. Für den Test auf Assoziation der Einzelmarker wurden sowohl eine zweifache Varianzanalyse als auch der Armitage's Trend Test berechnet. P-Werte $<0,05$ wurden als statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Allelen/Genotypen/Markern von schizophrene Erkrankten und Kontrollen gewertet. Der Odds Ratio gibt den Beitrag eines Gens am Erkrankungsrisiko an und bezeichnet ein Vielfaches der normalen Chance zu erkranken. Werte von >1 sprechen allgemein für einen erhöhten Einfluss auf das Erkrankungsrisiko, wobei deren 95%ige Konfidenzintervalle ebenfalls >1 liegen müssen, um einen Zufallsbefund zu eliminieren. Die Schätzung der Haplotyphäufigkeiten erfolgte für alle möglichen Markerkombinationen ($2^6 - 1$). Bei dem Vergleich der Haplotypfrequenzen der Markerkombinationen von Fällen und Kontrollen wurde ein korrigierter P-Wert mithilfe eines Permutationstestes ermittelt. Ausgewertet wurde die Daten mit dem Programm FAMHAP [208;209] mit Ausnahme der allelischen P-Werte, die mit HAPLOVIEW [210] berechnet wurden.

Die Haplotyp-Blockstruktur des menschlichen Genoms gibt an wie häufig DNA-Abschnitte gemeinsam vererbt werden. Hierbei wechseln sich ausgedehnte Blöcke in denen viele Rekombinationsereignisse stattfinden, sogenannte Hot-Spots, mit Haplotypblöcken, welche aufgrund von nahezu fehlender chromosomaler Rekombination nicht voneinander getrennt werden, ab. Innerhalb eines rekombinationsarmen Haplotypblocks können zwei Sequenzvarianten überzufällig häufig gemeinsam auftreten, da sie in Kopplungsungleichgewicht (Linkage disequilibrium, LD) zueinander stehen. Das LD misst dabei die Abhängigkeit zwischen Allelen zweier Loci. Von Kopplungsungleichgewicht wird gesprochen, wenn die Genotypen auf zwei Genpositionen nicht unabhängig voneinander sind, sondern wenn die Allelkombinationen in einer Population häufiger gemeinsam vorkommen, als es bei unabhängiger Kombination der Allele entsprechend ihren Allelhäufigkeiten zu erwarten wäre [211]. Für die Beschreibung des LDs werden zwei Maßzahlen, das Lewontins Maß (D') und der Kopplungsungleichgewichtskoeffizient (r^2), verwendet. D' variiert zwischen den Werten 0 und 1. Wenn $D' = 0$ werden die Allelkombinationen zweier Loci eines Haplotyps unabhängig voneinander vererbt, es besteht Kopplungsgleichgewicht und damit kein Zusammenhang zwischen den zwei Genorten. Je näher der Wert D' an 1 liegt, desto höher ist das LD. Der Korrelationskoeffizient der Haplotyphäufigkeiten entspricht r^2 . Zwei Marker sind perfekt korreliert wenn $r^2 = 1$. Auf der Suche nach blockweise gemeinsam vererbten Markern wurden die einzelnen Polymorphismen mithilfe des Programms HAPLOVIEW [210] auf Kopplungsungleichgewicht getestet und anschließend graphisch dargestellt, um gegebenenfalls haplotypspezifische SNPs zu identifizieren.

Die Nachweiskraft für den Assoziationstest wurde mithilfe der Software „statistical power calculator“ von DSS Research bestimmt. Berechnungsgrundlage dieser Kalkulation ist ein X^2 -Test mit einem Fehler 1. Art von 5% [212].

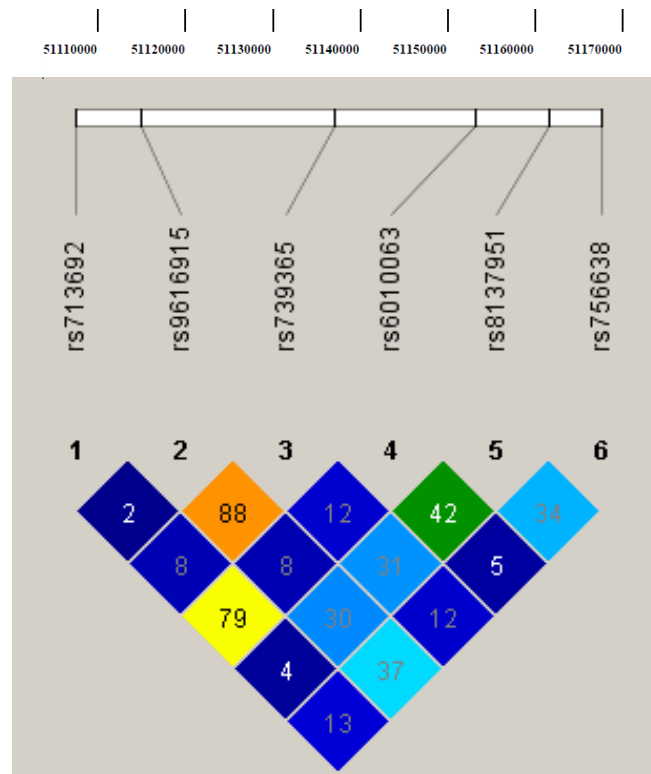
4 Ergebnisse

4.1 Linkage Disequilibrium

Bei der Analyse des Kopplungsungleichgewichtes (=LD) zwischen den einzelnen Markern lag geringer bis mäßiger paarweiser LD vor (Abb. 7). Lediglich zwischen den Markern rs9616915 und rs739365, die in einem chromosomalen Abstand von 22.736bp zueinander liegen, ließ sich verstärkte Kopplung mit einem $D'=0,88$ darstellen. In der benachbarten Umgebung von rs9616915 und rs739365 ergab sich kein erhöhtes Kopplungsungleichgewicht. Der insgesamt niedrigste Wert fand sich mit einem $D'=0,02$ zwischen den Markern rs713692 und rs9616915, die 7.845bp auseinander liegen. Auch in weiterer chromosomaler 5'-Richtung ergab sich zwischen rs739365 und rs6010063 lediglich ein $D'=0,12$. Allerdings liegen die beiden SNPs chromosomal mit 16.617bp voneinander entfernt.

Die Berechnung der LDs für mehrere Markerkombinationen beziehungsweise größere chromosomale bp-Abstände ergab keinen spezifischen LD-Block. Den höchsten Kopplungswert konnte die Markerkombination rs713692, rs9616915, rs739365 und rs6010063 erreichen, die mit einem $D'=0,79$ zusammen transmittiert werden. Die chromosomale Distanz zwischen den Markern betrug 47.198bp.

Abbildung 7: LD-Karte für die untersuchten SNPs der SHANK3-Region



In der Grafik ist die genomische Lage durch obige vertikale Linien [in bp] dargestellt. Darunter sind die relativen Positionen der SNPs schematisch durch vertikale Streifen innerhalb des weißen Balkens repräsentiert. Paarweise Werte von D' sind innerhalb der Rauten in Prozentzahlen angegeben. Die Farbschattierung repräsentiert mit zunehmender Stärke von blau nach rot D' .

Erstellt mit: [210;213]

4.2 Allel- und Genotypisierung

Um einen möglichen Zusammenhang zwischen dem SHANK3-Genlocus und schizophrenen Psychosen zu überprüfen, wurde die Allel- und Genotypverteilung an sechs die SHANK3-Region umspannenden SNPs auf statistisch signifikante Unterschiede untersucht. Hierfür wurden die Ergebnisse von 1172 nach ICD-10 diagnostizierten schizophrenen Patienten und 384 Kontrollpersonen ausgewertet. Des Weiteren war das Gesamtkollektiv (n=1172) in drei größere Subformen der differenzierten Diagnostik von Leonhard aufgeteilt: systematische Schizophrenien (n=227), unsystematische Schizophrenien (n=636) und zyклоide Psychosen (n=309).

4.2.1 Gesamtkollektiv nach ICD-10

Alle untersuchten Marker lagen bei den Kontrollen im HWE und erfüllten somit die Anforderung nach Unabhängigkeit der Allelkombinationen (Anhang Tab. 20). Die Auswertung der Allel- und Genotypverteilung zwischen nach ICD-10 klassifizierten Patienten (n=1172) und Kontrollen (n=384) ergab für den intergenisch am 3'-Ende von SHANK3 liegenden Marker rs756638 die stärkste Assoziation mit der Erkrankung (p=0,005; p=0,001 Armitage's Trend Test; Tab. 12; Anhang Tab. 21). Die Auswertung der Allelverteilung deutet auf Allel G als Risiko für Schizophrenie hin. Dieses fand sich mit insgesamt 74,4% bei den Patienten signifikant häufiger als mit 68,5% bei den Kontrollen (p=0,002; OR 1,33; KI 1,12-1,60). Der Risikogenotyp G/G zeigte sich ebenfalls vermehrt bei 55,0% der Fälle und nur bei 45,8% der gesunden Kontrollen (p=0,002; OR 1,45; KI 1,15-1,82). Die Studie erreichte mit 1172 Indexfällen und 384 Kontrollen eine Power von 88 % bei einer Signifikanzabweichung von $\alpha = 0.05$.

Tabelle 12: Allel- und Genotypverteilung - Gesamtkollektiv nach ICD-10 (n=1172) und Kontrollen (n=384)

SNP 1/2		Allelverteilung			Genotypverteilung					
		1 (%)	2 (%)	P-Wert	11 (%)	12 (%)	22 (%)	P-Wert*	P-Wert ¹	P-Wert ²
rs713692 G/A	Ca	739 (31,5)	1605 (68,5)	0,43	130 (11,1)	479 (40,9)	563 (48,0)	0,31	0,44	0,57
	Co	254 (33,1)	514 (66,9)		43 (11,2)	168 (43,8)	173 (45,1)			
rs9616915 C/T	Ca	1224 (52,3)	1118 (47,7)	0,73	329 (28,1)	566 (48,3)	276 (23,6)	0,80	0,37	0,49
	Co	387 (50,4)	381 (49,6)		96 (25,0)	195 (50,8)	93 (24,2)			
rs739365 T/C	Ca	681 (29,1)	1657 (70,9)	0,59	99 (8,5)	483 (41,3)	587 (50,2)	0,67	0,44	0,60
	Co	235 (30,6)	533 (69,4)		39 (10,2)	157 (40,9)	188 (49,0)			
rs6010063 G/A	Ca	1030 (43,9)	1314 (56,1)	0,37	218 (18,6)	594 (50,7)	360 (30,7)	0,93	0,72	0,87
	Co	343 (44,7)	425 (55,3)		76 (19,8)	191 (49,7)	117 (30,5)			
rs8137951 A/G	Ca	711 (30,3)	1633 (69,7)	0,44	104 (8,9)	503 (42,9)	565 (48,2)	0,54	0,59	0,83
	Co	255 (29,3)	543 (70,7)		33 (8,6)	159 (41,4)	192 (50,0)			
rs756638 A/G	Ca	600 (25,6)	1740 (74,4)	0,002	74 (6,3)	452 (38,6)	644 (55,0)	0,002	0,001	0,005
	Co	242 (31,5)	526 (68,5)		34 (8,9)	174 (45,3)	176 (45,8)			

Ca:Fälle; Co:Kontrollen; 1: erstes Allel; 2: zweites Allel; Signifikanz: P-Wert (HAPLOVIEW); Signifikanz: P-Wert* (FAMHAP); P-Wert¹ nach Armitage's Trend Test (FAMHAP); P-Wert² nach zweifacher Varianzanalyse (FAMHAP)

4.2.2 Subformen in der Leonhard Klassifikation

4.2.2.1 Systematische Schizophrenien

In der Gruppe der systematischen Schizophrenien (n=227) wies ebenfalls der Marker rs756638 eine Assoziation auf (p=0,02; p=0,004 Armitage's Trend Test; Tab. 13; Anhang Tab. 22). In der Allel- und Genotypverteilung zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang. Auch hier überwog das Risikoallel G mit insgesamt 76,0% bei den Fällen im Gegensatz zu 68,5% bei den Kontrollen (p=0,005; OR 1,46; KI 1,12-1,90). Für den homozygoten Genotyp G/G ergab sich ebenfalls positive Assoziation (p=0,01; OR 1,53; KI 1,10-2,13). Bei den Leonhardschen Unterformen (Anhang Tab. 23-25) zeigte der Marker rs756638 bei den Hebephrenien (n=117) den deutlichen statistischen Effekt (p=0,0004; p=0,0001 Armitage's Trend Test; Anhang Tab. 22-23). Insgesamt 66,7% der an Hebephrenie Erkrankten vereinigten den Risikogenotypen G/G auf sich (p=0,00008; OR 2,36; KI 1,53-3,65).

4.2.2.2 Unsystematische Schizophrenien

In der Gruppe der unsystematischen Schizophrenien (n=636) zeigte der Marker rs756638 ebenfalls einen positiven Assoziationsbefund (p=0,04; p=0,01 Armitage's Trend Test; Tab. 14; Anhang Tab. 26). Die Analyse der Allelverteilung wies auf ein Risikoallel G hin (p=0,01; OR 1,29; KI 1,06-1,57) und ebenso die Auswertung der Genotypen (p=0,02; OR 1,37; KI 1,06-1,76). Unter den einzelnen Leonhardschen Subtypen zeigte sich für den Marker rs756638 sowohl für die Kataphasie (n=143; p=0,06; p=0,10 Armitage's Trend Test; Anhang Tab. 26-27) als auch periodischen Katatonie keine signifikante Assoziation (n=342; Anhang Tab. 26 und Tab. 28). Hingegen fand sich bei der affektvollen Paraphrenie eine Assoziation für den Einzelmarker rs756638 (n=151; p=0,04; p=0,04 Armitage's Trend Test; Anhang Tab. 26 und Tab. 29).

Tabelle 13: Allel- und Genotypverteilung - systematischen Schizophrenien (n=227) und Kontrollen (n=384)

SNP 1/2		Allelverteilung			Genotypverteilung					
		1 (%)	2 (%)	P-Wert	11 (%)	12 (%)	22 (%)	P-Wert*	P-Wert ¹	P-Wert ²
rs713692 G/A	Ca	141 (31,1)	313 (68,9)	0,47	26 (11,5)	89 (39,2)	112 (49,3)	0,31	0,48	0,53
	Co	254 (33,1)	514 (66,9)		43 (11,2)	168 (43,8)	173 (45,1)			
rs9616915 C/T	Ca	248 (54,6)	206 (45,4)	0,32	69 (30,4)	110 (48,5)	48 (21,1)	0,38	0,15	0,32
	Co	387 (50,4)	381 (49,6)		96 (25,0)	195 (50,8)	93 (24,2)			
rs739365 T/C	Ca	128 (28,3)	324 (71,7)	0,15	18 (8,0)	92 (40,7)	116 (51,3)	0,57	0,41	0,64
	Co	235 (30,6)	533 (69,4)		39 (10,2)	157 (40,9)	188 (49,0)			
rs6010063 G/A	Ca	216 (47,6)	238 (52,4)	0,15	55 (24,2)	106 (46,7)	66 (29,1)	0,72	0,33	0,43
	Co	343 (44,7)	425 (55,3)		76 (19,8)	191 (49,7)	117 (30,5)			
rs8137951 A/G	Ca	151 (33,3)	303 (66,7)	0,40	29 (12,8)	93 (41,0)	105 (46,3)	0,37	0,15	0,24
	Co	225 (50,4)	543 (49,6)		33 (8,6)	159 (41,4)	192 (50,0)			
rs756638 A/G	Ca	109 (24,0)	345 (76,0)	0,005	10 (4,4)	89 (39,2)	128 (56,4)	0,01	0,004	0,02
	Co	242 (31,5)	526 (68,5)		34 (8,9)	174 (45,3)	176 (45,8)			

Ca:Fälle; Co:Kontrollen; 1: erstes Allel; 2: zweites Allel; Signifikanz: P-Wert (HAPLOVIEW); Signifikanz: P-Wert* (FAMHAP); P-Wert¹ nach Armitage's Trend Test (FAMHAP); P-Wert² nach zweifacher Varianzanalyse (FAMHAP)

Tabelle 14: Allel- und Genotypverteilung - unsystematischen Schizophrenien (n=636) und Kontrollen (n=384)

SNP 1/2		Allelverteilung			Genotypverteilung					
		1 (%)	2 (%)	P-Wert	11 (%)	12 (%)	22 (%)	P-Wert*	P-Wert ¹	P-Wert ²
rs713692 G/A	Ca	406 (31,9)	866 (68,1)	0,59	68 (10,7)	270 (42,5)	298 (46,9)	0,58	0,59	0,85
	Co	254 (33,1)	514 (66,9)		43 (11,2)	168 (43,8)	173 (45,1)			
rs9616915 C/T	Ca	665 (52,4)	605 (47,6)	0,73	175 (27,6)	315 (49,6)	145 (22,8)	0,61	0,39	0,65
	Co	387 (50,4)	381 (49,6)		96 (25,0)	195 (50,8)	93 (24,2)			
rs739365 T/C	Ca	392 (30,9)	878 (69,1)	0,70	56 (8,8)	280 (44,1)	299 (47,1)	0,56	0,90	0,55
	Co	235 (30,6)	533 (69,4)		39 (10,2)	157 (40,9)	188 (49,0)			
rs6010063 G/A	Ca	578 (45,4)	694 (54,6)	0,39	130 (20,4)	318 (50,0)	188 (29,6)	0,76	0,73	0,94
	Co	343 (44,7)	425 (55,3)		76 (19,8)	191 (49,7)	117 (30,5)			
rs8137951 A/G	Ca	383 (30,1)	889 (69,9)	0,90	52 (8,2)	279 (43,9)	305 (48,0)	0,53	0,69	0,74
	Co	225 (29,3)	543 (70,7)		33 (8,6)	159 (41,4)	192 (50,0)			
rs756638 A/G	Ca	334 (26,3)	934 (73,7)	0,01	40 (6,3)	254 (40,1)	340 (53,6)	0,02	0,01	0,04
	Co	242 (31,5)	526 (68,5)		34 (8,9)	174 (45,3)	176 (45,8)			

Ca:Fälle; Co:Kontrollen; 1: erstes Allel; 2: zweites Allel; Signifikanz: P-Wert (HAPLOVIEW); Signifikanz: P-Wert* (FAMHAP); P-Wert¹ nach Armitage's Trend Test (FAMHAP); P-Wert² nach zweifacher Varianzanalyse (FAMHAP)

4.2.2.3 Zyklische Psychosen

In der Gruppe der zyklischen Psychosen (n=309) zeigte im Gegensatz zum Gesamtkollektiv und den zwei großen Formkreisen der Schizophrenien nach Karl Leonhard neben Marker rs756638 auch SNP rs6010063 eine positive Assoziation (p=0,005; p=0,01 Armitage's Trend Test; Tab. 15; Anhang Tab. 30). Eine Odds Ratio Erhöhung wies die Allelvariante A auf (OR 1,31; KI 1,05-1,62), wobei 61,8% der Fälle und 55,3% der Kontrollen die Allelvariante A auf sich vereinigten. Ferner zeigte der Marker rs756638 statistische Signifikanz (p=0,01; p=0,01 Armitage's Trend Test) mit erhöhten OR-Werten für das Allel G (OR 1.35; KI 1,07-1,71). Bei der Einzelmarkeranalyse der einzelnen Unterformen der zyklischen Psychosen (Anhang Tab. 31-33) ließ sich nur bei der Angst-Glück-Psychose (n=120) eine positive Assoziation für den SNP rs6010063 bestätigen (p=0,01; p=0,005 Armitage's Trend Test; Anhang Tab. 30 und Tab. 33).

