

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeuroI NeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

Genetik der Schizophrenie //

Genetics in schizophrenia

Rujescu D

Journal für Neurologie

Neurochirurgie und Psychiatrie

2019; 20 (2), 76-79

Homepage:

www.kup.at/

JNeuroI NeurochirPsychiatr

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031117M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

76. Jahrestagung

Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie DGNC

Joint Meeting mit der Französischen
Gesellschaft für Neurochirurgie



2025
1.-4. Juni
HANNOVER

www.dgnc-kongress.de

Im Spannungsfeld zwischen
Forschung und Patientenversorgung

PROGRAMM JETZT ONLINE EINSEHEN!



Deutsche
Gesellschaft für
Epileptologie



64. JAHRESTAGUNG

der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie

10.-13. Juni 2026
Würzburg



Genetik der Schizophrenie

D. Rujescu

Kurzfassung: Die Schizophrenie ist eine schwerwiegende psychiatrische Erkrankung mit einem genetischen Anteil von ca. 64–81 %. In den letzten Jahren wurden neben Kopplungs- und Kandidatengenstudien v.a. relevante genomweite Assoziationsstudien (GWAS), Studien zu strukturellen Variationen (CNVs, Copy Number Variants) und Sequenzierungen (NGS, Next Generation Sequencing) publiziert. Die bislang letzte und weltweit größte genetische Studie zur Schizophrenie zeigte 128 genomweit signifikante Polymorphismen (SNPs, single nucleotide polymorphisms) auf. Die deutlichste Assoziation liegt im MHC-Bereich (major histocompatibility complex). Zusätzlich zu Polymorphismen haben strukturelle Variationen (CNVs, copy number variants) bei einer Teilgruppe der Patienten einen sehr hohen, vermutlich ursächlichen Einfluss. Hierzu zählen v.a. Mikrodeletionen (1q21.1; 2p16.3; 3q29; 15q11.2; 15q13.3; 16p11.2; 17p12; 17q12) als auch Mikroduplikationen (1q21.1; 7q11.23; 7q36.3; 15q11-13; 16p11.2; 16p13.11).

Es ist davon auszugehen, dass die neuen Sequenzieretechniken zu einem enormen weiteren

Wissenszuwachs hinsichtlich der Pathophysiologie der Schizophrenie führen werden. In Zukunft kann dies zum einen dazu beitragen, die Diagnostik und Früherkennung zu verbessern und zum anderen die medikamentöse Behandlung individuell auf das genetische Profil der Patienten anzupassen.

Schlüsselwörter: Genetik, Schizophrenie, GWAS (genomweite Assoziationsstudie), CNV (Copy Number Variant), NGS (Next Generation Sequencing)

Abstract: Genetics in schizophrenia. Schizophrenia is a severe psychiatric disease with a relative contribution of genetic factors of up to 64–81 %. Beside linkage- and candidate gene studies, especially genome wide association studies (GWAS), studies on copy number variants (CNVs) as well as studies on next generation sequencing (NGS) were published. The so far latest and worldwide largest study on genetics of schizophrenia showed 128 genome

wide significant polymorphisms (SNPs, single nucleotide polymorphisms). Especially the MHC (major histocompatibility complex) association shows highest impact. Beside polymorphisms also structural variants (CNVs, copy number variants) do have a highest impact in a subsample of patients. These CNVs are mainly microdeletions (1q21.1; 2p16.3; 3q29; 15q11.2; 15q13.3; 16p11.2; 17p12; 17q12, 22q11.21) as well as microduplications (1q21.1; 7q11.23; 7q36.3; 15q11-13; 16p11.2; 16p13.11).

A large, new body of evidence on genetics of schizophrenia is expected through next generation sequencing techniques. In the future, these findings could help to improve diagnostics and early detection and to adapt drug treatment on the genetic profile of patients. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2019; 20 (2): 76–9.**

Key-words: Genetics, Schizophrenie, GWAS (Genome Wide Association Study), CNV (Copy Number Variant), NGS (Next Generation Sequencing)

■ Einleitung

Psychische Störungen werden von einem Zusammenspiel genetischer Anlagen als auch von Umweltbedingungen beeinflusst. Die letzten wenigen Jahrzehnte haben entscheidend zur Aufklärung dieser Interaktionen beigetragen. Das Feld der psychiatrischen Genetik hat sich von Familienstudien hin zu genomweiten molekularen Sequenzieransätzen rasant entwickelt. Die molekulargenetische Analyse ist somit zur wichtigsten Erkenntnisquelle der Pathophysiologie und Neurobiologie psychischer Störungen geworden. Sie hat bereits heute diese Konzepte stark beeinflusst. Besonders deutlich wird der Fortschritt auf dem Gebiet der Schizophrenie, welche neben Autismus und Bipolarer Störung die höchste Heritabilität zeigt. Diese starke genetische Komponente wurde über viele Jahre in Familien-, Zwillings- und Adoptionsstudien analysiert und beläuft sich auf 64–81 %. In der Gesamtbevölkerung beträgt das Risiko, an einer Schizophrenie zu erkranken, 0,5–1 %, d.h. in Deutschland sind ca. 800.000 Personen betroffen. Das Risiko, an einer Schizophrenie zu erkranken, steigt jedoch mit dem Grad der genetischen Verwandtschaft. Liegt es bei Verwandten dritten Grades noch bei ca. 2 %, so beträgt es bei Verwandten ersten Grades bereits 9 % und bei monozygoten Zwillingen 50 %. Adoptierte Kinder mit einem schizophrenen leiblichen Elternteil erkranken 6–10-mal häufiger als die Allgemeinbevölkerung [1–3].

Eingelangt am 31.05.2017, angenommen nach Review und Überarbeitung am 17.01.2019

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Deutschland

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. Dan Rujescu, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, D-06112 Halle, Julius-Kühn-Straße 7, E-mail: dan.rujescu@uk-halle.de

■ Frühe genetische Untersuchungsmethoden

Wie bei monogenetischen Erkrankungen stellten bei der Schizophrenie Anfang der 1990er Jahre zunächst Kopplungs- bzw. Linkage-Studien die Methode der ersten Wahl dar. Diese basieren darauf, dass nah nebeneinander liegende genetische Marker eher gemeinsam weitergegeben werden als Varianten, die weit auf dem Chromosom auseinander liegen. Je näher also ein unbekannter Krankheitsgenort bei einem bekannten Marker liegt, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit einer gemeinsamen Vererbung mit diesem Marker. Infolgedessen kann der Genort für die Erkrankung eingegrenzt werden.

Eine Voraussetzung für Kopplungsstudien sind Familien, in denen mehrere Personen in mindestens zwei Generationen erkrankt sind. Für Erkrankungen, die nicht den Mendel'schen Regeln folgen, sind diese Methoden leider nicht gut geeignet, so dass frühe Befunde für die Schizophrenie oft nicht repliziert werden konnten. Ng et al. [4] publizierten eine der größten Meta-Analysen mit 32 unabhängigen Studien und zeigten Hinweise auf Loci auf 5q (142–168 Mb) und 2q (103–134 Mb). Zwar konnte eine neuere Meta-Analyse eine partielle Überlapung zu 2q zeigen [5, 6], insgesamt war der Ansatz der Kopplungsstudien in der Schizophrenie jedoch wenig erfolgreich.

Viel versprechender als der Ansatz der Kopplungsstudien erschien Mitte der 1990er Jahre der Ansatz der Kandidatengen- bzw. Assoziationsstudien. Hierbei werden Allel- bzw. Genotyphäufigkeiten zwischen einer Gruppe mit dem jeweils interessierenden Phänotypen (z. B. Schizophrenie) mit einer Kontrollgruppe, die diesen Phänotypen nicht aufweist, verglichen. Sollte ein Allel signifikant häufiger in der Patientengruppe gefunden werden, so spricht man von einem Risikoallel.

Leider waren bis zum Einsatz der genomweiten Assoziationsstudien die untersuchten Stichproben in der psychiatrischen Genetikforschung eher klein und Replikationen fehlten meist, so dass die Aussagekraft dieser frühen Kandidatengenstudien nur begrenzt ist.

Eine umfangreiche Meta-Analyse über die am häufigsten untersuchten Kandidatengene für die Schizophrenie stellen Gatt et al. [7] vor. Die stärksten Assoziationen zeigen sich für Gene, die an der Modulation von Dopamin (COMT, DRD2, DRD3, DRD4), Glutamat (DAOA, GABRB2, NRG1) oder Serotonin (HTR2A, SLC6A4, TPH1) sowie an der neuronalen Entwicklung (AHI1, MTHFR, RELN, TRKA) oder dem Immunsystem (IL1B) beteiligt sind.