Tabelle 15: Allel- und Genotypverteilung - zykliden Psychosen (n=309) und Kontrollen (n=384)

SNP 1/2		Allelverteilung			Genotypverteilung						P-Wert ¹	P-Wert ²
		1 (%)	2 (%)	P-Wert	11 (%)	P-Wert*	12 (%)	P-Wert*	22 (%)	P-Wert*		
rs713692 G/A	Ca	192 (31,1)	426 (68,9)	0,43	36 (11,7)	0,85	120 (38,8)	0,19	153 (49,5)	0,24	0,44	0,42
	Co	254 (33,1)	514 (66,9)		43 (11,2)		168 (43,8)		173 (45,1)			
rs9616915 C/T	Ca	311 (50,3)	307 (49,7)	0,02	85 (27,5)	0,46	141 (45,6)	0,18	83 (26,9)	0,43	0,98	0,40
	Co	387 (50,4)	381 (49,6)		96 (25,0)		195 (50,8)		93 (24,2)			
rs739365 T/C	Ca	161 (26,1)	455 (73,9)	0,79	25 (8,1)	0,36	111 (36,0)	0,19	172 (55,8)	0,07	0,08	0,19
	Co	235 (30,6)	533 (69,4)		39 (10,2)		157 (40,9)		188 (49,0)			
rs6010063 G/A	Ca	236 (38,2)	382 (61,8)	0,98	33 (10,7)	0,001	170 (55,0)	0,17	106 (34,4)	0,28	0,01	0,005
	Co	343 (44,7)	425 (55,3)		76 (19,8)		191 (49,7)		117 (30,5)			
rs8137951 A/G	Ca	177 (28,6)	441 (71,4)	0,07	23 (7,4)	0,58	131 (42,4)	0,79	155 (50,2)	0,97	0,79	0,85
	Co	225 (29,3)	543 (70,7)		33 (8,6)		159 (41,4)		192 (50,0)			
rs756638 A/G	Ca	157 (25,4)	461 (74,6)	0,01	24 (7,8)	0,61	109 (35,3)	0,008	176 (57,0)	0,004	0,01	0,01
	Co	242 (31,5)	526 (68,5)		34 (8,9)		174 (45,3)		176 (45,8)			

Ca:Fälle; Co:Kontrollen; 1: erstes Allel; 2: zweites Allel; Signifikanz: P-Wert (HAPLOVIEW); Signifikanz: P-Wert* (FAMHAP); P-Wert¹ nach Armitage's Trend Test (FAMHAP); P-Wert² nach zweifacher Varianzanalyse (FAMHAP)

4.3 Haplotypanalyse

Untersucht wurden für das Gesamtkollektiv nach ICD-10 als auch für die Leonhardschen Diagnosen alle 6-Lokus-Haplotypen. Dabei zeigte die Markerkombination rs6010063 und rs756638, die auch in der Einzelmarkeranalyse bei zykliden Psychosen (n=309) signifikante Assoziationen aufweisen konnten (Tab. 15), einen positiven Befund (p=0,002). Hierbei ergab sich für den Haplotypen A-G bei den zykliden Psychosen ein leicht erhöhtes Risiko mit einem Odds Ratio von 1,56 (KI 1,25-1,94). Dieser trat mit einer Frequenz von 43,6% bei den Fällen und 33,1% bei den Kontrollen auf (Tab. 16).

Tabelle 16: Odds Ratio und Frequenzhäufigkeit der Marker rs6010063 und rs756638 bei zykliden Psychosen

Haplotypen		Frequenzhäufigkeit der Haplotypen (%)		Odds Ratio (KI)
rs6010063	rs756638	Kontrollen	zykloide Psychosen	
G	A	9,3	7,2	0,76 (0,51-1,12)
G	G	35,4	31,0	0,82 (0,5-1,03)
A	A	22,2	18,2	0,78 (0,6-1,02)
A	G	33,1	43,6	1,56 (1,25-1,94)

KI: Konfidenzintervall

5 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde evaluiert, ob SHANK3 einen genetischen Risikofaktor für schizophrene Psychosen darstellt. SHANK3 ist auf dem Chromosomenabschnitt 22q13 lokalisiert, der, durch eine Reihe von unabhängigen genetischen Studien, wiederholt als positionelle Kandidatenregion für Schizophrenie beschrieben wurde [102-105;111-113]. Aufgrund der chromosomalen Lage ist SHANK3 daher ein vielversprechender Locus für schizophrene Psychosen.

Die Ergebnisse der Einzelmarkeranalyse zeigten einen Hauptbefund für den Marker rs756638 ($p=0,005$) im Gesamtkollektiv nach ICD-10 sowie in den einzelnen Gruppen nach Leonhard: systematische Schizophrenien ($p=0,02$), unsystematische Schizophrenien ($p=0,04$) und zyклоide Psychosen ($p=0,01$). Zu erwähnen bleibt hierbei, dass die p -Werte der nominell positiven Assoziationsbefunde nach Bonferroni-Korrektur in den einzelnen Gruppen nach Leonhard eher grenzwertig liegen, wodurch ein Zufallsbefund nicht restlos ausgeschlossen werden kann. Nicht jedoch für den insgesamt signifikantesten Wert dieser Studie, den der Marker rs756638 in der Untergruppe der Hebephrenien erreichte ($p=0,0004$). Das Krankheitsbild der *Hebephrenie* ist oft durch einen frühen Beginn und einen chronisch progressiven Krankheitsverlauf zu affektiven, abgeflachten Residualstadien charakterisiert. Ob und inwieweit der assoziierte Marker im Speziellen funktionelle Relevanz auf den klinischen Phänotypen der Hebephrenie ausübt bleibt zu analysieren. Der assoziierte Marker rs756638 ist mit mehr als 500kb distaler lokalisiert als bisherig beschriebene assoziierte genetische Varianten auf der positionellen Kandidatenregion 22q13 für Schizophrenie. Aufgrund der intergenischen Lage von rs756638 nahe am 3'-UTR von SHANK3 besitzt der Marker keine direkte codierende Funktion für Shank3. Die assoziierte Variante liegt jedoch innerhalb einer vorgeschlagenen Transkriptionsfaktor Bindungsstelle (GATA binding protein 2; [214]). Dies wiederum könnte auf eine veränderte Expression von SHANK3 bei schizophrenen Patienten hindeuten. Vorausgegangene Studien belegen, dass das Expressionsmuster von SHANK3 einer komplexen transkriptionellen Regulation unterliegt: verschiedene Promotoren, mRNA Spleißing und epigenetische Mechanismen wie DNA-Methylierung und Histon-

Acetylierung, die die Expression von SHANK3 in einer isoform- und gewebespezifischen Art und Weise regulieren [215]. Die komplexe Regulation der SHANK3-3'-UTR unterstützt die Relevanz der assoziierten Region und liefert einen weiteren Anhaltspunkt für die Hypothese, dass das Risiko für Schizophrenie durch genetische Varianten, die die Genexpression verändern, beeinflusst wird [216].

Neben der positionellen Kandidatenregion von SHANK3 und möglichen regulatorischen Funktionen des Markers rs756638 legen auch funktionelle Theorien eine Beteiligung der SHANK3-Genregion in der Ätiologie schizophrener Psychosen nahe. Im Hinblick auf die Glutamat Hypothese, als eine der pathophysiologischen Überlegungen in der Ätiologie schizophrener Psychosen, kommt Shank3 Bedeutung zu, da es als Gerüstprotein der postsynaptischen Dichte (=PSD) die Fähigkeit besitzt, ionotrope Glutamatrezeptoren, wie NMDA-Rezeptoren und AMPA-Rezeptoren, sowie metabotrope Glutamatrezeptoren (mGluRs) strukturell und funktionell miteinander zu verbinden [159;163-165;171;173-176]. Interagierende Proteine der PSD nehmen durch ihre zentrale Rolle im Netzwerk exzitatorischer Synapsen auf Neurotransmittersysteme, wie dem glutamatergen System, wichtigen Einfluss. Verschiedene Forschungsrichtungen weisen darauf hin, dass Veränderungen von PSD-Genen in der Ätiologie von neuropsychiatrischen Erkrankungen, wie Schizophrenie, involviert sind. Der Fund eines vermehrten Auftretens von PSD-Genen, die in dem N-methyl-D-aspartate Rezeptor (=NMDAR) Signalweg involviert sind, in De-novo CNVs steht mit der Theorie einer veränderten Signaltransduktionskaskade der PSD bei Schizophrenie im Einklang [217]. Ferner fanden sich innerhalb der PSD Interaktionspartner von SHANK3 wie Neuroligin-2, Homer oder DLG selbst mit Schizophrenie assoziiert [217-220] und auch diese Studie kann eine positive Assoziation eines PSD-Genes bestätigen. Eine fehlregulierte postsynaptische Signaltransduktion ist daher ein vielversprechender Forschungsansatz in der Ätiologie für Schizophrenie. Die Hypothese einer Fehlregulation wird durch genetische Studien und Tiermodelle bekräftigt [201;217-223]. Tatsächlich könnten PSD-Proteine zukünftig auch einen wichtigen molekularen Ansatzpunkt für pharmakologische Strategien in der Prävention und Therapie von Schizophrenie darstellen.

Mithilfe seiner multiplen Interaktionsdomänen übernimmt Shank3 unter anderem Einfluss auf die Induktion, Reifung, Aussprossung, Formation und Morphologie von dendritischen Dornfortsätzen im zentralen Nervensystem [202;224]. Anhand verschiedener Tiermodelle konnte gezeigt werden, dass molekulare Alterationen von SHANK3 in-vivo zu funktionellen Defiziten in der synaptischen Integrität führen [193;194;200;202;225-227]. Hier kann ein Zusammenhang zu strukturellen Veränderungen verschiedener Gehirnregionen schizophrener Patienten und zur Hirnentwicklungshypothese der Schizophrenie bestehen. Übereinstimmend hiermit konnte gezeigt werden, dass genetische Mutationen von SHANK3 bekannte Risikofaktoren für ASD sind [146;195;196] und einen kausalen Faktor für das seltene 22q13.3 Deletionssyndrom darstellen [160;187;188;190;192]. Weitere Unterstützung für eine Beteiligung von SHANK3 in der Ätiologie von Schizophrenie liefert der Fund von zwei „Missense“-Mutationen von SHANK3 bei schizophrenen Patienten [200].

In der vorliegenden Studie ergab sich ein zusätzlicher positiver Assoziationsbefund für den im Intron 20-21 liegenden Polymorphismus rs6010063 innerhalb der Leonhardschen Diagnose der zykliden Psychosen ($p=0,005$). Aufgrund der im Vergleich zum Gesamtkollektiv ($n=1172$) mäßig hohen Fallzahl ($n=309$) ist ein Zufallsbefund durch multiples Testen nicht restlos auszuschließen. Wie Marker rs756638 besitzt rs6010063 keine direkte codierende Funktion. Ob und inwieweit der Polymorphismus mit einer krankheitsauslösenden genetischen Variante in Kopplung steht und dadurch funktionelle Auswirkungen auf die Proteinfunktion sowie -expression von Shank3 besitzt bleibt zukünftig durch Folgestudien zu erforschen. Die vorliegende Studie ergab in der LD-Analyse nur eine Region leicht erhöhter Kopplung zwischen den Markern rs9616915 und rs739365 ($D'=0,88$). Übereinstimmend zu den positiven Befunden der Einzelmarkeranalyse konnte in dieser Untersuchung ein 2-Lokus Haplotyp rs6010063A-rs756638G bei den zykliden Psychosen detektiert werden ($p=0,002$).

Das Konzept der zykliden Psychosen konnte bereits mehrfach bestätigt und validiert werden [22-26], jedoch wurde die Diagnose *zykloide Psychose* bis heute nicht innerhalb der ICD-10 als nosologisch eigenständige Entität aufgelistet. Ein Vorteil dieser Studie ist die Verwendung eines polydiagnostischen Studiendesigns, da die Betrachtung der klinisch einheitlich gefassten Gruppen von Diagnosen nach Leonhard einen zusätzlichen Assoziationsbefund für den Marker rs6010063 liefern konnte, der durch eine rein singuläre Verwendung der klinisch heterogenen Gesamtgruppe der ICD-10 unentdeckt geblieben wäre. Für zukünftige Folgestudien empfiehlt sich daher, entsprechend der vorliegenden Untersuchung, ein polydiagnostischer Studienaufbau.

Zusammenfassend, können die vorliegenden Ergebnisse dieser Studie eine Assoziation von SHANK3 mit schizophrenen Psychosen innerhalb einer kaukasischen Population bestätigen und weitere Unterstützung für die Hypothese liefern, dass eine gestörte Signaltransduktion in der PSD eine Rolle in der Ätiologie schizophrener Psychosen spielt.

6 Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Studie sollte die Frage beantwortet werden, ob SHANK3 möglicherweise ein Vulnerabilitätsgen für schizophrene Psychosen darstellt. Das auf der Hirnentwicklungs- und Glutamathypothese basierende Kandidatengen SHANK3 liegt auf dem positionellen Kandidatenloкус 22q13 für Schizophrenie. SHANK3 stellt ein wichtiges Gerüstprotein innerhalb der postsynaptischen Dichte von exzitatorischen Synapsen des zentralen Nervensystems dar. In den letzten Jahren konnte wiederholt eine Verbindung zwischen dem Chromosomenabschnitt 22q13.33 und Schizophrenie hergestellt werden [102;105;111;125;138;228]. Ferner konnten Vorbefunde bestätigen, dass SHANK3 in der Ätiopathogenese von Erkrankungen wie dem 22q13.3 Deletionssyndrom [147;160;188;190-192] und ASD [146;195;196] involviert ist. Erstmals konnten zwei De-novo-Mutationen (R1117X und R356W) von SHANK3 bei Schizophrenie identifiziert werden [200]. Ferner stellen Gene der PSD vielversprechende Kandidaten für Schizophrenie dar [218-220] und die Fehlregulierung in der postsynaptischen Signaltransduktionskaskade scheint eine wichtige Rolle in der Ätiologie zu spielen [201;217;221-223].

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, einen möglichen Beitrag von SHANK3 am Entstehungsprozess schizophrener Psychosen aufzuklären. Hierzu wurden Assoziations- und Haplotypuntersuchungen an sechs die SHANK3-Region umspannenden SNPs rs713692, rs9616915, rs739365, rs6010063, rs8137951 und rs756638 durchgeführt. Insgesamt wurden 1172 Indexfälle und 384 Kontrollen auf eine signifikante Assoziation der Marker allel- und genotypisiert. Ferner wurde das Gesamtkollektiv nach dem differenzierten prognoseorientierten Klassifikationsschema von Leonhard eingeteilt und separat ausgewertet. Überstimmend mit dem Mutationsbefund von SHANK3 bei Schizophrenie [200] kann diese Studie eine positive Assoziation von zwei der sechs ausgewählten Polymorphismus bestätigen. Der nicht codierende Marker 756638, mit seiner intergenischen Lage am 3'-Ende von SHANK3, erwies sich positiv im Gesamtkollektiv ($p=0,005$; $n=1172$) wie auch in allen Gruppen nach Leonhard (systematische Schizophrenien, unsystematische Schizophrenien, zyloide Psychosen) assoziiert. Der signifikanteste Wert dieser Studie ergab sich für die Untergruppe der

Hebephrenien ($p=0,0004$; $n=117$). Ein weiterer Marker rs6010063, der im Bereich des Introns 20-21 liegt, zeigte bei den zykliden Psychosen im Gegensatz zum Gesamtkollektiv positive Befunde ($p=0,005$; $n=309$). Konkordant zu den Ergebnissen der Einzelmarkeranalyse ergab sich bei den zykliden Psychosen ein Risikohaplotyp rs6010063A-rs756638G ($p=0,002$). In der LD-Analyse ergab sich lediglich eine Region verstärkter Kopplung zwischen den Markern rs9616915 und rs739365 ($D'=0,88$).

Die nominell positiven Assoziationsbefunde der vorliegenden Arbeit liefern weitere Bestätigung, dass der PSD-Komplex in der Ätiologie von Schizophrenie eine wichtige Rolle zu spielen scheint und bilden die Grundlage für weitere intensive Forschungen, insbesondere am Suszeptibilitätslokus SHANK3 bei schizophrenen Psychosen. Aufgrund des komplexen molekulargenetischen Zusammenhangs zwischen den untersuchten Polymorphismen und der Erkrankung sollte auch bei zukünftigen Forschungsarbeiten eine differenzierte Betrachtung der verschiedenen schizophrenen Zustandsbilder angestrebt werden, wie dies das Klassifikationsschema nach Leonhard ermöglicht. Darüber hinaus ist es notwendig die assoziierten Varianten bezüglich ihrer möglichen Auswirkung auf die Genexpression sowie Proteinfunktion und der damit verbundenen physiologischen Parameter hin zu untersuchen, um die Bedeutung von Shank3 in der Pathophysiologie der Schizophrenie weiter aufzuklären.

7 Literaturverzeichnis

1. Griesinger, W.: *Die Pathologie und Therapie der psychischen Krankheiten*. 1964, Amsterdam: Bonset.
2. Kahlbaum, K.L.: *Die Gruppierung der psychischen Krankheiten und die Eintheilung der Seelenstörungen*. 1863, Danzig: Kafemann.
3. Kahlbaum, K.L.: *Die Katatonie oder das Spannungsirresein. Eine klinische Form psychischer Krankheit*. 1874, Berlin: A. Hirschwald.
4. Tölle, R.; Windgassen, K.: *Psychiatrie einschließlich Psychotherapie*. 2009: (15. Auflage) Springer Medizin Verlag Heidelberg.
5. Kraepelin, E.: *Psychiatrie ein Lehrbuch für Studierende und Aerzte*. 1896: Leipzig, Barth; 5. vollständig umgearbeitete Auflage.
6. Franzek, E.; Ungvari, G.S.: *Recent Advances in Leonhardian Nosology, Band 1*. 1997, Würzburg: International Wernicke-Kleist-Leonhard Society.
7. Bleuler, E.: *Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien*. 1911: Nachdr. d. Ausg. Leipzig, Wien 1911; Tübingen, Ed. discord, 1988.
8. Lenz, G.; Küfferle, B.: *Klinische Psychiatrie*. 2008: Facultas.wuv Universitätsverlag; 3. Auflage.
9. Wernicke, C.: *Grundriss der Psychiatrie in klinischen Vorlesungen*. 1900, Leipzig: Thieme.
10. Beckmann, H.: *Gleitwort in: Leonhard K - Aufteilung der endogenen Psychosen und ihre differenzierte Ätiologie*. 1995: Thieme Stuttgart; 7. Auflage.
11. Kleist, K.: *Die Gliederung der neuropsychischen Erkrankungen*. Monatschrift für Psychiatrie und Neurologie, 1953. 125: p. 526-554.
12. Dilling, H.; Mombour, W.; Schmidt, M.H.: *Internationale Klassifikation psychischer Störungen. ICD-10 Kapitel V (F). Klinisch-diagnostische Leitlinien*. 2010: Verlag Hans Huber; 7. vollständig überarbeitete Auflage.
13. Schneider, K.: *Klinische Psychopathologie*. 2007: (15. Auflage) Georg Thieme Verlag
14. Berger, M.: *Psychische Erkrankungen. Klinik und Therapie*. 2009: Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH; 3. Auflage. p. 438.
15. Lieb, K.; Frauenknecht, S.; Brunnhuber, S.: *Intensivkurs Psychiatrie und Psychotherapie*. 2008: Urban & Fischer Verlag; 6. Auflage.

16. Leonhard, K.: *Aufteilung der endogenen Psychosen und ihre differenzierte Nosologie*. 1957: Berlin; Akademie Verlag; 1. Auflage.
17. Leonhard, K.: *Aufteilung der endogenen Psychosen und ihre differenzierte Ätiologie*. 2003: Thieme Stuttgart; 8. Auflage.
18. Hohl-Radke, F.: *Die expansive Paraphrenie. Überlegungen zur Klassifikation der endogenen Psychosen von Karl Leonhard unter Berücksichtigung eines Fallbeispiels*. Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie, 2007. 8(3): p. 27-34.
19. Franzek, E.; Beckmann, H.: *Psychosen des schizophrenen Spektrums bei Zwillingen*. 1998: Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
20. Beckmann, A.; Franzek, E.: *Zykloide Psychosen im Sinne von K. Leonhard*. In: H. Helmchen u. Mitarb. (Hrsg.): *Psychiatrie der Gegenwart. Band 5: Schizophrene und affektive Störungen*. 2000: Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York.
21. Stöber, G.: *Die katatonen Schizophrenien - Untersuchungen zur nosologischen Heterogenität*. 1997: Würzburg, Habilitationsschrift.
22. Franzek, E.; Beckmann, H.: *Syndrom- und Symptomentwicklung schizophrener Langzeitverläufe*. Nervenarzt, 1991. 62: p. 549-556.
23. Franzek, E.; Beckmann, H.: *Genetic heterogeneity of schizophrenia. Results of a systematic twin study*. Nervenarzt, 1996. 67(7): p. 583-594.
24. Franzek, E.; Beckmann, H.: *Different genetic background of schizophrenia spectrum psychoses: a twin study*. The American journal of psychiatry, 1998. 155(1): p. 76-83.
25. Peralta, V.; Cuesta, M.J.: *Cycloid psychosis: a clinical and nosological study*. Psychological medicine, 2003. 33(3): p. 443-453.
26. Pfuhlmann, B.; Jabs, B.; Althaus, G.; Schmidtke, A.; Bartsch, A.; Stöber, G.; Beckmann, H.; Franzek, E.: *Cycloid psychoses are not part of a bipolar affective spectrum: results of a controlled family study*. Journal of affective disorders, 2004. 83(1): p. 11-19.
27. Jabs, B.E.; Pfuhlmann, B.; Bartsch, A.J.; Cetkovich-Bakmas, M.G.; Stöber, G.: *Cycloid psychoses -- from clinical concepts to biological foundations*. Journal of Neuronal Transmission, 2002. 109(5-6): p. 907-919.
28. Jabs, B.; Althaus, G.; Bartsch, A.; Schmidtke, A.; Stöber, G.; Beckmann, H.; Pfuhlmann, B.: *Sind zyklische Psychosen atypische manisch-depressive Erkrankungen?* Nervenarzt, 2006. 77: p. 1096-1104.

29. Fish, F.: *Leonhard's classification of schizophrenia*. J Ment Science, 1958. 104: p. 943-971.
30. Astrup, C.; Fish, F.: *The response of different Leonhard subgroups of schizophrenia of psychotropic drugs*. Psychiatry and Clinical Neurosciences, 1964. 18: p. 133-140.
31. Astrup, C.: *The Chronic Schizophrenias*. 1979: Oslo; Universitetsforlaget.
32. Ban, T.A.: *Clinical pharmacology and Leonhard's classification of endogenous psychoses*. Psychopathology, 1990. 23(4-6): p. 331-338.
33. Beckmann, H.; Fritze, J.; Franzek, E.: *The influence of neuroleptics on specific syndromes and symptoms in schizophrenics with unfavourable long-term course. A 5-year follow-up study of 50 chronic schizophrenics*. Neuropsychobiology, 1992. 26(1-2): p. 50-58.
34. Beckmann, H.; Senitz, D.: *Developmental malformations in cerebral structures in "endogenous psychoses"*. J Neural Transm, 2002. 109(3): p. 421-431.
35. Stöber, G.; Ben-Shachar, D.; Cardon, M.; Falkai, P.; Fonteh, A.N.; Gawlik, M.; Glenthøj, B.Y.; Grunblatt, E.; Jablensky, A.; Kim, Y.K.; Kornhuber, J.; McNeil, T.F.; Müller, 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(2): p. 127-155.
36. Stöber, G.; Franzek, E.; Beckmann, H.: *Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen - ihr Stellenwert in der Entstehung schizophrener Psychosen*. Fortschritte der Neurologischen Psychiatrie, 1993. 61(10): p. 329-337.
37. Stöber, G.; Kocher, I.; Franzek, E.; Beckmann, H.: *First-trimester maternal gestational infection and cycloid psychosis*. Acta psychiatrica Scandinavica, 1997. 96(5): p. 319-324.
38. Brown, A.S.; Schaefer, C.A.; Wyatt, R.J.; Goetz, R.; Begg, M.D.; Gorman, J.M.; Susser, E.S.: *Maternal exposure to respiratory infections and adult schizophrenia spectrum disorders: a prospective birth cohort study*. Schizophrenia bulletin, 2000. 26(2): p. 287-295.
39. Zornberg, G.L.; Buka, S.L.; Tsuang, M.T.: *The problem of obstetrical complications and schizophrenia*. Schizophrenia bulletin, 2000. 26(2): p. 249-256.
40. Clarke, M.C.; Harley, M.; Cannon, M.: *The role of obstetric events in schizophrenia*. Schizophrenia bulletin, 2006. 32(1): p. 3-8.

41. Ballon, J.S.; Dean, K.A.; Cadenhead, K.S.: *Obstetrical complications in people at risk for developing schizophrenia*. Schizophrenia Research, 2008. 98(1-3): p. 307-311.
42. Clarke, M.C.; Tanskanen, A.; Huttunen, M.; Whittaker, J.C.; Cannon, M.: *Evidence for an interaction between familial liability and prenatal exposure to infection in the causation of schizophrenia*. The American journal of psychiatry, 2009. 166(9): p. 1025-1030.
43. Stöber, G.; Franzek, E.; Beckmann, H.: *The role of maternal infectious diseases during pregnancy in the etiology of schizophrenia in the offspring*. European Psychiatry, 1992. 7: p. 147-152.
44. Franzek, E.; Beckmann, H.: *Schizophrenie und jahreszeitliche Geburtenverteilung - Konträre Ergebnisse in Abhängigkeit von der genetischen Belastung*. Fortschr Neurol Psychiatr 1993. 61(1): p. 22-26.
45. Torrey, E.F.; Miller, J.; Rawlings, R.; Yolken, R.H.: *Seasonality of births in schizophrenia and bipolar disorder: a review of the literature*. Schizophrenia research, 1997. 28(1): p. 1-38.
46. Davies, G.; Welham, J.; Chant, D.; Torrey, E.F.; McGrath, J.: *A systematic review and meta-analysis of Northern Hemisphere season of birth studies in schizophrenia*. Schizophrenia bulletin, 2003. 29(3): p. 587-593.
47. Gejman, P.V.; Sanders, A.R.; Duan, J.: *The role of genetics in the etiology of schizophrenia*. Psychiatric Clinics of North America, 2010. 33(1): p. 35-66.
48. Kety, S.S.; Wender, P.H.; Jacobsen, B.; Ingraham, L.J.; Jansson, L.; Faber, B.; Kinney, D.K.: *Mental illness in the biological and adoptive relatives of schizophrenic adoptees. Replication of the Copenhagen Study in the rest of Denmark*. Arch Gen Psychiatry, 1994. 51(6): p. 442-455.
49. Kendler, K.S.; Gruenberg, A.M.; Kinney, D.K.: *Independent diagnoses of adoptees and relatives as defined by DSM-III in the provincial and national samples of the Danish Adoption Study of Schizophrenia*. Arch Gen Psychiatry, 1994. 51(6): p. 456-468.
50. Gottesman, I.: *Schizophrenia Genesis: The Origins of Madness*. 1991: New York: W.H. Freeman.
51. Cannon, T.D.; Kaprio, J.; Lonnqvist, J.; Huttunen, M.; Koskenvuo, M.: *The genetic epidemiology of schizophrenia in a Finnish twin cohort. A population-based modeling study*. Archives of general psychiatry, 1998. 55(1): p. 67-74.

52. Cardno, A.G.; Marshall, E.J.; Coid, B.; Macdonald, A.M.; Ribchester, T.R.; Davies, N.J.; Venturi, P.; Jones, L.A.; Lewis, S.W.; Sham, P.C.; Gottesman, I.; Farmer, A.E.; McGuffin, P.; Reveley, A.M.; Murray, R.M.: *Heritability estimates for psychotic disorders: the Maudsley twin psychosis series*. Archives of general psychiatry, 1999. 56(2): p. 162-168.
53. Sullivan, P.F.; Kendler, K.S.; Neale, M.C.: *Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies*. Archives of general psychiatry, 2003. 60(12): p. 1187-1192.
54. Seidel, K.; Neumärker, K.-J.; Schulze, H.A.F.: *Zur Klassifikation endogener Psychosen*. 1986: Leipzig; S. Hirzel Verlag.
55. Beckmann, H.; Franzek, E.; Stober, G.: *Genetic heterogeneity in catatonic schizophrenia: a family study*. American journal of medical genetics, 1996. 67(3): p. 289-300.
56. Stöber, G.; Franzek, E.; Lesch, K.P.; Beckmann, H.: *Periodic catatonia: a schizophrenic subtype with major gene effect and anticipation*. European archives of psychiatry and clinical neuroscience, 1995. 245(3): p. 135-141.
57. Gallinat, J.; Gudlowski, Y.: *Die Glutamathypothese der Schizophrenie*. Nervenheilkunde, 2008. 27(4): p. 317-325.
58. Javitt, D.C.; Zukin, S.R.: *Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia*. The American Journal of Psychiatry, 1991. 148(10): p. 1301-1308.
59. Krystal, J.H.; Karper, L.P.; Seibyl, J.P.; Freeman, G.K.; Delaney, R.; Bremner, J.D.; Heninger, G.R.; Bowers, M.B., Jr.; Charney, D.S.: *Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans. Psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses*. Archives of general psychiatry, 1994. 51(3): p. 199-214.
60. Newcomer, J.W.; Farber, N.B.; Jevtovic-Todorovic, V.; Selke, G.; Melson, A.K.; Hershey, T.; Craft, S.; Olney, J.W.: *Ketamine-induced NMDA receptor hypofunction as a model of memory impairment and psychosis*. Neuropsychopharmacology, 1999. 20(2): p. 106-118.
61. Kantrowitz, J.T.; Javitt, D.C.: *N-methyl-d-aspartate (NMDA) receptor dysfunction or dysregulation: the final common pathway on the road to schizophrenia?* Brain Res Bull, 2010. 83(3-4): p. 108-121.
62. Akbarian, S.; Sucher, N.J.; Bradley, D.; Tafazzoli, A.; Trinh, D.; Hetrick, W.P.; Potkin, S.G.; Sandman, C.A.; Bunney, W.E., Jr.; Jones, E.G.: *Selective alterations in gene expression for NMDA receptor subunits in prefrontal cortex of schizophrenics*. The Journal of Neuroscience, 1996. 16(1): p. 19-30.

63. Gao, X.M.; Sakai, K.; Roberts, R.C.; Conley, R.R.; Dean, B.; Tamminga, C.A.: *Ionotropic glutamate receptors and expression of N-methyl-D-aspartate receptor subunits in subregions of human hippocampus: effects of schizophrenia*. The American journal of psychiatry, 2000. 157(7): p. 1141-1149.
64. Ibrahim, H.M.; Hogg, A.J., Jr.; Healy, D.J.; Haroutunian, V.; Davis, K.L.; Meador-Woodruff, J.H.: *Ionotropic glutamate receptor binding and subunit mRNA expression in thalamic nuclei in schizophrenia*. The American journal of psychiatry, 2000. 157(11): p. 1811-1823.
65. Olney, J.W.; Farber, N.B.: *Glutamate receptor dysfunction and schizophrenia*. Archives of general psychiatry, 1995. 52(12): p. 998-1007.
66. Nelson, M.D.; Saykin, A.J.; Flashman, L.A.; Riordan, H.J.: *Hippocampal volume reduction in schizophrenia as assessed by magnetic resonance imaging: a meta-analytic study*. Archives of general psychiatry, 1998. 55(5): p. 433-440.
67. Wright, I.C.; Rabe-Hesketh, S.; Woodruff, P.W.; David, A.S.; Murray, R.M.; Bullmore, E.T.: *Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia*. The American journal of psychiatry, 2000. 157(1): p. 16-25.
68. Steen, R.G.; Mull, C.; McClure, R.; Hamer, R.M.; Lieberman, J.A.: *Brain volume in first-episode schizophrenia: systematic review and meta-analysis of magnetic resonance imaging studies*. The British Journal of Psychiatry, 2006. 188: p. 510-518.
69. Beckmann, H.; Jakob, H.: *Prenatal developmental disorders of brain structures in schizophrenic psychoses*. Nervenarzt, 1994. 65(7): p. 454-463.
70. Honea, R.; Crow, T.J.; Passingham, D.; Mackay, C.E.: *Regional deficits in brain volume in schizophrenia: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies*. The American journal of psychiatry, 2005. 162(12): p. 2233-2245.
71. Hazlett, E.A.; Buchsbaum, M.S.; Haznedar, M.M.; Newmark, R.; Goldstein, K.E.; Zelmanova, Y.; Glanton, C.F.; Torosjan, Y.; New, A.S.; Lo, J.N.; Mitropoulou, V.; Siever, L.J.: *Cortical gray and white matter volume in unmedicated schizotypal and schizophrenia patients*. Schizophrenia research, 2008. 101(1-3): p. 111-123.
72. Honea, R.A.; Meyer-Lindenberg, A.; Hobbs, K.B.; Pezawas, L.; Mattay, V.S.; Egan, M.F.; Verchinski, B.; Passingham, R.E.; Weinberger, D.R.; Callicott, J.H.: *Is gray matter volume an intermediate phenotype for schizophrenia? A voxel-based morphometry study of patients with schizophrenia and their healthy siblings*. Biological psychiatry, 2008. 63(5): p. 465-474.
73. Garey, L.: *When cortical development goes wrong: schizophrenia as a neurodevelopmental disease of microcircuits*. Journal of anatomy, 2010. 217(4): p. 324-333.

74. Garey, L.J.; Ong, W.Y.; Patel, T.S.; Kanani, M.; Davis, A.; Mortimer, A.M.; Barnes, T.R.; Hirsch, S.R.: *Reduced dendritic spine density on cerebral cortical pyramidal neurons in schizophrenia*. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 1998. 65(4): p. 446-453.
75. Selemon, L.D.; Kleinman, J.E.; Herman, M.M.; Goldman-Rakic, P.S.: *Smaller frontal gray matter volume in postmortem schizophrenic brains*. The American journal of psychiatry, 2002. 159(12): p. 1983-1991.
76. Glantz, L.A.; Lewis, D.A.: *Decreased dendritic spine density on prefrontal cortical pyramidal neurons in schizophrenia*. Archives of general psychiatry, 2000. 57(1): p. 65-73.
77. Hirsch, S.R.; Das, I.; Garey, L.J.; de Belleruche, J.: *A pivotal role for glutamate in the pathogenesis of schizophrenia, and its cognitive dysfunction*. Pharmacology, Biochemistry and Behavior, 1997. 56(4): p. 797-802.
78. Falkai, P.; Schneider-Axmann, T.; Honer, W.G.: *Entorhinal cortex pre-alpha cell clusters in schizophrenia: quantitative evidence of a developmental abnormality*. Biol Psychiatry, 2000. 47(11): p. 937-943.
79. Beckmann, H.; Jakob, H.; Senitz, D.: *The development concept of "endogenous psychoses"*. Dialogues Clin Neurosci, 2006. 8(1): p. 101-108.
80. Kalus, P.; Falkai, P.; Heinz, A.: *Strukturelle und funktionelle Hirnveränderungen bei schizophrenen Psychosen: Hinweis auf eine frühe neuronale Entwicklungsstörung?* Nervenarzt, 2008. 79: p. 275-287.
81. Senitz, D.: *Das menschliche Gehirn - Pathohistomorphologie*. 2008: Hamburg; Shaker.
82. Bailer, U.; Aschauer, H.N.; Kasper, S.: *Genetik der Schizophrenie*. Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie, 2002. 3: p. 25-31.
83. Krawczak, M.: *Genetische Epidemiologie*. Christiana Albertina, 2003. 56: p. 35-50.
84. Cichon, S.; Freudenberg, J.; Propping, P.; Nöthen, M.: *Variabilität im menschlichen Genom*. Deutsches Ärzteblatt, 2002. 99(46): p. 3091-3101.
85. Buddecke, E.: *Molekulare Medizin: Eine systematische Einführung*. 2002: Ecomed; 1. Auflage. p. 21-23.
86. Murken, J.; Grimm, T.; Holinski-Feder, E.: *Humangenetik*. 2006: Stuttgart; Thieme; 7. vollständig überarbeitete Auflage. p. 25-26.
87. Bickeböller, H.; Fischer, C.: *Einführung in die genetische Epidemiologie*. 2007: Berlin - Heidelberg; Springer-Verlag.