■ Genomweite Assoziationsstudien

Genomweite Assoziationsstudien sind eng mit dem technologischen Fortschritt genetischer Bestimmungen verbunden. Das Potential dieser Arrays, Millionen von Polymorphismen in einem Ansatz zu untersuchen, hat zu einer Explosion von Erkenntnissen im Bereich der psychiatrischen Genetik geführt. Bei genomweiten Assoziationsstudien wird eine große Anzahl (z. B. mindestens 300.000) genetischer Polymorphismen in umfangreichen Fall-Kontroll-Stichproben von möglichst mehreren 10.000 Probanden direkt bestimmt und alle weiteren Varianten auf der Basis von bekannten Genomsequenzierungsdaten des „1.000 Genomes Projects“ und der LD- (Linkage Disequilibrium) Struktur des menschlichen Genoms geschätzt (imputiert). Hierdurch ist es möglich, aus den ca. 8 Mio. Varianten diejenigen genetischen Polymorphismen zu identifizieren, die mit bestimmten Erkrankungen in Zusammenhang stehen. Der Vergleich der Allelhäufigkeiten zwischen einer Gruppe mit einem bestimmten Phänotyp und einer Gruppe, die diesen Phänotyp nicht aufzeigt, ermöglicht die Detektion von assoziierten Genvarianten.

Zwar konnten die ersten beiden Pilotstudien aufgrund der kostenbedingt geringen Fallzahl noch wenig aussagen [8, 9], die Nachfolgestudie von O'Donovan et al. [10] stellte jedoch einen Meilenstein in der Genetik der Schizophrenie dar. Mit Hilfe mehrerer tausend Kontrollen und Patienten konnte v.a. das Gen ZNF804A, ein Transkriptionsfaktor, mit der Schizophrenie in Verbindung gebracht werden. Mittlerweile wurden zahlreiche Studien zur funktionellen Untersuchung der assoziierten Variationen des ZNF804A-Gens durchgeführt. Es kristallisiert sich heraus, dass ZNF804A insbesondere auch an der neuronalen Plastizität beteiligt zu sein scheint [11].

Eine weitere, sehr groß angelegte Studie zur Genetik der Schizophrenie erfolgte durch das SGENE+-Konsortium [12]. Drei Hauptassoziationen in folgenden Genen bzw. Loci wurden gefunden: NRG1 (Neurogranin), TCF4 (Transkriptionsfaktor 4) und die MHC-Region (Major Histocompatibility Complex). Die Ergebnisse für MHC konnten unabhängig voneinander in zwei großen Konsortien repliziert werden [13, 14].

Jedoch konnten die zugrunde liegenden pathophysiologischen Mechanismen, die zur Entstehung der Schizophrenie beitragen, bisher nicht im Detail aufgeklärt werden. Für NRG1 beispielsweise ist bekannt, dass es die Verfügbarkeit von Cal-

modulin im Bereich der Postsynapse reguliert und dadurch einen Einfluss auf die synaptische Plastizität hat [15]. Der Transkriptionsfaktor TCF4 moduliert die Expression zahlreicher Gene. Darunter befinden sich zum einen Gene, die in der Hirnentwicklung und in der Signaltransduktion involviert sind und zum anderen enthalten auch einige bekannte Schizophrenie-Suszeptibilitätsloci funktionelle Bindungsstellen für TCF4 [16]. Des Weiteren scheint MHC, neben seiner primären Funktion in der Antigenprozessierung und -präsentation, eine wichtige Rolle für die Hirnentwicklung, die synaptische Plastizität und für die strukturelle Integrität des Gehirns zu spielen [17].

Momentan liegen für die Schizophrenie Ergebnisse aus der bis dato größten Stichprobe von schizophrenen Patienten (n = 36.989) und Kontrollprobanden (n = 113.075) im Rahmen des Psychiatric Genomics Consortiums (PGC) vor [18]. 128 unabhängige genomweite Assoziationen zeigen eine für multiples Testen korrigierte Signifikanz auf. Besonders deutlich tritt die MHC-Region hervor und stellt das momentan valide Ergebnis in der Genetik der Schizophrenie dar. Hierbei erklärt zudem eine allelische Variation am C4A-Locus, welcher sich in der MHC-Region befindet, einen bedeutenden Teil der Heritabilität. C4A scheint an der synaptischen Plastizität beteiligt zu sein und gibt somit eine mögliche funktionelle Erklärung für die Beteiligung des Immunsystems an der Schizophrenie-Pathogenese [19].