88. Girirajan, S.; Campbell, C.D.; Eichler, E.E.: *Human Copy Number Variation and Complex Genetic Disease*. Annual Review of Genetics, 2010. 45: p. 203-226.
89. Kamp-Becker, I.; Bölte, S.: *Autismus*. 2011: München; Ernst Reinhardt Verlag; p. 37-38.
90. Badner, J.; Gershon, E.: *Meta-analysis of whole-genome linkage scans of bipolar disorder and schizophrenia*. Molecular Psychiatry, 2002. 7: p. 405-411.
91. Lewis, C.M.; Levinson, D.F.; Wise, L.H.; DeLisi, L.E.; Straub, R.E.; Hovatta, I.; Williams, N.M.; Schwab, S.G.; Pulver, A.E.; Faraone, S.V.; Brzustowicz, L.M.; Kaufmann, C.A.; Garver, D.L.; Gurling, H.M.; Lindholm, E.; Coon, H.; Moises, H.W.; Byerley, W.; Shaw, S.H.; Mesen, A.; Sherrington, R.; O'Neill, F.A.; Walsh, D.; Kendler, K.S.; Ekelund, J.; Paunio, T.; Lonqvist, J.; Peltonen, L.; O'Donovan, M.C.; Owen, M.J.; Wildenauer, D.B.; Maier, W.; Nestadt, G.; Blouin, J.L.; Antonarakis, S.E.; Mowry, B.J.; Silverman, J.M.; Crowe, R.R.; Cloninger, C.R.; Tsuang, M.T.; Malaspina, D.; Harkavy-Friedman, J.M.; Svrakic, D.M.; Bassett, A.S.; Holcomb, J.; Kalsi, G.; McQuillin, A.; Brynjolfson, J.; Sigmundsson, T.; Petursson, H.; Jazin, E.; Zoega, T.; Helgason, T.: *Genome scan meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder, part II: Schizophrenia*. American journal of human genetics, 2003. 73(1): p. 34-48.
92. Ng, M.Y.; Levinson, D.F.; Faraone, S.V.; Suarez, B.K.; DeLisi, L.E.; Arinami, T.; Riley, B.; Paunio, T.; Pulver, A.E.; Irmansyah; Holmans, P.A.; Escamilla, M.; Wildenauer, D.B.; Williams, N.M.; Laurent, C.; Mowry, B.J.; Brzustowicz, L.M.; Maziade, M.; Sklar, P.; Garver, D.L.; Abecasis, G.R.; Lerer, B.; Fallin, M.D.; Gurling, H.M.; Gejman, P.V.; Lindholm, E.; Moises, H.W.; Byerley, W.; Wijmsman, E.M.; Forabosco, P.; Tsuang, M.T.; Hwu, H.G.; Okazaki, Y.; Kendler, K.S.; Wormley, B.; Fanous, A.; Walsh, D.; O'Neill, F.A.; Peltonen, L.; Nestadt, G.; Lasserter, V.K.; Liang, K.Y.; Papadimitriou, G.M.; Dikeos, D.G.; Schwab, S.G.; Owen, M.J.; O'Donovan, M.C.; Norton, N.; Hare, E.; Raventos, H.; Nicolini, H.; Albus, M.; Maier, W.; Nimgaonkar, V.L.; Terenius, L.; Mallet, J.; Jay, M.; Godard, S.; Nertney, D.; Alexander, M.; Crowe, R.R.; Silverman, J.M.; Bassett, A.S.; Roy, M.A.; Merette, C.; Pato, C.N.; Pato, M.T.; Roos, J.L.; Kohn, Y.; Amann-Zalcenstein, D.; Kalsi, G.; McQuillin, A.; Curtis, D.; Brynjolfson, J.; Sigmundsson, T.; Petursson, H.; Sanders, A.R.; Duan, J.; Jazin, E.; Myles-Worsley, M.; Karayiorgou, M.; Lewis, C.M.: *Meta-analysis of 32 genome-wide linkage studies of schizophrenia*. Molecular psychiatry, 2009. 14(8): p. 774-785.

93. Stefansson, H.; Rujescu, D.; Cichon, S.; Pietilainen, O.P.; Ingason, A.; Steinberg, S.; Fossdal, R.; Sigurdsson, E.; Sigmundsson, T.; Buizer-Voskamp, J.E.; Hansen, T.; Jakobsen, K.D.; Muglia, P.; Francks, C.; Matthews, P.M.; Gylfason, A.; Halldorsson, B.V.; Gudbjartsson, D.; Thorgeirsson, T.E.; Sigurdsson, A.; Jonasdottir, A.; Bjornsson, A.; Mattiasdottir, S.; Blondal, T.; Haraldsson, M.; Magnusdottir, B.B.; Giegling, I.; Moller, H.J.; Hartmann, A.; Shianna, K.V.; Ge, D.; Need, A.C.; Crombie, C.; Fraser, G.; Walker, N.; Lonnqvist, J.; Suvisaari, J.; Tuulio-Henriksson, A.; Paunio, T.; Toulopoulou, T.; Bramon, E.; Di Forti, M.; Murray, R.; Ruggeri, M.; Vassos, E.; Tosato, S.; Walshe, M.; Li, T.; Vasilescu, C.; Muhleisen, T.W.; Wang, A.G.; Ullum, H.; Djurovic, S.; Melle, I.; Olesen, J.; Kiemenev, L.A.; Franke, B.; Sabatti, C.; Freimer, N.B.; Gulcher, J.R.; Thorsteinsdottir, U.; Kong, A.; Andreassen, O.A.; Ophoff, R.A.; Georgi, A.; Rietschel, M.; Werge, T.; Petursson, H.; Goldstein, D.B.; Nothen, M.M.; Peltonen, L.; Collier, D.A.; St Clair, D.; Stefansson, K.: *Large recurrent microdeletions associated with schizophrenia*. *Nature*, 2008. 455(7210): p. 232-236.
94. Consortium, I.S.: *Rare chromosomal deletions and duplications increase risk of schizophrenia*. *Nature*, 2008. 455(7210): p. 237-241.
95. Xu, B.; Roos, J.L.; Levy, S.; van Rensburg, E.J.; Gogos, J.A.; Karayiorgou, M.: *Strong association of de novo copy number mutations with sporadic schizophrenia*. *Nature genetics*, 2008. 40(7): p. 880-885.
96. Crespi, B.J.; Crofts, H.J.: *Association testing of copy number variants in schizophrenia and autism spectrum disorders*. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 2012. 4(1): p. 15.
97. Walsh, T.; McClellan, J.M.; McCarthy, S.E.; Addington, A.M.; Pierce, S.B.; Cooper, G.M.; Nord, A.S.; Kusenda, M.; Malhotra, D.; Bhandari, A.; Stray, S.M.; Rippey, C.F.; Roccanova, P.; Makarov, V.; Lakshmi, B.; Findling, R.L.; 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, E.E.; Meltzer, P.S.; Nelson, S.F.; Singleton, A.B.; Lee, M.K.; Rapoport, J.L.; King, M.C.; Sebat, J.: *Rare structural variants disrupt multiple genes in neurodevelopmental pathways in schizophrenia*. *Science*, 2008. 320(5875): p. 539-543.
98. Rees, E.; Kirov, G.; Sanders, A.; Walters, J.T.; Chambert, K.D.; Shi, J.; Szatkiewicz, J.; O'Dushlaine, C.; Richards, A.L.; Green, E.K.; Jones, I.; Davies, G.; Legge, S.E.; Moran, J.L.; Pato, C.; Pato, M.; Genovese, G.; Levinson, D.; Duan, J.; Moy, W.; Goring, H.H.; Morris, D.; Cormican, P.; Kendler, K.S.; O'Neill, F.A.; Riley, B.; Gill, M.; Corvin, A.; Wellcome Trust Case Control, C.; Craddock, N.; Sklar, P.; Hultman, C.; Sullivan, P.F.; Gejman, P.V.; McCarroll, S.A.; O'Donovan, M.C.; Owen, M.J.: *Evidence that duplications of 22q11.2 protect against schizophrenia*. *Mol Psychiatry*, 2014. 19(1): p. 37-40.

99. Kirov, G.; Rees, E.; Walters, J.T.; Escott-Price, V.; Georgieva, L.; Richards, A.L.; Chambert, K.D.; Davies, G.; Legge, S.E.; Moran, J.L.; McCarroll, S.A.; O'Donovan, M.C.; Owen, M.J.: *The penetrance of copy number variations for schizophrenia and developmental delay*. Biol Psychiatry, 2014. 75(5): p. 378-385.
100. MacLeod, A.K.; Davies, G.; Payton, A.; Tenesa, A.; Harris, S.E.; Liewald, D.; Ke, X.; Luciano, M.; Lopez, L.M.; Gow, A.J.; Corley, J.; Redmond, P.; McNeill, G.; Pickles, A.; Ollier, W.; Horan, M.; Starr, J.M.; Pendleton, N.; Thomson, P.A.; Porteous, D.J.; Deary, I.J.: *Genetic copy number variation and general cognitive ability*. PLoS One, 2012. 7(12): p. e37385.
101. UniSTS: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/unists/>
102. Coon, H.; Holik, J.; Hoff, M.; Reimherr, F.; Wender, P.; Myles-Worsley, M.; Waldo, M.; Freedman, R.; Byerley, W.: *Analysis of chromosome 22 markers in nine schizophrenia pedigrees*. American Journal of Medical Genetics, 1994. 54(1): p. 72-79.
103. Pulver, A.E.; Lasseter, V.K.; Kasch, L.; Wolyniec, P.; Nestadt, G.; Blouin, J.L.; Kimberland, M.; Babb, R.; Vourlis, S.; Chen, H.; et al.: *Schizophrenia: a genome scan targets chromosomes 3p and 8p as potential sites of susceptibility genes*. American Journal of Medical Genetics, 1995. 60(3): p. 252-260.
104. DeLisi, L.E.; Shaw, S.H.; Crow, T.J.; Shields, G.; Smith, A.B.; Larach, V.W.; Wellman, N.; Loftus, J.; Nanthakumar, B.; Razi, K.; Stewart, J.; Comazzi, M.; Vita, A.; Heffner, T.; Sherrington, R.: *A genome-wide scan for linkage to chromosomal regions in 382 sibling pairs with schizophrenia or schizoaffective disorder*. The American Journal of Psychiatry, 2002. 159(5): p. 803-812.
105. Stöber, G.; Saar, K.; Ruschendorf, F.; Meyer, J.; Nurnberg, G.; Jatzke, S.; Franzek, E.; Reis, A.; Lesch, K.P.; Wienker, T.F.; Beckmann, H.: *Splitting schizophrenia: periodic catatonia-susceptibility locus on chromosome 15q15*. American journal of human genetics, 2000. 67(5): p. 1201-1207.
106. Stöber, G.; Seelow, D.; Ruschendorf, F.; Ekici, A.; Beckmann, H.; Reis, A.: *Periodic catatonia: confirmation of linkage to chromosome 15 and further evidence for genetic heterogeneity*. Human Genetics, 2002. 111(4-5): p. 323-330.
107. NCBI-OMIM *610307: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>
108. NCBI-Gene: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/>
109. Sugiura, M.; Kono, K.; Liu, H.; Shimizugawa, T.; Minekura, H.; Spiegel, S.; Kohama, T.: *Ceramidase kinase, a novel lipid kinase*. Molecular cloning and functional characterization. Journal of Biological Chemistry, 2002. 277(26): p. 23294-23300.

110. Stöber, G.; Kohlmann, B.; Siekiera, M.; Rubie, C.; Gawlik, M.; Moller-Ehrlich, K.; Meitinger, T.; Bettecken, T.: *Systematic mutation analysis of KIAA0767 and KIAA1646 in chromosome 22q-linked periodic catatonia*. BMC Psychiatry, 2005. 5: p. 36.
111. Takahashi, S.; Faraone, S.V.; Lasky-Su, J.; Tsuang, M.T.: *Genome-wide scan of homogeneous subtypes of NIMH genetics initiative schizophrenia families*. Psychiatry research, 2005. 133(2-3): p. 111-122.
112. Zheng, Y.; Wang, X.; Gu, N.; Feng, G.; Zou, F.; Qin, W.; Zhang, J.; Lin, W.; Tao, R.; Qian, X.; He, L.: *A two-stage linkage analysis of Chinese schizophrenia pedigrees in 10 target chromosomes*. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2006. 342(4): p. 1049-1057.
113. Bulayeva, K.B.; Glatt, S.J.; Bulayev, O.A.; Pavlova, T.A.; Tsuang, M.T.: *Genome-wide linkage scan of schizophrenia: a cross-isolate study*. Genomics, 2007. 89(2): p. 167-177.
114. NCBI-OMIM *604064: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>
115. NCBI-OMIM *603925: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>
116. GeneCards: <http://www.genecards.org/>
117. Cheng, M.C.; Chen, C.H.: *Identification of rare mutations of synaptogyrin 1 gene in patients with schizophrenia*. Journal of Psychiatric Research, 2007. 41(12): p. 1027-1031.
118. Qu, M.; Tang, F.; Wang, L.; Yan, H.; Han, Y.; Yan, J.; Yue, W.; Zhang, D.: *Associations of ATF4 gene polymorphisms with schizophrenia in male patients*. American Journal of Medical Genetics, 2008. 147B(6): p. 732-736.
119. NCBI-OMIM *601751: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>
120. Jorgensen, T.H.; Borglum, A.D.; Mors, O.; Wang, A.G.; Pinaud, M.; Flint, T.J.; Dahl, H.A.; Vang, M.; Kruse, T.A.; Ewald, H.: *Search for common haplotypes on chromosome 22q in patients with schizophrenia or bipolar disorder from the Faroe Islands*. American Journal Medical Genetics, 2002. 114(2): p. 245-252.
121. Severinsen, J.E.; Als, T.D.; Binderup, H.; Kruse, T.A.; Wang, A.G.; Vang, M.; Muir, W.J.; Blackwood, D.H.; Mors, O.; Borglum, A.D.: *Association analyses suggest GPR24 as a shared susceptibility gene for bipolar affective disorder and schizophrenia*. American Journal of Medical Genetics, 2006. 141B(5): p. 524-533.
122. Demontis, D.; Nyegaard, M.; Christensen, J.H.; Severinsen, J.; Hedemand, A.; Hansen, T.; Werge, T.; Mors, O.; Borglum, A.D.: *The gene encoding the melanin-concentrating hormone receptor 1 is associated with schizophrenia in a Danish case-control sample*. Psychiatric Genetics, 2012. 22(2): p. 62-69.

123. NCBI-OMIM *608359: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>
124. Brennan, M.D.; Condra, J.: *Transmission disequilibrium suggests a role for the sulfotransferase-4A1 gene in schizophrenia*. American Journal of Medical Genetics, 2005. 139B(1): p. 69-72.
125. Condra, J.A.; Neibergs, H.; Wei, W.; Brennan, M.D.: *Evidence for two schizophrenia susceptibility genes on chromosome 22q13*. Psychiatric Genetics, 2007. 17(5): p. 292-298.
126. Lewis, A.G.; Minchin, R.F.: *Lack of exonic sulfotransferase 4A1 mutations in controls and schizophrenia cases*. Psychiatric Genetics, 2009. 19(1): p. 53-55.
127. Meltzer, H.Y.; Brennan, M.D.; Woodward, N.D.; Jayathilake, K.: *Association of Sult4A1 SNPs with psychopathology and cognition in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder*. Schizophrenia Research, 2008. 106(2-3): p. 258-264.
128. Liu, Q.; Ramsey, T.L.; Meltzer, H.Y.; Massey, B.W.; Padmanabhan, S.; Brennan, M.D.: *Sulfotransferase 4A1 Haplotype 1 (SULT4A1-1) Is Associated With Decreased Hospitalization Events in Antipsychotic-Treated Patients With Schizophrenia*. Primary Care Companion to CNS Disorders, 2012. 14(3).
129. NCBI-OMIM *605908: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>
130. Meyer, J.; Huberth, A.; Ortega, G.; Syagailo, Y.V.; Jatzke, S.; Mossner, R.; Strom, T.M.; Ulzheimer-Teuber, I.; Stöber, G.; Schmitt, A.; Lesch, K.P.: *A missense mutation in a novel gene encoding a putative cation channel is associated with catatonic schizophrenia in a large pedigree*. Molecular Psychiatry, 2001. 6(3): p. 302-306.
131. Leegwater, P.A.; Yuan, B.Q.; van der Steen, J.; Mulders, J.; Konst, A.A.; Boor, P.K.; Mejaski-Bosnjak, V.; van der Maarel, S.M.; Frants, R.R.; Oudejans, C.B.; Schutgens, R.B.; Pronk, J.C.; van der Knaap, M.S.: *Mutations of MLC1 (KIAA0027), encoding a putative membrane protein, cause megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts*. American Journal of Human Genetics, 2001. 68(4): p. 831-838.
132. Devaney, J.M.; Donarum, E.A.; Brown, K.M.; Meyer, J.; Stöber, G.; Lesch, K.P.; Nestadt, G.; Stephan, D.A.; Pulver, A.E.: *No missense mutation of WKL1 in a subgroup of probands with schizophrenia*. Molecular Psychiatry, 2002. 7(4): p. 419-423.
133. Kaganovich, M.; Peretz, A.; Ritsner, M.; Bening Abu-Shach, U.; Attali, B.; Navon, R.: *Is the WKL1 gene associated with schizophrenia?* American Journal of Medical Genetics, 2004. 125B(1): p. 31-37.

134. Rubie, C.; Lichtner, P.; Gartner, J.; Siekiera, M.; Uziel, G.; Kohlmann, B.; Kohlschutter, A.; Meitinger, T.; Stöber, G.; Bettecken, T.: *Sequence diversity of KIAA0027/MLC1: are megalencephalic leukoencephalopathy and schizophrenia allelic disorders?* Human Mutation, 2003. 21(1): p. 45-52.
135. Verma, R.; Mukerji, M.; Grover, D.; C, B.R.; Das, S.K.; Kubendran, S.; Jain, S.; Brahmachari, S.K.: *MLC1 gene is associated with schizophrenia and bipolar disorder in Southern India.* Biological Psychiatry, 2005. 58(1): p. 16-22.
136. Selch, S.; Strobel, A.; Haderlein, J.; Meyer, J.; Jacob, C.P.; Schmitt, A.; Lesch, K.P.; Reif, A.: *MLC1 polymorphisms are specifically associated with periodic catatonia, a subgroup of chronic schizophrenia.* Biological Psychiatry, 2007. 61(10): p. 1211-1214.
137. NCBI-OMIM *604598: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>
138. Severinsen, J.E.; Bjarkam, C.R.; Kiaer-Larsen, S.; Olsen, I.M.; Nielsen, M.M.; Blechinger, J.; Nielsen, A.L.; Holm, I.E.; Foldager, L.; Young, B.D.; Muir, W.J.; Blackwood, D.H.; Corydon, T.J.; Mors, O.; Borglum, A.D.: *Evidence implicating BRD1 with brain development and susceptibility to both schizophrenia and bipolar affective disorder.* Molecular psychiatry, 2006. 11(12): p. 1126-1138.
139. Nyegaard, M.; Severinsen, J.E.; Als, T.D.; Hedemand, A.; Straarup, S.; Nordentoft, M.; McQuillin, A.; Bass, N.; Lawrence, J.; Thirumalai, S.; Pereira, A.C.; Kandaswamy, R.; Lydall, G.J.; Sklar, P.; Scolnick, E.; Purcell, S.; Curtis, D.; Gurling, H.M.; Mortensen, P.B.; Mors, O.; Borglum, A.D.: *Support of association between BRD1 and both schizophrenia and bipolar affective disorder.* American Journal of Medical Genetics, 2010. 153B(2): p. 582-591.
140. Kushima, I.; Aleksic, B.; Ikeda, M.; Yamanouchi, Y.; Kinoshita, Y.; Ito, Y.; Nakamura, Y.; Inada, T.; Iwata, N.; Ozaki, N.: *Association study of bromodomain-containing 1 gene with schizophrenia in Japanese population.* American Journal of Medical Genetics, 2010. 153B(3): p. 786-791.
141. Boeckers, T.M.; Kreutz, M.R.; Winter, C.; Zuschratter, W.; Smalla, K.H.; Sanmarti-Vila, L.; Wex, H.; Langnaese, K.; Bockmann, J.; Garner, C.C.; Gundelfinger, E.D.: *Proline-rich synapse-associated protein-1/cortactin binding protein 1 (ProSAP1/CortBP1) is a PDZ-domain protein highly enriched in the postsynaptic density.* The Journal of Neuroscience, 1999a. 19(15): p. 6506-6518.
142. NCBI-OMIM *606230: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>
143. NCBI-OMIM *607574: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>
144. NCBI-OMIM *102480: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>
145. Ensembl Genome Browser: <http://www.ensembl.org/index.html>

146. Durand, C.M.; Betancur, C.; Boeckers, T.M.; Bockmann, J.; Chaste, P.; Fauchereau, F.; Nygren, G.; Rastam, M.; Gillberg, I.C.; Anckarsater, H.; Sponheim, E.; Goubran-Botros, H.; Delorme, R.; Chabane, N.; Mouren-Simeoni, M.C.; de Mas, P.; Bieth, E.; Roge, B.; Heron, D.; Burglen, L.; Gillberg, C.; Leboyer, M.; Bourgeron, T.: *Mutations in the gene encoding the synaptic scaffolding protein SHANK3 are associated with autism spectrum disorders*. Nature genetics, 2007. 39(1): p. 25-27.
147. Wilson, H.L.; Wong, A.C.; Shaw, S.R.; Tse, W.Y.; Stapleton, G.A.; Phelan, M.C.; Hu, S.; Marshall, J.; McDermid, H.E.: *Molecular characterisation of the 22q13 deletion syndrome supports the role of haploinsufficiency of SHANK3/PROSAP2 in the major neurological symptoms*. Journal of medical genetics, 2003. 40(8): p. 575-584.
148. BioMart:
<http://www.ensembl.org/biomart/martview/d885e1e6ac9debea85b1db4da77f7ddf>
149. Lim, S.; Naisbitt, S.; Yoon, J.; Hwang, J.I.; Suh, P.G.; Sheng, M.; Kim, E.: *Characterization of the Shank family of synaptic proteins. Multiple genes, alternative splicing, and differential expression in brain and development*. Journal of Biological Chemistry, 1999. 274(41): p. 29510-29518.
150. Zitzer, H.; Honck, H.H.; Bachner, D.; Richter, D.; Kreienkamp, H.J.: *Somatostatin receptor interacting protein defines a novel family of multidomain proteins present in human and rodent brain*. Journal of Biological Chemistry, 1999. 274(46): p. 32997-33001.
151. NCBI-Gene NP_067708.1: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/>
152. NCBI-Nucleotide NM_021676: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleotide/>
153. NCBI-Protein NP_067708.1: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/>
154. NCBI-Gene NP_067398.2: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/>
155. NCBI-Nucleotide NM_021423: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleotide/>
156. NCBI-Protein NP_067398.2: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/>
157. NCBI-HomoloGene: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/homologene/>
158. Boeckers, T.M.; Segger-Junius, M.; Iglauer, P.; Bockmann, J.; Gundelfinger, E.D.; Kreutz, M.R.; Richter, D.; Kindler, S.; Kreienkamp, H.J.: *Differential expression and dendritic transcript localization of Shank family members: identification of a dendritic targeting element in the 3' untranslated region of Shank1 mRNA*. Molecular and Cellular Neurosciences, 2004. 26(1): p. 182-190.

159. Boeckers, T.M.; Winter, C.; Smalla, K.H.; Kreutz, M.R.; Bockmann, J.; Seidenbecher, C.; Garner, C.C.; Gundelfinger, E.D.: *Proline-rich synapse-associated proteins ProSAP1 and ProSAP2 interact with synaptic proteins of the SAPAP/GKAP family*. Biochemical and biophysical research communications, 1999b. 264(1): p. 247-252.
160. Bonaglia, M.C.; Giorda, R.; Borgatti, R.; Felisari, G.; Gagliardi, C.; Selicorni, A.; Zuffardi, O.: *Disruption of the ProSAP2 gene in a t(12;22)(q24.1;q13.3) is associated with the 22q13.3 deletion syndrome*. American journal of human genetics, 2001. 69(2): p. 261-268.
161. Redecker, P.; Gundelfinger, E.D.; Boeckers, T.M.: *The cortactin-binding postsynaptic density protein proSAP1 in non-neuronal cells*. Journal of Histochemistry and Cytochemistry, 2001. 49(5): p. 639-648.
162. Redecker, P.; Bockmann, J.; Bockers, T.M.: *Expression of postsynaptic density proteins of the ProSAP/Shank family in the thymus*. Histochemistry and cell biology, 2006. 126(6): p. 679-685.
163. Sheng, M.; Kim, E.: *The Shank family of scaffold proteins*. Journal of cell science, 2000. 113 (Pt 11): p. 1851-1856.
164. Naisbitt, S.; Kim, E.; Tu, J.C.; Xiao, B.; Sala, C.; Valtschanoff, J.; Weinberg, R.J.; Worley, P.F.; Sheng, M.: *Shank, a novel family of postsynaptic density proteins that binds to the NMDA receptor/PSD-95/GKAP complex and cortactin*. Neuron, 1999. 23(3): p. 569-582.
165. Tu, J.C.; Xiao, B.; Naisbitt, S.; Yuan, J.P.; Petralia, R.S.; Brakeman, P.; Doan, A.; Aakalu, V.K.; Lanahan, A.A.; Sheng, M.; Worley, P.F.: *Coupling of mGluR/Homer and PSD-95 complexes by the Shank family of postsynaptic density proteins*. Neuron, 1999. 23(3): p. 583-592.
166. Yao, I.; Hata, Y.; Hirao, K.; Deguchi, M.; Ide, N.; Takeuchi, M.; Takai, Y.: *Synamon, a novel neuronal protein interacting with synapse-associated protein 90/postsynaptic density-95-associated protein*. Journal of Biological Chemistry, 1999. 274(39): p. 27463-27466.
167. NCBI-GenBank: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/>
168. Du, Y.; Weed, S.A.; Xiong, W.C.; Marshall, T.D.; Parsons, J.T.: *Identification of a novel cortactin SH3 domain-binding protein and its localization to growth cones of cultured neurons*. Molecular and Cellular Biology, 1998. 18(10): p.5838-5851.
169. Boeckers, T.M.; Bockmann, J.; Kreutz, M.R.; Gundelfinger, E.D.: *ProSAP/Shank proteins - a family of higher order organizing molecules of the postsynaptic density with an emerging role in human neurological disease*. Journal of neurochemistry, 2002. 81(5): p. 903-910.

170. Leblond, C.S.; Heinrich, J.; Delorme, R.; Proepper, C.; Betancur, C.; Huguet, G.; Konyukh, M.; Chaste, P.; Ey, E.; Rastam, M.; Anckarsater, H.; Nygren, G.; Gillberg, I.C.; Melke, J.; Toro, R.; Regnault, B.; Fauchereau, F.; Mercati, O.; Lemiere, N.; Skuse, D.; Poot, M.; Holt, R.; Monaco, A.P.; Jarvela, I.; Kantojarvi, K.; Vanhala, R.; Curran, S.; Collier, D.A.; Bolton, P.; Chiocchetti, A.; Klauck, S.M.; Poustka, F.; Freitag, C.M.; Waltes, R.; Kopp, M.; Duketis, E.; Bacchelli, E.; Minopoli, F.; Ruta, L.; Battaglia, A.; Mazzone, L.; Maestrini, E.; Sequeira, A.F.; Oliveira, B.; Vicente, A.; Oliveira, G.; Pinto, D.; Scherer, S.W.; Zelenika, D.; Delepine, M.; Lathrop, M.; Bonneau, D.; Guinchat, V.; Devillard, F.; Assouline, B.; Mouren, M.C.; Leboyer, M.; Gillberg, C.; Boeckers, T.M.; Bourgeron, T.: *Genetic and functional analyses of SHANK2 mutations suggest a multiple hit model of autism spectrum disorders*. PLoS Genetics, 2012. 8(2): p.e1002521.
171. Kim, E.; Naisbitt, S.; Hsueh, Y.P.; Rao, A.; Rothschild, A.; Craig, A.M.; Sheng, M.: *GKAP, a novel synaptic protein that interacts with the guanylate kinase-like domain of the PSD-95/SAP90 family of channel clustering molecules*. Journal of Cell Biology, 1997. 136(3): p. 669-678.
172. Naisbitt, S.; Kim, E.; Weinberg, R.J.; Rao, A.; Yang, F.C.; Craig, A.M.; Sheng, M.: *Characterization of guanylate kinase-associated protein, a postsynaptic density protein at excitatory synapses that interacts directly with postsynaptic density-95/synapse-associated protein 90*. The Journal of Neuroscience, 1997. 17(15): p. 5687-5696.
173. Romorini, S.; Piccoli, G.; Jiang, M.; Grossano, P.; Tonna, N.; Passafaro, M.; Zhang, M.; Sala, C.: *A functional role of postsynaptic density-95-guanylate kinase-associated protein complex in regulating Shank assembly and stability to synapses*. The Journal of Neuroscience, 2004. 24(42): p. 9391-9404.
174. Sala, C.; Roussignol, G.; Meldolesi, J.; Fagni, L.: *Key role of the postsynaptic density scaffold proteins Shank and Homer in the functional architecture of Ca²⁺ homeostasis at dendritic spines in hippocampal neurons*. The Journal of Neuroscience, 2005. 25(18): p. 4587-4592.
175. Hayashi, M.K.; Tang, C.; Verpelli, C.; Narayanan, R.; Stearns, M.H.; Xu, R.M.; Li, H.; Sala, C.; Hayashi, Y.: *The postsynaptic density proteins Homer and Shank form a polymeric network structure*. Cell, 2009. 137(1): p. 159-171.
176. Bertaso, F.; Roussignol, G.; Worley, P.; Bockaert, J.; Fagni, L.; Ango, F.: *Homer1a-dependent crosstalk between NMDA and metabotropic glutamate receptors in mouse neurons*. PloS one, 2010. 5(3): p. e9755.
177. Park, E.; Na, M.; Choi, J.; Kim, S.; Lee, J.R.; Yoon, J.; Park, D.; Sheng, M.; Kim, E.: *The Shank family of postsynaptic density proteins interacts with and promotes synaptic accumulation of the beta PIX guanine nucleotide exchange factor for Rac1 and Cdc42*. Journal of Biological Chemistry, 2003. 278(21): p. 19220-19229.

178. Racz, B.; Weinberg, R.J.: *The subcellular organization of cortactin in hippocampus*. The Journal of Neuroscience, 2004. 24(46): p. 10310-10317.
179. Kessels, M.M.; Engqvist-Goldstein, A.E.; Drubin, D.G.; Qualmann, B.: *Mammalian Abp1, a signal-responsive F-actin-binding protein, links the actin cytoskeleton to endocytosis via the GTPase dynamin*. Journal of Cell Biology, 2001. 153(2): p. 351-366.
180. Qualmann, B.; Boeckers, T.M.; Jeromin, M.; Gundelfinger, E.D.; Kessels, M.M.: *Linkage of the actin cytoskeleton to the postsynaptic density via direct interactions of Abp1 with the ProSAP/Shank family*. The Journal of Neuroscience, 2004. 24(10): p. 2481-2495.
181. Boeckers, T.M.; Mameza, M.G.; Kreutz, M.R.; Bockmann, J.; Weise, C.; Buck, F.; Richter, D.; Gundelfinger, E.D.; Kreienkamp, H.J.: *Synaptic scaffolding proteins in rat brain. Ankyrin repeats of the multidomain Shank protein family interact with the cytoskeletal protein alpha-fodrin*. Journal of Biological Chemistry, 2001. 276(43): p. 40104-40112.
182. Bockmann, J.; Kreutz, M.R.; Gundelfinger, E.D.; Bockers, T.M.: *ProSAP/Shank postsynaptic density proteins interact with insulin receptor tyrosine kinase substrate IRSp53*. Journal of neurochemistry, 2002. 83(4): p. 1013-1017.
183. Soltau, M.; Richter, D.; Kreienkamp, H.J.: *The insulin receptor substrate IRSp53 links postsynaptic shank1 to the small G-protein cdc42*. Molecular and cellular neurosciences, 2002. 21(4): p. 575-583.
184. Schuetz, G.; Rosario, M.; Grimm, J.; Boeckers, T.M.; Gundelfinger, E.D.; Birchmeier, W.: *The neuronal scaffold protein Shank3 mediates signaling and biological function of the receptor tyrosine kinase Ret in epithelial cells*. Journal of Cell Biology, 2004. 167(5): p. 945-952.
185. NCBI-COBALD:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/tools/cobalt/cobalt.cgi?CMD=Get&cobaltRID=M DUU80NG212&SEQ_NUMBER=2&UNIQ_OBJ_NAME=A_CobaltResults_1 UHXEf_100d_DMpU4QAi6bO_GTPAg_rpYhP&link_loc=FromRes
186. Prasad, C.; Prasad, A.N.; Chodirker, B.N.; Lee, C.; Dawson, A.K.; Jocelyn, L.J.; Chudley, A.E.: *Genetic evaluation of pervasive developmental disorders: the terminal 22q13 deletion syndrome may represent a recognizable phenotype*. Clinical Genetics, 2000. 57(2): p. 103-109.
187. Anderlid, B.M.; Schoumans, J.; Anneren, G.; Tapia-Paez, I.; Dumanski, J.; Blennow, E.; Nordenskjold, M.: *FISH-mapping of a 100-kb terminal 22q13 deletion*. Human Genetics, 2002. 110(5): p. 439-443.

188. Bonaglia, M.C.; Giorda, R.; Mani, E.; Aceti, G.; Anderlid, B.M.; Baroncini, A.; Pramparo, T.; Zuffardi, O.: *Identification of a recurrent breakpoint within the SHANK3 gene in the 22q13.3 deletion syndrome*. Journal of medical genetics, 2006. 43(10): p. 822-828.
189. UCSC Genome Browser: <http://genome.ucsc.edu/>
190. Delahaye, A.; Toutain, A.; Aboura, A.; Dupont, C.; Tabet, A.C.; Benzacken, B.; Elion, J.; Verloes, A.; Pipiras, E.; Drunat, S.: *Chromosome 22q13.3 deletion syndrome with a de novo interstitial 22q13.3 cryptic deletion disrupting SHANK3*. European journal of medical genetics, 2009. 52(5): p. 328-332.
191. Dhar, S.U.; del Gaudio, D.; German, J.R.; Peters, S.U.; Ou, Z.; Bader, P.I.; Berg, J.S.; Blazo, M.; Brown, C.W.; Graham, B.H.; Grebe, T.A.; Lalani, S.; Irons, M.; Sparagana, S.; Williams, M.; Phillips, J.A., 3rd; Beaudet, A.L.; Stankiewicz, P.; Patel, A.; Cheung, S.W.; Sahoo, T.: *22q13.3 deletion syndrome: clinical and molecular analysis using array CGH*. American Journal of Medical Genetics, 2010. 152A(3): p. 573-581.
192. Miscio, D.; Rodningen, O.K.; Baroy, T.; Sorte, H.; Mellembakken, J.R.; Stromme, P.; Fannemel, M.; Frengen, E.: *A translocation between Xq21.33 and 22q13.33 causes an intragenic SHANK3 deletion in a woman with Phelan-McDermid syndrome and hypergonadotropic hypogonadism*. American Journal of Medical Genetics, 2011. 155A(2): p. 403-408.
193. Bangash, M.A.; Park, J.M.; Melnikova, T.; Wang, D.; Jeon, S.K.; Lee, D.; Syeda, S.; Kim, J.; Kouser, M.; Schwartz, J.; Cui, Y.; Zhao, X.; Speed, H.E.; Kee, S.E.; Tu, J.C.; Hu, J.H.; Petralia, R.S.; Linden, D.J.; Powell, C.M.; Savonenko, A.; Xiao, B.; Worley, P.F.: *Enhanced polyubiquitination of Shank3 and NMDA receptor in a mouse model of autism*. Cell, 2011. 145(5): p. 758-772.
194. Peca, J.; Feliciano, C.; Ting, J.T.; Wang, W.; Wells, M.F.; Venkatraman, T.N.; Lascola, C.D.; Fu, Z.; Feng, G.: *Shank3 mutant mice display autistic-like behaviours and striatal dysfunction*. Nature, 2011. 472(7344): p. 437-442.
195. Moessner, R.; Marshall, C.R.; Sutcliffe, J.S.; Skaug, J.; Pinto, D.; Vincent, J.; Zwaigenbaum, L.; Fernandez, B.; Roberts, W.; Szatmari, P.; Scherer, S.W.: *Contribution of SHANK3 mutations to autism spectrum disorder*. American journal of human genetics, 2007. 81(6): p. 1289-1297.
196. Gauthier, J.; Spiegelman, D.; Piton, A.; Lafreniere, R.G.; Laurent, S.; St-Onge, J.; Lapointe, L.; Hamdan, F.F.; Cossette, P.; Mottron, L.; Fombonne, E.; Joober, R.; Marineau, C.; Drapeau, P.; Rouleau, G.A.: *Novel de novo SHANK3 mutation in autistic patients*. American Journal of Medical Genetics, 2009. 150B(3): p. 421-424.