Genomweite Assoziationsstudien geben nicht nur die Möglichkeit, nach Einzelbasenaustauschpolymorphismen (SNPs) zu suchen, sondern auch strukturelle Varianten, d.h. „copy number variations“ (CNVs) aufzudecken. Hierbei handelt es sich meist um Deletionen oder Duplikationen einzelner DNA-Abschnitte. Bis zum Durchbruch der genomweiten Assoziationsstudien wurden für die Schizophrenie bis auf die große 22q11-Deletion keine Deletionen oder Duplikationen als ursächlich angesehen. Mittlerweile hat sich dieses Bild gewandelt. Eine erste große Studie diesbezüglich untersuchte insgesamt über 50.000 Individuen und ermittelte drei chromosomale Regionen, die mit der Schizophrenie hinsichtlich CNVs assoziiert waren (1q21.1; 15q11.2; 15q13.3) [20]. Interessanterweise waren diese Varianten zwar sehr selten, gingen jedoch mit großen Risikowerten von bis zu 15 einher. All diese drei Befunde konnten repliziert werden [21, 22] und zwischenzeitlich hat sich die Zahl der Deletionen und Duplikationen für die Schizophrenie stark erweitert [23, 24]. Deletionen: (1q21.1; 2p16.3; 3q29; 15q11.2; 15q13.3; 16p11.2; 17p12; 17q12), Duplikationen: (1q21.1; 7q11.23; 7q36.3; 15q11-13; 16p11.2; 16p13.11).

Es besteht die berechtigte Hoffnung, dass diese strukturellen Variationen, wenn auch nur bei einem kleinen Teil der Patienten, zu kausalen pathophysiologischen Zusammenhängen führen werden. Eventuell wäre somit sogar der direkte Weg für die Entwicklung von neuen medikamentösen Behandlungen bereitet.

■ Next Generation Sequencing

Die fast vollständige Sequenzierung eines humanen Genoms stellte zur Jahrtausendwende eine wissenschaftliche Sensation

dar. Seitdem haben sich die Technologien rasant weiterentwickelt. Heute ist es bereits sowohl hinsichtlich der Kosten als auch der Dauer möglich, größere Stichproben exom- bzw. sogar genomweit zu sequenzieren. Eine erste Studie zur Schizophrenie wurde 2011 von Girard et al. [25] publiziert. Es wurden die Exome von 14 Schizophrenie-Patienten und deren Eltern sequenziert und 15 De-novo-Mutationen gefunden. Eine zweite Studie sequenzierte die Exome von 53 bzw. 231 Trios und konnte neue bzw. bislang noch nicht beschriebene De-novo-Mutationen detektieren [26, 27].

Die bislang umfassendsten Sequenzierungen auf dem Gebiet der Schizophrenie wurden 2014 von Fromer et al. [28] und Purcell et al. [29] publiziert. Fromer et al. sequenzierten 623 Trios und detektierten eine Überrepräsentation von De-novo-Mutationen innerhalb des glutamatergen Systems. Die „back to back“ erschienene Arbeit von Purcell et al. [29] berichtet über die Sequenzierung von Exomen von 2.536 Schizophrenie-Patienten und 2.543 Kontrollen. Interessanterweise konnte eine Überrepräsentation von Genen aus dem glutamatergen System bestätigt werden. Der Zusammenhang zwischen der Schizophrenie und dem glutamatergen System, welcher davor bereits hauptsächlich aus neurobiologischen Studien bekannt war, konnte somit nochmals untermauert werden [30–32].