197. Sykes, N.H.; Toma, C.; Wilson, N.; Volpi, E.V.; Sousa, I.; Pagnamenta, A.T.; Tancredi, R.; Battaglia, A.; Maestrini, E.; Bailey, A.J.; Monaco, A.P.: *Copy number variation and association analysis of SHANK3 as a candidate gene for autism in the IMGSAC collection*. European Journal of Human Genetics 2009. 17(10): p. 1347-1353.
198. Qin, J.; Jia, M.; Wang, L.; Lu, T.; Ruan, Y.; Liu, J.; Guo, Y.; Zhang, J.; Yang, X.; Yue, W.; Zhang, D.: *Association study of SHANK3 gene polymorphisms with autism in Chinese Han population*. BMC Medical Genetics, 2009. 10:61.
199. Chien, Y.L.; Wu, Y.Y.; Chiu, Y.N.; Liu, S.K.; Tsai, W.C.; Lin, P.I.; Chen, C.H.; Gau, S.S.; Chien, W.H.: *Association study of the CNS patterning genes and autism in Han Chinese in Taiwan*. Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry, 2011. 35(6): p. 1512-1517.
200. Gauthier, J.; Champagne, N.; Lafreniere, R.G.; Xiong, L.; Spiegelman, D.; Brustein, E.; Lapointe, M.; Peng, H.; Cote, M.; Noreau, A.; Hamdan, F.F.; Addington, A.M.; Rapoport, J.L.; Delisi, L.E.; Krebs, M.O.; Joobor, R.; Fathalli, F.; Mouaffak, F.; Haghghi, A.P.; Neri, C.; Dube, M.P.; Samuels, M.E.; Marineau, C.; Stone, E.A.; Awadalla, P.; Barker, P.A.; Carbonetto, S.; Drapeau, P.; Rouleau, G.A.: *De novo mutations in the gene encoding the synaptic scaffolding protein SHANK3 in patients ascertained for schizophrenia*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2010. 107(17): p. 7863-7868.
201. Grabrucker, S.; Proepper, C.; Mangus, K.; Eckert, M.; Chhabra, R.; Schmeisser, M.J.; Boeckers, T.M.; Grabrucker, A.M.: *The PSD protein ProSAP2/Shank3 displays synapto-nuclear shuttling which is deregulated in a schizophrenia-associated mutation*. Exp Neurol, 2014. 253: p. 126-137.
202. Durand, C.M.; Perroy, J.; Loll, F.; Perrais, D.; Fagni, L.; Bourgeron, T.; Montcouquiol, M.; Sans, N.: *SHANK3 mutations identified in autism lead to modification of dendritic spine morphology via an actin-dependent mechanism*. Molecular Psychiatry, 2011. 17(1): p. 71-84.
203. NCBI-dbSNP: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?SITE=NcbiHome&submit=Go>
204. Miller, S.A.; Dykes, D.D.; Polesky, H.F.: *A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells*. Nucleic Acids Research, 1988. 16(3): p. 1215.
205. Schild, T.: *Einführung in die Real-Time TaqMan™ PCR-Technologie*. Applied Biosystems, Weiterstadt, 1999.
206. TaqMan® SNP Genotyping Assays: http://www3.appliedbiosystems.com/cms/groups/mcb_support/documents/generaldocuments/cms_042998.pdf

207. Livak, K.J.; Marmaro, J.; Todd, J.A.: *Towards fully automated genome-wide polymorphism screening*. *Nature genetics*, 1995. 9(4): p. 341-342.
208. Becker, T.; Knapp, M.: *Maximum-likelihood estimation of haplotype frequencies in nuclear families*. *Genetic epidemiology*, 2004. 27(1): p. 21-32.
209. Herold, C.; Becker, T.: *Genetic association analysis with FAMHAP: a major program update*. *Bioinformatics*, 2009. 25(1): p. 134-136.
210. Barrett, J.C.; Fry, B.; Maller, J.; Daly, M.J.: *Haploview: analysis and visualization of LD and haplotype maps*. *Bioinformatics*, 2005. 21(2): p. 263-265.
211. Freudenberg, J.; Cichon, S.; Nöthen, M.; Propping, P.: *Blockstruktur des menschlichen Genoms*. *Deutsches Ärzteblatt*, 2002. 99:A 3190–3195.
212. DSS-Research:
<http://www.dssresearch.com/KnowledgeCenter/toolkitcalculators.aspx>
213. HAPLOVIEW: <http://www.broad.mit.edu/mpg/haploview/index.php>
214. ENCODE UCSC Genome Browser: <http://genome.ucsc.edu/ENCODE/>
215. Maunakea, A.K.; Nagarajan, R.P.; Bilenky, M.; Ballinger, T.J.; D'Souza, C.; Fouse, S.D.; Johnson, B.E.; Hong, C.; Nielsen, C.; Zhao, Y.; Turecki, G.; Delaney, A.; Varhol, R.; Thiessen, N.; Shchors, K.; Heine, V.M.; Rowitch, D.H.; Xing, X.; Fiore, C.; Schillebeeckx, M.; Jones, S.J.; Haussler, D.; Marra, M.A.; Hirst, M.; Wang, T.; Costello, J.F.: *Conserved role of intragenic DNA methylation in regulating alternative promoters*. *Nature*, 2010. 466(7303): p. 253-257.
216. Richards, A.L.; Jones, L.; Moskvina, V.; Kirov, G.; Gejman, P.V.; Levinson, D.F.; Sanders, A.R.; Molecular Genetics of Schizophrenia, C.; International Schizophrenia, C.; Purcell, S.; Visscher, P.M.; Craddock, N.; Owen, M.J.; Holmans, P.; O'Donovan, M.C.: *Schizophrenia susceptibility alleles are enriched for alleles that affect gene expression in adult human brain*. *Mol Psychiatry*, 2012. 17(2): p. 193-201.
217. Kirov, G.; Pocklington, A.J.; Holmans, P.; Ivanov, D.; Ikeda, M.; Ruderfer, D.; Moran, J.; Chambert, K.; Toncheva, D.; Georgieva, L.; Grozeva, D.; Fjodorova, M.; Wollerton, R.; Rees, E.; Nikolov, I.; van de Lagemaat, L.N.; Bayes, A.; Fernandez, E.; Olason, P.I.; Bottcher, Y.; Komiyama, N.H.; Collins, M.O.; Choudhary, J.; Stefansson, K.; Stefansson, H.; Grant, S.G.; Purcell, S.; Sklar, P.; O'Donovan, M.C.; Owen, M.J.: *De novo CNV analysis implicates specific abnormalities of postsynaptic signalling complexes in the pathogenesis of schizophrenia*. *Mol Psychiatry*, 2012. 17(2): p. 142-153.

218. Meyer, G.; Varoquaux, F.; Neeb, A.; Oeschli, M.; Brose, N.: *The complexity of PDZ domain-mediated interactions at glutamatergic synapses: a case study on neuroligin*. *Neuropharmacology*, 2004. 47(5): p. 724-733.
219. Sun, C.; Cheng, M.C.; Qin, R.; Liao, D.L.; Chen, T.T.; Koong, F.J.; Chen, G.; Chen, C.H.: *Identification and functional characterization of rare mutations of the neuroligin-2 gene (NLGN2) associated with schizophrenia*. *Human molecular genetics*, 2011. 20(15): p. 3042-3051.
220. Norton, N.; Williams, H.J.; Williams, N.M.; Spurlock, G.; Zammit, S.; Jones, G.; Jones, S.; Owen, R.; O'Donovan, M.C.; Owen, M.J.: *Mutation screening of the Homer gene family and association analysis in schizophrenia*. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2003. 120B(1): p. 18-21.
221. Iasevoli, F.; Tomasetti, C.; Buonaguro, E.F.; de Bartolomeis, A.: *The glutamatergic aspects of schizophrenia molecular pathophysiology: role of the postsynaptic density, and implications for treatment*. *Curr Neuropharmacol*, 2014. 12(3): p. 219-238.
222. Focking, M.; Lopez, L.M.; English, J.A.; Dicker, P.; Wolff, A.; Brindley, E.; Wynne, K.; Cagney, G.; Cotter, D.R.: *Proteomic and genomic evidence implicates the postsynaptic density in schizophrenia*. *Mol Psychiatry*, 2014.
223. Guilmatre, A.; Huguet, G.; Delorme, R.; Bourgeron, T.: *The emerging role of SHANK genes in neuropsychiatric disorders*. *Dev Neurobiol*, 2014. 74(2): p. 113-122.
224. Roussignol, G.; Ango, F.; Romorini, S.; Tu, J.C.; Sala, C.; Worley, P.F.; Bockaert, J.; Fagni, L.: *Shank expression is sufficient to induce functional dendritic spine synapses in aspiny neurons*. *The Journal of Neuroscience*, 2005. 25(14): p. 3560-3570.
225. Verpelli, C.; Dvoretzkova, E.; Vicidomini, C.; Rossi, F.; Chiappalone, M.; Schoen, M.; Di Stefano, B.; Mantegazza, R.; Broccoli, V.; Boeckers, T.M.; Dityatev, A.; Sala, C.: *Importance of shank3 in regulating metabotropic glutamate receptor 5 (mGluR5) expression and signaling at synapses*. *Journal of Biological Chemistry*, 2011. 286(40): p. 34839-34850.
226. Bozdagi, O.; Sakurai, T.; Papapetrou, D.; Wang, X.; Dickstein, D.L.; Takahashi, N.; Kajiwara, Y.; Yang, M.; Katz, A.M.; Scattoni, M.L.; Harris, M.J.; Saxena, R.; Silverman, J.L.; Crawley, J.N.; Zhou, Q.; Hof, P.R.; Buxbaum, J.D.: *Haploinsufficiency of the autism-associated Shank3 gene leads to deficits in synaptic function, social interaction, and social communication*. *Molecular Autism*, 2010. 1(1): p. 1-15.

227. Wang, X.; McCoy, P.A.; Rodriguiz, R.M.; Pan, Y.; Je, H.S.; Roberts, A.C.; Kim, C.J.; Berrios, J.; Colvin, J.S.; Bousquet-Moore, D.; Lorenzo, I.; Wu, G.; Weinberg, R.J.; Ehlers, M.D.; Philpot, B.D.; Beaudet, A.L.; Wetsel, W.C.; Jiang, Y.H.: *Synaptic dysfunction and abnormal behaviors in mice lacking major isoforms of Shank3*. Human molecular genetics, 2011. 20(15): p. 3093-3108.
228. Mowry, B.J.; Holmans, P.A.; Pulver, A.E.; Gejman, P.V.; Riley, B.; Williams, N.M.; Laurent, C.; Schwab, S.G.; Wildenauer, D.B.; Bauche, S.; Owen, M.J.; Wormley, B.; Sanders, A.R.; Nestadt, G.; Liang, K.Y.; Duan, J.; Ribble, R.; Norton, N.; Soubigou, S.; Maier, W.; Ewen-White, K.R.; DeMarchi, N.; Carpenter, B.; Walsh, D.; Williams, H.; Jay, M.; Albus, M.; Nertney, D.A.; Papadimitriou, G.; O'Neill, A.; O'Donovan, M.C.; Deleuze, J.F.; Lerer, F.B.; Dikeos, D.; Kendler, K.S.; Mallet, J.; Silverman, J.M.; Crowe, R.R.; Levinson, D.F.: *Multicenter linkage study of schizophrenia loci on chromosome 22q*. Molecular Psychiatry, 2004. 9(8): p. 784-795.
229. ABI PRISM® 7000 Sequence Detection System:
<http://www.appliedbiosystems.com/absite/us/en/home/support/software/real-time-pcr/abi-prism-7000.html>
230. FAMHAP: <http://famhap.meb.uni-bonn.de/>

8 Anhang

Tabelle 17: Abkürzungsverzeichnis

aa	Aminosäure; (engl.: amino acid)
Abb.	Abbildung
ad.	addiere; (chem.) auffüllen auf
α	Signifikanzniveau
AMPA	α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic
ASD	Autism Spectrum Disorders
bp	Basenpaare
bzw.	beziehungsweise
°C	Grad Celsius
ca.	circa
Ca ²⁺	Kalziumion
CNV	copy number variation
D'	Lewontins LD-Maß
D-Rezeptor	Dopamin-Rezeptor
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DSM-5	Diagnostisches und Statistisches Handbuch Psychischer Störungen, vierte Auflage (engl.: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth Version)
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
EPSC	exzitatorischen postsynaptischen Strom
FISH	Fluorescence In-situ-Hybridisierung

Tabelle 17: Fortsetzung

GABA	γ -Aminobuttersäure
GTP	Guanosintriphosphat
HWE	Hardy-Weinberg-Gleichgewicht
ICD	International Classification of Diseases
KI	Konfidenzintervall
LD	Kopplungsungleichgewicht (engl.: Linkage Disequilibrium)
LOD	Logarithm of the odds
LSD	Lysergsäurediethylamid
LTD	Langzeit-Depression (engl.: long-term depression)
LTP	Langzeit-Potenzierung (engl.: long-term potentiation)
M	Molar
MAF	minor allele frequency
mg	Milligramm
mGluRs	metabotrope Glutamatrezeptoren
MHLOD	maximum heterogeneity Logarithm of the odds
min	Minuten
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mM	Millimolar
mRNA	messenger-RNA
MSP	Multiple Scan Probability
MW	Mittelwert

Tabelle 17: Fortsetzung

n	Versuchszahl
ng	Nanogramm
nm	Nanometer
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
OR	Odds Ratio
P	Wahrscheinlichkeit einer Übereinstimmung im Signifikanztest
p (-Arm)	kleiner Arm
PCP	Phencyclidin
PCR	Polymerasekettenreaktion
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
pH	potentia hydrogenii
PSD	postsynaptische Dichte
q (-Arm)	langer Arm
r^2	Korrelationskoeffizient der Haplotyphäufigkeiten
rpm	Umdrehungen pro Minute
SD	Standardabweichung
SDS	Natriumdodecylsulfat
SHANK3	SH3 and multiple ankyrin repeat domains 3
sec	Sekunden
SNP	Einzelnukleotid-Polymorphismus (engl.: Single Nucleotide Polymorphism)
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
syn.	Synonym

Tabelle 17: Fortsetzung

Tab.	Tabelle
µl	Mikroliter
µm	Mikrometer
vgl.	vergleiche
WHO	Weltgesundheitsorganisation (engl.: World Health Organization)
%	Prozent

Tabelle 18: TaqMan® Validated SNP Genotyping Assays

rs713692: Assay ID: C__2787241_1_, Position: 51109735, Context Sequence:
GGTGTGAGCCCCCTTGCTGGAGAGT[G/A]TATTAAGATAGGAGGGCCGAGGTTT

rs9616915: Assay ID: C__11891599_20, Position: 51117580, Context Sequence:
CTCCACGACCACGCTCAGCTGGGGA[C/T]CACCGACGAGAATGGCTGGCAG

rs739365: Assay ID: C__2290311_10, Position: 51140316, Context Sequence:
GCCCCGATACTTTTTTGATATCTGTG[T/C]CTTCTGATAGAAATAGGCACTCT

rs6010063: Assay ID: C__337723_10, Position: 51156933, Context Sequence:
CCTTCTGCATCCTCAAGGTGCGCTC[G/A]TTCTGCGTCGCTCCATCTAACACAT

rs8137951: Assay ID: C__29208166_20, Position: 51165664, Context Sequence:
TTTTTGCATTTTGTAGTGCATCTC[A/G]TATTCCTGGCTTTGTGCTAGGTACC

rs756638: Assay ID: C__2536118_10, Position: 51171793, Context Sequence:
GATATTTGTGTCTGTCCCTCATACC[A/G]GCCACACAAACCTCCTCAGCCTG

Tabelle 19: Eingesetzte Materialien und Geräte

Geräte:

ABI PRISM® 7000
Automatische Eismaschine AF100
Biophotometer
Elektronische Mehrkanalpipette, e120
Magnetrührgerät mit Heizplatte M32 GLW
Megafuge 1.0R
Mikroliterpipetten (0,5-10 µl; 10-100 µl, 100-1000 µl)
Nanopure Diamond™
PCR Maschine, Biometra Gradient Thermal Cycler
Rotary-Mischer digital (5-50 U/min)
Trockenschrank
Tuttnauer 3850 ELV Autoklav
Waage SAS 62
Wasserbad
Vortex-Genie 2

Hersteller:

Applied Biosystems
Scotsman
Eppendorf
Biohit
A. Hartenstein
Heraeus
pipet4u
Barnstead
Biometra
A. Hartenstein
Heraeus
Systec
Scaltec
GFL
Scientific Industries

Material:

10, 1000 µl Pipettenspitzen
200 µl Pipettenspitzen
10, 50, 100, 250, 1000, 2000 ml Messzylinder
3 ml Pasteurpipetten
1,5 ml micro tubes
10 ml serological pipettes Cellstar®
2, 25 ml serological pipettes
15, 50 ml Zentrifugenröhrchen Cellstar® Tubes
UVette® 220-1600nm
96-Multiplate™, PCR-Platten
Thermo-Fast® 96 PCR Detection Plate

Hersteller:

Eppendorf
Gilson
Superior
A. Hartenstein
Sarstedt
Greiner bio-one
Sarstedt
Greiner bio-one
Eppendorf
A. Hartenstein
Thermo Fisher Scientific

Tabelle 19: Fortsetzung

Parafilm M®, 4 IN. X 125 FT., PM996	Pechiney Plastic Packaging
MicroAmp™ Optical Adhesive Covers	Applied Biosystems
Latex Handschuhe, Gentle Skin®	Meditrade
Nunc Cryo Tube® Vials	Thermo Fisher Scientific
S-Monovetten ® La/A/L' 9ml KE, 1,6mg EDTA/ml Blut	Sarstedt
Messbecher	Ilabor TH
Messzylinder	Brand
Pasteurpipetten aus Glas ca. 150 mm	A. Hartenstein

Chemikalien:

TaqMan® Genotyping Master Mix (Part No: 4371357)
TaqMan® SNP Genotyping Assays

Hersteller:

Applied Biosystems
Applied Biosystems

Ammoniumchlorid (NH ₄ Cl)	AppliChem
Ethylendiamintetracetat 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
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

Tabelle 19: Fortsetzung

Puffer:

TE Puffer: (1x) pH 8,0

Hersteller:

AppliChem

Kernlysispuffer:

10mM TrisHCl pH 8,0

400mM NaCl

2mM EDTA

ad. 1000 ml destilliertes Wasser

Lysispuffer:

155mM NH₄Cl

10mM KHCO₃

0,1mM EDTA

ad. 1000 ml destilliertes Wasser

Software:

ABI PRISM® 7000 Sequence Detection System: [229]

FAMHAP: [230]

HAPLOVIEW: [213]

Statistical Power Calculator: [212]

Tabelle 20: Test auf Hardy-Weinberg-Gleichgewicht

SNP	Hardy-Weinberg-Gleichgewicht				
	Co ¹	ICD-10	systematische Schizophrenien	unsystematische Schizophrenien	zykloide Psychosen
rs713692	0,818	0,0676	0,203	0,559	0,101
rs9616915	0,759	0,284	0,735	0,887	0,125
rs739365	0,464	0,980	0,968	0,403	0,242
rs6010063	0,902	0,325	0,336	0,833	0,00365
rs8137951	0,992	0,596	0,245	0,286	0,514
rs756638	0,329	0,654	0,262	0,414	0,223

¹Co: Kontrollen

Tabelle 21: Odds Ratios – Gesamtkollektiv nach ICD-10

SNP	Allelverteilung				Genotypverteilung					
	1	KI	2	KI	11	KI	12	KI	22	KI
rs713692 G/A	0,93	0,78- 1,11	1,07	0,90- 1,28	0,99	0,69- 1,43	0,89	0,70- 1,12	1,13	0,90- 1,42
rs9616915 C/T	1,08	0,92- 1,27	0,93	0,79- 1,09	1,17	0,90- 1,53	0,91	0,72- 1,14	0,97	0,74- 1,26
rs739365 T/C	0,93	0,78- 1,11	1,07	0,90- 1,28	0,82	0,55- 1,21	1,02	0,81- 1,29	1,05	0,84- 1,32
rs6010063 G/A	0,97	0,82- 1,14	1,03	0,87- 1,21	0,93	0,69- 1,24	1,04	0,83- 1,31	1,01	0,79- 1,30
rs8137951 A/G	1,05	0,88- 1,26	0,95	0,80- 1,14	1,04	0,69- 1,56	0,91	0,72- 1,34	0,93	0,74- 1,17
rs756638 A/G	0,75	0,63- 0,90	1,33	1,12- 1,60	0,70	0,46- 1,06	0,76	0,60- 0,96	1,45	1,15- 1,82

1: erstes Allel; 2: zweites Allel; KI: 95% Konfidenzintervall

Tabelle 22: Odds Ratios – Systematische Schizophrenien und deren Untergruppen

SNP 1/2	Diagnosen	Allelverteilung				Genotypverteilung					
		1	KI	2	KI	11	KI	12	KI	22	KI
rs713692 G/A	Systematische S.	0,91	0,71-1,17	1,10	0,86-1,41	1,03	0,61-1,72	0,83	0,59-1,16	1,19	0,86-1,65
	Hebephrenien	1,03	0,76-1,41	0,97	0,71-1,32	1,26	0,68-2,33	0,86	0,57-1,32	1,05	0,69-1,58
	Katatonien	0,78	0,51-1,19	1,28	0,84-1,95	0,87	0,35-2,13	0,73	0,41-1,27	1,44	0,84-2,47
	Paraphrenien	0,81	0,51-1,29	1,24	0,78-1,96	0,71	0,24-2,06	0,89	0,49-1,62	1,27	0,70-2,30
rs9616915 C/T	Systematische S.	1,19	0,94-1,50	0,84	0,67-1,07	1,31	0,91-1,89	0,91	0,66-1,27	0,84	0,57-1,25
	Hebephrenien	1,15	0,86-1,54	0,87	0,65-1,17	1,08	0,68-1,73	1,17	0,77-1,77	0,73	0,43-1,22
	Katatonien	1,24	0,84-1,82	0,81	0,55-1,19	1,69	0,96-2,10	0,63	0,36-1,09	1,02	0,55-1,91
	Paraphrenien	1,21	0,79-1,84	0,83	0,54-1,26	1,46	0,77-2,76	0,79	0,44-1,44	0,91	0,45-1,84
rs739365 T/C	Systematische S.	0,90	0,69-1,16	1,12	0,86-1,44	0,77	0,43-1,37	0,99	0,71-1,39	1,10	0,79-1,53
	Hebephrenien	0,95	0,69-1,31	1,05	0,77-1,45	0,74	0,35-1,57	1,12	0,74-1,70	0,99	0,67-1,50
	Katatonien	0,90	0,59-1,37	1,12	0,73-1,70	0,80	0,30-2,13	0,96	0,53-1,68	1,11	0,65-1,92
	Paraphrenien	0,78	0,48-1,26	1,29	0,80-2,08	0,79	0,27-2,30	0,77	0,41-1,43	1,39	0,76-2,53
rs6010063 G/A	Systematische S.	1,13	0,89-1,42	0,89	0,71-1,12	1,30	0,87-1,92	0,89	0,64-1,23	0,94	0,65-1,34
	Hebephrenien	1,28	0,96-1,72	0,78	0,58-1,05	1,46	0,90-2,36	0,96	0,63-1,45	0,75	0,47-1,21
	Katatonien	1,16	0,79-1,70	0,86	0,59-1,26	1,83	1,01-3,33	0,53	0,30-0,93	1,20	0,68-2,12
	Paraphrenien	0,79	0,51-1,21	1,27	0,83-1,96	0,46	0,18-1,20	1,35	0,74-2,46	1,11	0,59-2,09
rs8137951 A/G	Systematische S.	1,20	0,94-1,54	0,83	0,65-1,07	1,56	0,92-2,64	0,98	0,70-1,37	0,86	0,62-1,20
	Hebephrenien	1,30	0,96-1,78	0,77	0,56-1,05	1,45	0,75-1,73	1,17	0,77-1,77	0,73	0,43-1,22
	Katatonien	1,36	0,91-2,03	0,74	0,49-1,10	2,61	1,26-5,38	0,69	0,39-1,22	0,91	0,53-1,56
	Paraphrenien	0,83	0,51-1,34	1,21	0,75-1,95	0,69	0,21-2,35	0,90	0,49-1,65	1,23	0,68-2,23
rs756638 A/G	Systematische S.	0,69	0,53-0,89	1,46	1,12-1,90	0,47	0,23-0,98	0,78	0,56-1,09	1,53	1,10-2,13
	Hebephrenien	0,50	0,35-0,72	1,99	1,38-2,85	0,46	0,18-1,20	0,49	0,32-0,77	2,36	1,53-3,65
	Katatonien	0,77	0,50-1,19	1,294	0,84-1,99	0,00	0,00-0,00	1,33	0,78-2,29	1,07	0,62-1,84
	Paraphrenien	1,10	0,71-1,72	0,906	0,58-1,42	1,17	0,44-3,15	1,07	0,59-1,94	0,89	0,49-1,62

1: erstes Allel; 2: zweites Allel; S.:Schizophrenien; KI: 95% Konfidenzintervall

Tabelle 23: Allel- und Genotypverteilung - Hebephrenien (n=117) und Kontrollen (n=384)

SNP 1/2		Allelverteilung			Genotypverteilung					
		1 (%)	2 (%)	P-Wert	11 (%)	12 (%)	22 (%)	P-Wert*	P-Wert ¹	P-Wert ²
rs713692 G/A	Ca	79 (33,8)	155 (66,2)	0,85	16 (13,7)	47 (40,2)	54 (46,2)	0,834	0,85	0,68
	Co	254 (33,1)	514 (66,9)		43 (11,2)	168 (43,8)	173 (45,1)			
rs9616915 C/T	Ca	126 (53,8)	108 (46,2)	0,10	31 (26,5)	64 (54,7)	22 (18,8)	0,223	0,35	0,47
	Co	387 (50,4)	381 (49,6)		96 (25,0)	195 (50,8)	93 (24,2)			
rs739365 T/C	Ca	69 (29,5)	165 (70,5)	0,10	9 (7,7)	51 (43,6)	57 (48,7)	0,964	0,75	0,70
	Co	235 (30,6)	533 (69,4)		39 (10,2)	157 (40,9)	188 (49,0)			
rs6010063 G/A	Ca	119 (50,9)	115 (49,1)	0,35	31 (26,5)	57 (48,7)	29 (24,8)	0,236	0,097	0,24
	Co	343 (44,7)	425 (55,3)		76 (19,8)	191 (49,7)	117 (30,5)			
rs8137951 A/G	Ca	82 (35,0)	152 (65,0)	0,75	14 (12,0)	54 (46,2)	49 (41,9)	0,124	0,10	0,25
	Co	255 (29,3)	543 (70,7)		33 (8,6)	159 (41,4)	192 (50,0)			
rs756638 A/G	Ca	44 (18,8)	190 (81,2)	0,0002	5 (4,3)	34 (29,1)	78 (66,7)	0,0000794	0,0001	0,0004
	Co	242 (31,5)	526 (68,5)		34 (8,9)	174 (45,3)	176 (45,8)			

Ca:Fälle; Co:Kontrollen; 1: erstes Allel; 2: zweites Allel; Signifikanz: P-Wert (HAPLOVIEW); Signifikanz: P-Wert* (FAMHAP); P-Wert¹ nach Armitage's Trend Test (FAMHAP); P-Wert² nach zweifacher Varianzanalyse (FAMHAP)

Tabelle 24: Allel- und Genotypverteilung - Katatonien (n=61) und Kontrollen (n=384)

SNP 1/2		Allelverteilung			Genotypverteilung					
		1 (%)	2 (%)	P-Wert	11 (%)	12 (%)	22 (%)	P-Wert*	P-Wert ¹	P-Wert ²
rs713692 G/A	Ca Co	34 (27,9) 254 (33,1)	88 (72,1) 514 (66,9)	0,25	6 (9,8) 43 (11,2)	22 (36,1) 168 (43,8)	33 (54,1) 173 (45,1)	0,19	0,26	0,42
rs9616915 C/T	Ca Co	68 (55,7) 387 (50,4)	54 (44,3) 381 (49,6)	0,45	22 (36,1) 96 (25,0)	24 (39,3) 195 (50,8)	15 (24,6) 93 (24,2)	0,95	0,28	0,15
rs739365 T/C	Ca Co	34 (28,3) 235 (30,6)	86 (71,7) 533 (69,4)	0,13	5 (8,3) 39 (10,2)	24 (40,0) 157 (40,9)	31 (51,7) 188 (49,0)	0,70	0,62	0,88
rs6010063 G/A	Ca Co	59 (48,4) 343 (44,7)	63 (51,6) 425 (55,3)	0,27	19 (31,1) 76 (19,8)	21 (34,4) 191 (49,7)	21 (34,4) 117 (30,5)	0,54	0,45	0,05
rs8137951 A/G	Ca Co	44 (36,1) 255 (29,3)	78 (63,9) 543 (70,7)	0,62	12 (19,7) 33 (8,6)	20 (32,8) 159 (41,4)	29 (47,5) 192 (50,0)	0,72	0,14	0,02
rs756638 A/G	Ca Co	32 (26,2) 242 (31,5)	90 (73,8) 526 (68,5)	0,24	0 (0,00) 34 (8,9)	32 (52,5) 174 (45,3)	29 (47,5) 176 (45,8)	0,80	0,22	0,05

Ca:Fälle; Co:Kontrollen; 1: erstes Allel; 2: zweites Allel; Signifikanz: P-Wert (HAPLOVIEW); Signifikanz: P-Wert* (FAMHAP); P-Wert¹ nach Armitage's Trend Test (FAMHAP); P-Wert² nach zweifacher Varianzanalyse (FAMHAP)

Tabelle 25: Allel- und Genotypverteilung - Paraphrenien (n=49) und Kontrollen (n=384)

SNP 1/2		Allelverteilung			Genotypverteilung					
		1 (%)	2 (%)	P-Wert	11 (%)	12 (%)	22 (%)	P-Wert*	P-Wert ¹	P-Wert ²
rs713692 G/A	Ca Co	28 (28,6) 254 (33,1)	70 (71,4) 514 (66,9)	0,37	4 (8,2) 43 (11,2)	20 (40,8) 168 (43,8)	25 (51,0) 173 (45,1)	0,43	0,37	0,67
rs9616915 C/T	Ca Co	54 (55,1) 387 (50,4)	44 (44,9) 381 (49,6)	0,27	16 (32,7) 96 (25,0)	22 (44,9) 195 (50,8)	11 (22,4) 93 (24,2)	0,79	0,38	0,51
rs739365 T/C	Ca Co	25 (25,5) 235 (30,6)	73 (74,5) 533 (69,4)	0,44	4 (8,2) 39 (10,2)	17 (34,7) 157 (40,9)	28 (57,1) 188 (49,0)	0,28	0,31	0,56
rs6010063 G/A	Ca Co	38 (38,8) 343 (44,7)	60 (61,2) 425 (55,3)	0,38	5 (10,2) 76 (19,8)	28 (57,1) 191 (49,7)	16 (32,7) 117 (30,5)	0,76	0,26	0,26
rs8137951 A/G	Ca Co	25 (25,5) 255 (29,3)	73 (74,5) 543 (70,7)	0,30	3 (6,1) 33 (8,6)	19 (38,8) 159 (41,4)	27 (55,1) 192 (50,0)	0,50	0,44	0,74
rs756638 A/G	Ca Co	33 (33,7) 242 (31,5)	65 (66,3) 526 (68,5)	0,67	5 (10,2) 34 (8,9)	23 (46,9) 174 (45,3)	21 (42,9) 176 (45,8)	0,69	0,66	0,91

Ca:Fälle; Co:Kontrollen; 1: erstes Allel; 2: zweites Allel; Signifikanz: P-Wert (HAPLOVIEW); Signifikanz: P-Wert* (FAMHAP); P-Wert¹ nach Armitage's Trend Test (FAMHAP); P-Wert² nach zweifacher Varianzanalyse (FAMHAP)

Tabelle 26: Odds Ratios – Unsystematische Schizophrenien und deren Untergruppen

SNP 1/2	Diagnosen	Odds Ratios – Unsystematische und Untergruppen									
		Allelverteilung				Genotypverteilung					
		1	KI	2	KI	11	KI	12	KI	22	KI
rs713692 G/A	Unsystematische S.	0,95	0,78-1,15	1,05	0,87-1,28	0,95	0,63-1,42	0,95	0,73-1,23	1,08	0,83-1,39
	Affektvolle P.	1,00	0,76-1,33	0,10	0,75-1,33	1,01	0,55-1,83	0,10	0,68-1,46	0,10	0,68-1,46
	Kataphasie	0,84	0,63-1,13	1,19	0,88-1,60	0,86	0,46-1,63	0,83	0,56-1,23	1,27	0,87-1,87
	Periodische K.	0,97	0,78-1,21	1,03	0,83-1,28	0,96	0,60-1,53	0,98	0,73-1,32	1,04	0,77-1,39
rs9616915 C/T	Unsystematische S.	1,08	0,91-1,30	0,92	0,77-1,11	1,14	0,86-1,52	0,95	0,74-1,23	0,93	0,69-1,25
	Affektvolle P.	1,04	0,80-1,36	0,96	0,74-1,26	0,91	0,58-1,41	1,25	0,86-1,82	0,81	0,51-1,28
	Kataphasie	1,31	0,99-1,72	0,77	0,58-1,01	1,52	0,10-2,30	0,85	0,58-1,26	0,76	0,47-1,22
	Periodische K.	1,02	0,83-1,25	0,98	0,80-1,21	1,11	0,80-1,55	0,89	0,66-1,19	1,06	0,75-1,48
rs739365 T/C	Unsystematische S.	1,01	0,83-1,23	0,99	0,81-1,20	0,86	0,56-1,32	1,14	0,86-1,47	0,93	0,72-1,20
	Affektvolle P.	1,07	0,80-1,42	0,94	0,70-1,25	0,77	0,39-1,51	1,34	0,91-1,95	0,82	0,56-1,20
	Kataphasie	0,98	0,73-1,31	1,03	0,76-1,38	0,67	0,32-1,37	1,24	0,84-1,82	0,92	0,63-1,35
	Periodische K.	1,01	0,80-1,26	0,10	0,80-1,24	0,98	0,60-1,59	1,03	0,76-1,38	0,98	0,74-1,32
rs6010063 G/A	Unsystematische S.	1,03	0,86-1,24	0,97	0,81-1,16	1,04	0,76-1,43	1,01	0,78-1,30	0,96	0,73-1,26
	Affektvolle P.	1,16	0,89-1,51	0,86	0,66-1,13	1,01	0,63-1,61	1,34	0,92-1,95	0,69	0,45-1,07
	Kataphasie	1,06	0,81-1,40	0,94	0,72-1,24	1,08	0,67-1,73	1,03	0,70-1,50	0,93	0,60-1,40
	Periodische K.	0,97	0,79-1,19	1,03	0,84-1,27	1,04	0,73-1,50	0,89	0,66-1,19	1,11	0,81-1,52
rs8137951 A/G	Unsystematische S.	1,04	0,85-1,27	0,96	0,79-1,17	0,95	0,60-1,49	1,11	0,86-1,43	0,92	0,72-1,19
	Affektvolle P.	1,07	0,80-1,44	0,93	0,70-1,24	0,67	0,32-1,45	1,40	0,96-2,04	0,80	0,55-1,16
	Kataphasie	0,87	0,64-1,19	1,15	0,84-1,55	0,80	0,38-1,67	0,91	0,62-1,35	1,17	0,79-1,71
	Periodische K.	1,10	0,88-1,38	0,91	0,73-1,14	1,14	0,69-1,88	1,08	0,80-1,45	0,89	0,66-1,19
rs756638 A/G	Unsystematische S.	0,78	0,64-0,95	1,29	1,06-1,57	0,69	0,43-1,12	0,81	0,62-1,04	1,37	1,06-1,76
	Affektvolle P.	0,74	0,55-1,00	1,34	0,10-1,82	0,28	0,10-0,80	1,02	0,70-1,48	1,26	0,87-1,84
	Kataphasie	0,77	0,57-1,05	1,30	0,96-1,76	1,03	0,53-2,01	0,63	0,42-0,94	1,54	1,05-2,27
	Periodische K.	0,79	0,63-0,10	1,26	1,00-1,58	0,75	0,43-1,30	0,81	0,60-1,08	1,35	1,00-1,80

1: erstes Allel; 2: zweites Allel; S.: Schizophrenien; P.: Paraphrenie; K.: Katatonie; KI: 95% Konfidenzintervall

Tabelle 27: Allel- und Genotypverteilung - Kataphasie (n=143) und Kontrollen (n=384)

SNP 1/2		Allelverteilung			Genotypverteilung					
		1 (%)	2 (%)	P-Wert	11 (%)	12 (%)	22 (%)	P-Wert*	P-Wert ¹	P-Wert ²
rs713692 G/A	Ca Co	84 (29,4) 254 (33,1)	202 (70,6) 514 (66,9)	0,25	14 (9,8) 43 (11,2)	56 (39,2) 168 (43,8)	73 (51,0) 173 (45,1)	0,22	0,26	0,47
rs9616915 C/T	Ca Co	163 (57,0) 387 (50,4)	123 (43,0) 381 (49,6)	0,67	48 (33,6) 96 (25,0)	67 (46,9) 195 (50,8)	28 (19,6) 93 (24,2)	0,26	0,06	0,13
rs739365 T/C	Ca Co	86 (30,1) 235 (30,6)	200 (69,9) 533 (69,4)	0,38	10 (7,0) 39 (10,2)	66 (46,2) 157 (40,9)	67 (46,9) 188 (49,0)	0,67	0,87	0,39
rs6010063 G/A	Ca Co	132 (46,2) 343 (44,7)	154 (53,8) 425 (55,3)	0,56	30 (21,0) 76 (19,8)	72 (50,3) 191 (49,7)	41 (28,7) 117 (30,5)	0,69	0,66	0,91
rs8137951 A/G	Ca Co	76 (26,6) 255 (29,3)	210 (73,4) 543 (70,7)	0,87	10 (7,0) 33 (8,6)	56 (39,2) 159 (41,4)	77 (53,8) 192 (50,0)	0,43	0,38	0,69
rs756638 A/G	Ca Co	75 (26,2) 242 (31,5)	211 (73,8) 526 (68,5)	0,10	13 (9,1) 34 (8,9)	49 (34,3%) 174 (45,3%)	81 (56,6) 176 (45,8)	0,03	0,10	0,06