■ Polygenic Risk Scores

Neben den seltenen strukturellen Variationen mit hohem Risiko wird bei der Schizophrenie vom Zusammenspiel vieler häufiger Varianten mit jedoch kleinen Effektgrößen ausgegangen. Diese genetischen Polymorphismen können hierbei sowohl additiv als auch multiplikativ zum Risiko beitragen. Sehr wahrscheinlich tragen somit auch nicht genomweit signifikante Loci zu einem beträchtlichen Teil zum Gesamtrisiko bei. Diese Überlegungen führten zu mehreren Modellen der Risikovorhersage mit der aktuell gängigsten Methode der Berechnung der sogenannten „polygenic scores“. Hierbei werden auf Grundlage einer genomweiten Assoziationsstudie Scores für eine weitere unabhängige Stichprobe aus Kontrollen und Fällen gebildet. Der Score wird anschließend benutzt, um das Erkrankungsrisiko in der unabhängigen Stichprobe vorherzusagen und die erklärte Varianz zu schätzen. Nachdem im Vorfeld nicht bekannt ist, wieviele Marker zum Risiko beitragen, erfolgt die Berechnung des Scores für verschiedene p-Wert-Grenzen. Bei der Schizophrenie steigt in der Regel die erklärte Varianz mit Anzahl der eingeschlossenen Marker.

Die in der genomweiten Assoziationsstudie geschätzten Odds Ratios werden hierbei mit der geschätzten Genotyp-Wahrscheinlichkeit multipliziert und anschließend für alle eingeschlossenen Marker aufaddiert. Dieser Score bildet idealerweise das Erkrankungsrisiko ab und kann in einer logistischen Regression zur Vorhersage desselben verwendet werden [33].

In der letzten großen Studie des Psychiatric Genomic Consortiums [18] konnten auf diese Weise in einigen Stichproben bis zu 30% der Varianz erklärt werden. Polygenic Scores stellen aktuell einen vielversprechenden Forschungsbereich dar, da sie meist wesentlich besser replizierbar sind als einzelne genetische Marker.

■ Epigenetik

Die Epigenetik beschäftigt sich mit der Aktivität von Genen und untersucht, welche Faktoren die Genaktivität beeinflussen. Dabei werden unter Epigenetik alle in der Mitose oder Meiose vererbaren Veränderungen der Genexpression zusammengefasst, welche nicht die DNA-Sequenz selbst betreffen [34]. Zunehmend wird durch die rasche Entwicklung in diesem Bereich deutlich, dass Umweltfaktoren einen starken Einfluss auf die Genexpression haben. Dies ist im Bereich der psychiatrischen Erkrankungen besonders relevant, da ein Zusammenspiel von genetischen Faktoren und Umwelteinflüssen seit langem diskutiert wird. Zu den wichtigsten epigenetischen Mechanismen gehören die DNA-Methylierung, die posttranslationale Modifikation von Histonproteinen sowie nichtkodierende RNAs.

Epigenetische Unterschiede können auch die häufig zu beobachtende Diskordanz bezüglich des Auftretens psychiatrischer Erkrankungen bei eineiigen Zwillingen erklären [35]. Eine Vielzahl von Studien konnte punktuell epigenetische Unterschiede an Schizophrenie-Kandidatengen zwischen Betroffenen und gesunden Kontrollen aufzeigen [36]. Jedoch mangelt es aktuell noch an replizierbaren genomweiten Untersuchungen in großen Kohorten, sodass der Einfluss epigenetischer Erkenntnisse auf die klinische Relevanz noch nicht absehbar ist.

■ Relevanz für die Praxis

Insgesamt bleibt festzuhalten, dass der rasante technische Fortschritt zu einem enormen Wissenszuwachs hinsichtlich der Genetik der Schizophrenie geführt hat. Es zeichnet sich ab, dass bei einer kleinen Subgruppe von Patienten strukturelle Variationen (Copy Number Variants) mit sehr hohen Odds Ratios verursachend zu sein scheinen. Dem gegenüber ist bei der Mehrzahl der Patienten von einem Wechselspiel vieler häufiger, jedoch effektarmer Polymorphismen auszugehen. Perspektivisch bietet sich hierbei das Erstellen von personalisierten Risikoprofilen an, um frühzeitig präventiv tätig werden zu können. Bei den seltenen Deletions- bzw. Duplikationsträgern könnten sogar individualisierte medikamentöse Ansätze denkbar sein. Diese Ansätze werden durch immer neue Erkenntnisse im Bereich der Pharmakogenetik vorangetrieben. Verschiedene genetische Varianten haben sowohl einen Einfluss auf die Wirksamkeit und das Auftreten von Nebenwirkungen von Medikamenten, als auch auf Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten. Beispielsweise ist eine genetische Variante im Dopaminrezeptor-2-Gen (DRD2) mit einem besseren Ansprechen auf die medikamentöse Therapie mit Risperidon oder Haloperidol assoziiert [37–39].

Unter Berücksichtigung dieser Erkenntnisse könnte die Behandlung zukünftig individuell auf einen Patienten angepasst werden und damit dazu beitragen, die Medikation ziel- und bedarfsgerecht zu verordnen und damit Nebenwirkungen zu verringern, die Belastung für die Patienten zu senken und letztendlich Kosten zu sparen.

Aktuell können jedoch keine Empfehlungen auf Grundlage von pharmakogenetischen Studien für die Therapie der Schizophrenie ausgesprochen werden, denn zum einen ist die Aussagekraft der bisherigen Studien aufgrund der kleinen Stichprobengrößen limitiert und zum anderen hatten diese Studien nicht das Ziel, die pharmakogenetischen Untersuchungen hinsichtlich ihres klinischen Einsatzes zu überprüfen. Insgesamt stellen die bisher gefundenen genetischen Befunde der Schizophrenie deutliche Ansätze zur Aufklärung der Pathophysiologie der Schizophrenie dar und neue pharmakogenetische Erkenntnisse eröffnen Möglichkeiten, zukünftig eine individualisierte Behandlung zu etablieren [40, 41].

■ Interessenkonflikt

Keiner

Prof. Dr. med. Dan Rujescu



Universitätsprofessor und Direktor der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik der Universität Halle-Wittenberg. Sein Studium absolvierte er erfolgreich an der Universität Essen. Seine Promotion zu Neurokininen erfolgte an den Universitäten Essen und Heidelberg. Nach seiner Zeit als Arzt im Praktikum an der Psychiatrischen Universitätsklinik Mainz wechselte Dan Rujescu an die Psychiatrische Universitätsklinik München, an welcher er u.a. Geschäftsführender Oberarzt und W2-Professor für Psychiatrie war.

Dan Rujescu kann auf eine umfangreiche Publikationsliste mit einem kumulativen Impact Factor von 3,618 bei 407 Originalarbeiten verweisen (H-Index 73). 2018 wurde er Mitglied der „Highly cited Researchers“ aller Fachrichtungen weltweit. Er ist Mitglied zahlreicher nationaler und internationaler Fachgesellschaften, u.a. Leiter der Task Force Genetik der World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP), Leiter des Referates Genetik und Endophänotypen der Deutschen Gesellschaft für Biologische Psychiatrie (DGBP), Leiter der Task Force Genetics of Suicide and Neurobiology der International Association for Suicide Prevention (IASP) und Vorsitzender der Deutschen Akademie für Suizidprävention (DASP).

Literatur:

- Gusev A, Lee SH, Trynka G, et al. Partitioning heritability of regulatory and cell-type-specific variants across 11 common diseases. *Am J Hum Genet* 2014; 95: 535–52.
- Wray NR, Gottesman II. Using summary data from the danish national registers to estimate heritabilities for schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder. *Front Genet* 2012; 3: 118.
- Lichtenstein P, Yip BH, Björk C, et al. Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study. *Lancet* 2009; 373: 234–9.
- Ng MYM, Levinson DF, Faraone SV, et al. Meta-analysis of 32 genome-wide linkage studies of schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2009; 14: 774–85.
- Walters KA, Huang Y, Azaro M, et al. Meta-analysis of repository data: impact of data regularization on NIMH schizophrenia linkage results. *PLoS ONE* 2014; 9: e84696.
- Vieland VJ, Walters KA, Lehner T, et al. Revisiting schizophrenia linkage data in the NIMH Repository: reanalysis of regularized data across multiple studies. *Am J Psychiatry* 2014; 171: 350–9.
- Gatt JM, Burton KLO, Williams LM, et al. Specific and common genes implicated across major mental disorders: a review of meta-analysis studies. *J Psychiatr Res* 2015; 60: 1–13.
- Sullivan PF, Lin D, Tzeng J-Y, et al. Genomewide association for schizophrenia in the CATIE study: results of stage 1. *Mol Psychiatry* 2008; 13: 570–84.
- Lencz T, Morgan TV, Athanasiou M, et al. Converging evidence for a pseudo-autosomal cytokine receptor gene locus in schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2007; 12: 572–80.
- O'Donovan MC, Craddock N, Norton N, et al. Identification of loci associated with schizophrenia by genome-wide association and follow-up. *Nat