Ca:Fälle; Co:Kontrollen; 1: erstes Allel; 2: zweites Allel; Signifikanz: P-Wert (HAPLOVIEW); Signifikanz: P-Wert* (FAMHAP); P-Wert¹ nach Armitage's Trend Test (FAMHAP); P-Wert² nach zweifacher Varianzanalyse (FAMHAP)

Tabelle 28: Allel- und Genotypverteilung – periodische Katatonie (n=342) und Kontrollen (n=384)

SNP 1/2		Allelverteilung			Genotypverteilung					
		1 (%)	2 (%)	P-Wert	11 (%)	12 (%)	22 (%)	P-Wert*	P-Wert ¹	P-Wert ²
rs713692 G/A	Ca	222 (32,5)	462 (67,5)	0,80	37 (10,8)	148 (43,3)	157 (45,9)	0,82	0,80	0,97
	Co	254 (33,1)	514 (66,9)		43 (11,2)	168 (43,8)	173 (45,1)			
rs9616915 C/T	Ca	347 (50,9)	335 (49,1)	0,76	92 (27,0)	163 (47,8)	86 (25,2)	0,76	0,85	0,72
	Co	387 (50,4)	381 (49,6)		96 (25,0)	195 (50,8)	93 (24,2)			
rs739365 T/C	Ca	210 (30,7)	474 (69,3)	0,41	34 (9,9)	142 (41,5)	166 (48,5)	0,91	0,97	0,98
	Co	235 (30,6)	533 (69,4)		39 (10,2)	157 (40,9)	188 (49,0)			
rs6010063 G/A	Ca	300 (43,9)	384 (56,1)	0,85	70 (20,5)	160 (46,8)	112 (32,7)	0,51	0,76	0,72
	Co	343 (44,7)	425 (55,3)		76 (19,8)	191 (49,7)	117 (30,5)			
rs8137951 A/G	Ca	214 (31,3)	470 (68,7)	0,97	33 (9,6)	148 (43,3)	161 (47,1)	0,43	0,41	0,71
	Co	255 (29,3)	543 (70,7)		33 (8,6)	159 (41,4)	192 (50,0)			
rs756638 A/G	Ca	182 (26,8)	498 (73,2)	0,05	23 (6,8)	136 (40,0)	181 (53,2)	0,05	0,04	0,12
	Co	242 (31,5)	526 (68,5)		34 (8,9)	174 (45,3)	176 (45,8)			

Ca:Fälle; Co:Kontrollen; 1: erstes Allel; 2: zweites Allel; Signifikanz: P-Wert (HAPLOVIEW); Signifikanz: P-Wert* (FAMHAP); P-Wert¹ nach Armitage's Trend Test (FAMHAP); P-Wert² nach zweifacher Varianzanalyse (FAMHAP)

Tabelle 29: Allel- und Genotypverteilung - affektvollen Paraphrenie (n=151) und Kontrollen (n=384)

SNP 1/2		Allelverteilung			Genotypverteilung				P-Wert ¹	P-Wert ²
		1 (%)	2 (%)	P-Wert	11 (%)	12 (%)	22 (%)	P-Wert*		
rs713692 G/A	Ca	100 (33,1)	202 (66,9)	0,99	17 (11,3)	66 (43,7)	68 (45,0)	0,10	0,99	1
	Co	254 (33,1)	514 (66,9)		43 (11,2)	168 (43,8)	173 (45,1)			
rs9616915 C/T	Ca	155 (51,3)	147 (48,7)	0,28	35 (23,2)	85 (56,3)	31 (20,5)	0,36	0,78	0,49
	Co	387 (50,4)	381 (49,6)		96 (25,0)	195 (50,8)	93 (24,2)			
rs739365 T/C	Ca	96 (32,0)	204 (68,0)	0,63	12 (8,0)	72 (48,0)	66 (44,0)	0,30	0,66	0,31
	Co	235 (30,6)	533 (69,4)		39 (10,2)	157 (40,9)	188 (49,0)			
rs6010063 G/A	Ca	146 (48,3)	156 (51,7)	0,78	30 (19,9)	86 (57,0)	35 (23,2)	0,09	0,27	0,21
	Co	343 (44,7)	425 (55,3)		76 (19,8)	191 (49,7)	117 (30,5)			
rs8137951 A/G	Ca	93 (30,8)	209 (69,2)	0,66	9 (6,0)	75 (49,7)	67 (44,4)	0,24	0,62	0,19
	Co	255 (29,3)	543 (70,7)		33 (8,6)	159 (41,4)	192 (50,0)			
rs756638 A/G	Ca	77 (25,5)	225 (74,5)	0,05	4 (2,6)	69 (45,7)	78 (51,7)	0,23	0,04	0,04
	Co	242 (31,5)	526 (68,5)		34 (8,9)	174 (45,3)	176 (45,8)			

Ca:Fälle; Co:Kontrollen; 1: erstes Allel; 2: zweites Allel; Signifikanz: P-Wert (HAPLOVIEW); Signifikanz: P-Wert* (FAMHAP); P-Wert¹ nach Armitage's Trend Test (FAMHAP); P-Wert² nach zweifacher Varianzanalyse (FAMHAP)

Tabelle 30: Odds Ratios – Zyklische Psychosen und deren Untergruppen

SNP 1/2	Diagnosen	Odds Ratios – Zyklische und Untergruppen									
		Allelverteilung				Genotypverteilung					
		1	KI	2	KI	11	KI	12	KI	22	KI
rs713692 G/A	Zyklische Psychosen	0,91	0,73-1,15	1,10	0,87-1,38	1,05	0,65-1,67	0,82	0,60-1,11	1,20	0,89-1,62
	Angst-Glücks-Psy.	0,92	0,67-1,26	1,09	0,80-1,49	0,72	0,35-1,48	1,09	0,72-1,64	1,03	0,68-1,56
	Motilitätspsychose	1,13	0,81-1,57	0,89	0,64-1,24	1,49	0,79-2,81	0,86	0,54-1,35	0,97	0,62-1,53
	Verwirrtheits-Psy.	0,71	0,50-1,02	1,40	0,98-2,01	1,05	0,52-2,13	0,52	0,32-0,85	1,80	1,14-2,84
rs9616915 C/T	Zyklische Psychosen	0,10	0,81-1,23	1,00	0,81-1,24	1,14	0,81-1,60	0,81	0,60-1,10	1,15	0,82-1,62
	Angst-Glücks-Psy.	1,05	0,79-1,41	0,95	0,71-1,27	1,19	0,75-1,88	0,85	0,56-1,28	1,04	0,65-1,68
	Motilitätspsychose	0,97	0,70-1,32	1,04	0,76-1,43	1,01	0,61-1,70	0,91	0,58-1,43	1,12	0,67-1,87
	Verwirrtheits-Psy.	0,96	0,70-1,33	1,04	0,75-1,43	1,21	0,73-1,10	0,69	0,44-1,09	1,33	0,81-2,19
rs739365 T/C	Zyklische Psychosen	0,80	0,63-1,02	1,25	0,98-1,58	0,78	0,46-1,32	0,82	0,60-1,11	1,32	0,98-1,78
	Angst-Glücks-Psy.	0,97	0,71-1,33	1,03	0,75-1,41	0,72	0,34-1,53	1,18	0,78-1,79	0,94	0,63-1,42
	Motilitätspsychose	0,74	0,51-1,06	1,36	0,94-1,96	0,82	0,37-1,83	0,68	0,42-1,09	1,54	0,97-2,43
	Verwirrtheits-Psy.	0,67	0,46-0,98	1,49	1,02-2,16	0,82	0,37-1,83	0,58	0,36-0,95	1,76	1,11-2,79
rs6010063 G/A	Zyklische Psychosen	0,77	0,62-0,95	1,31	1,05-1,62	0,49	0,31-0,75	1,24	0,92-1,67	1,19	0,87-1,64
	Angst-Glücks-Psy.	0,66	0,48-0,89	1,53	1,13-2,06	0,37	0,18-0,74	1,12	0,74-1,68	1,47	0,96-2,25
	Motilitätspsychose	0,74	0,53-1,03	1,35	0,98-1,88	0,48	0,24-0,96	1,17	0,75-1,84	1,27	0,79-2,04
	Verwirrtheits-Psy.	0,96	0,70-1,32	1,04	0,76-1,44	0,65	0,34-1,23	1,49	0,94-2,35	0,83	0,50-1,37
rs8137951 A/G	Zyklische Psychosen	0,97	0,77-1,22	1,03	0,82-1,30	0,86	0,49-1,49	1,04	0,77-1,41	1,01	0,75-1,36
	Angst-Glücks-Psy.	1,42	1,05-1,93	0,70	0,52-0,95	1,64	0,87-3,09	1,28	0,85-1,93	0,64	0,42-0,98
	Motilitätspsychose	0,73	0,50-1,05	1,38	0,95-1,99	0,47	0,16-1,35	0,86	0,54-1,37	1,38	0,87-2,17
	Verwirrtheits-Psy.	0,74	0,51-1,07	1,36	0,94-1,97	0,35	0,11-1,17	0,96	0,61-1,52	1,29	0,82-2,04
rs756638 A/G	Zyklische Psychosen	0,74	0,58-0,94	1,35	1,07-1,71	0,87	0,50-1,50	0,66	0,48-0,90	1,56	1,16-2,12
	Angst-Glücks-Psy.	0,69	0,50-0,97	1,44	1,04-2,01	0,64	0,28-1,48	0,70	0,46-1,07	1,60	1,06-2,42
	Motilitätspsychose	0,78	0,54-1,11	1,29	0,90-1,84	1,08	0,50-2,33	0,61	0,38-0,98	1,56	0,99-2,45
	Verwirrtheits-Psy.	0,77	0,54-1,10	1,31	0,91-1,87	0,96	0,43-2,14	0,65	0,41-1,04	1,53	0,97-2,41

1: erstes Allel; 2: zweites Allel; Psy.: Psychose; KI: 95% Konfidenzintervall

Tabelle 31: Allel- und Genotypverteilung - Motilitätspsychose (n=95) und Kontrollen (n=384)

SNP 1/2		Allelverteilung			Genotypverteilung						P-Wert ¹	P-Wert ²
		1 (%)	2 (%)	P-Wert	11 (%)	P-Wert*	12 (%)	P-Wert*	22 (%)	P-Wert*		
rs713692 G/A	Ca	68 (35,8)	122 (64,2)	0,48	15 (15,8)	0,22	38 (40,0)	0,509	42 (44,2)	0,88	0,49	0,45
	Co	254 (33,1)	514 (66,9)		43 (11,2)		168 (43,8)		173 (45,1)			
rs9616915 C/T	Ca	94 (49,5)	96 (50,5)	0,07	24 (25,3)	0,96	46 (48,4)	0,680	25 (26,3)	0,67	0,82	0,90
	Co	387 (50,4)	381 (49,6)		96 (25,0)		195 (50,8)		93 (24,2)			
rs739365 T/C	Ca	46 (24,5)	142 (75,5)	0,09	8 (8,5)	0,63	30 (31,9)	0,110	56 (59,6)	0,07	0,11	0,18
	Co	235 (30,6)	533 (69,4)		39 (10,2)		157 (40,9)		188 (49,0)			
rs6010063 G/A	Ca	71 (37,4)	119 (62,6)	0,82	10 (10,5)	0,04	51 (53,7)	0,491	34 (35,8)	0,32	0,07	0,10
	Co	343 (44,7)	425 (55,3)		76 (19,8)		191 (49,7)		117 (30,5)			
rs8137951 A/G	Ca	44 (23,2)	146 (76,8)	0,10	4 (4,2)	0,15	36 (37,9)	0,533	55 (57,9)	0,17	0,09	0,22
	Co	255 (29,3)	543 (70,7)		33 (8,6)		159 (41,4)		192 (50,0)			
rs756638 A/G	Ca	50 (26,3)	140 (73,7)	0,16	9 (9,5)	0,85	32 (33,7)	0,0404	54 (56,8)	0,06	0,16	0,11
	Co	242 (31,5)	526 (68,5)		34 (8,9)		174 (45,3)		176 (45,8)			

Ca:Fälle; Co:Kontrollen; 1: erstes Allel; 2: zweites Allel; Signifikanz: P-Wert (HAPLOVIEW); Signifikanz: P-Wert* (FAMHAP); P-Wert¹ nach Armitage's Trend Test (FAMHAP); P-Wert² nach zweifacher Varianzanalyse (FAMHAP)

Tabelle 32: Allel- und Genotypverteilung - Verwirrtheitspsychose (n=94) und Kontrollen (n=384)

SNP 1/2		Allelverteilung			Genotypverteilung						P-Wert ¹	P-Wert ²
		1 (%)	2 (%)	P- Wert	11 (%)	P- Wert*	12 (%)	P- Wert*	22 (%)	P- Wert*		
rs713692 G/A	Ca	49 (26,1)	139 (73,9)	0,08	11 (11,7)	0,89	27 (28,7)	0,008	56 (59,6)	0,01	0,07	0,02
	Co	254 (33,1)	514 (66,9)		43 (11,2)		168 (43,8)		173 (45,1)			
rs9616915 C/T	Ca	93 (49,5)	95 (50,5)	0,78	27 (28,7)	0,46	39 (41,5)	0,11	28 (29,8)	0,27	0,82	0,26
	Co	387 (50,4)	381 (49,6)		96 (25,0)		195 (50,8)		93 (24,2)			
rs739365 T/C	Ca	43 (22,9)	145 (77,1)	0,09	8 (8,5)	0,63	27 (28,7)	0,03	59 (62,8)	0,02	0,04	0,05
	Co	235 (30,6)	533 (69,4)		39 (10,2)		157 (40,9)		188 (49,0)			
rs6010063 G/A	Ca	82 (43,6)	106 (56,4)	0,82	13 (13,8)	0,18	56 (59,6)	0,09	25 (26,6)	0,46	0,79	0,20
	Co	343 (44,7)	425 (55,3)		76 (19,8)		191 (49,7)		117 (30,5)			
rs8137951 A/G	Ca	44 (23,4)	144 (76,6)	0,03	3 (3,2)	0,08	38 (40,4)	0,86	53 (56,4)	0,27	0,10	0,17
	Co	255 (29,3)	543 (70,7)		33 (8,6)		159 (41,4)		192 (50,0)			
rs756638 A/G	Ca	49 (26,1)	139 (73,9)	0,10	8 (8,5)	0,92	33 (35,1)	0,07	53 (56,4)	0,07	0,14	0,17
	Co	242 (31,5)	526 (68,5)		34 (8,9)		174 (45,3)		176 (45,8)			

Ca:Fälle; Co:Kontrollen; 1: erstes Allel; 2: zweites Allel; Signifikanz: P-Wert (HAPLOVIEW); Signifikanz: P-Wert* (FAMHAP); P-Wert¹ nach Armitage's Trend Test (FAMHAP); P-Wert² nach zweifacher Varianzanalyse (FAMHAP)

Tabelle 33: Allel- und Genotypverteilung – Angst-Glück-Psychose (n=120) und Kontrollen (n=384)

SNP 1/2		Allelverteilung			Genotypverteilung						P-Wert ¹	P-Wert ²
		1 (%)	2 (%)	P-Wert	11 (%)	P-Wert*	12 (%)	P-Wert*	22 (%)	P-Wert*		
rs713692 G/A	Ca	75 (31,3)	165 (68,8)	0,60	10 (8,3)	0,37	55 (45,8)	0,69	55 (45,8)	0,88	0,60	0,67
	Co	254 (33,1)	514 (66,9)		43 (11,2)		168 (43,8)		173 (45,1)			
rs9616915 C/T	Ca	124 (51,7)	116 (48,3)	0,006	34 (28,3)	0,47	56 (46,7)	0,43	30 (25,0)	0,86	0,73	0,70
	Co	387 (50,4)	381 (49,6)		96 (25,0)		195 (50,8)		93 (24,2)			
rs739365 T/C	Ca	72 (30,0)	168 (70,0)	0,02	9 (7,5)	0,39	54 (45,0)	0,43	57 (47,5)	0,78	0,86	0,58
	Co	235 (30,6)	533 (69,4)		39 (10,2)		157 (40,9)		188 (49,0)			
rs6010063 G/A	Ca	83 (34,6)	157 (65,4)	0,73	10 (8,3)	0,004	63 (52,5)	0,60	47 (39,2)	0,08	0,005	0,01
	Co	343 (44,7)	425 (55,3)		76 (19,8)		191 (49,7)		117 (30,5)			
rs8137951 A/G	Ca	89 (37,1)	151 (62,9)	0,86	16 (13,3)	0,13	57 (47,5)	0,24	47 (39,2)	0,04	0,02	0,08
	Co	255 (29,3)	543 (70,7)		33 (8,6)		159 (41,4)		192 (50,0)			
rs756638 A/G	Ca	58 (24,2)	182 (75,8)	0,03	7 (5,8)	0,29	44 (36,7)	0,10	69 (57,5)	0,03	0,03	0,08
	Co	242 (31,5)	526 (68,5)		34 (8,9)		174 (45,3)		176 (45,8)			

Ca:Fälle; Co:Kontrollen; 1: erstes Allel; 2: zweites Allel; Signifikanz: P-Wert (HAPLOVIEW); Signifikanz: P-Wert* (FAMHAP); P-Wert¹ nach Armitage's Trend Test (FAMHAP); P-Wert² nach zweifacher Varianzanalyse (FAMHAP)

Danksagung

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. J. Deckert, dem Direktor der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der Universität Würzburg, möchte ich mich für die Möglichkeit zur Promotion an seiner Klinik bedanken.

Besonderer Dank gebührt Herrn Prof. Dr. G. Stöber für die freundliche Überlassung meines Promotionsthemas und seiner zuverlässigen und fachkompetenten Betreuung.

Mein herzlicher Dank gilt meinem Betreuer, Herrn Dr. M. Gawlik, für die exzellente Betreuung. Ohne sein Engagement und seine Geduld wäre diese Studie nicht möglich gewesen.

Danken möchte ich auch Frau N. Stövesand für ihre tatkräftige Unterstützung im Labor. Die kollegiale und freundschaftliche Atmosphäre werden mich meine Zeit als Doktorandin in bester Erinnerung behalten lassen.

Ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern, ohne die meine akademische Ausbildung und diese Promotionsarbeit nicht möglich gewesen wären. Außerdem möchte ich mich bei meiner gesamten Familie sowie meinem Freundeskreis herzlich für die aufgebrauchte Geduld, Unterstützung und stetige Ermutigung bedanken.

Lebenslauf
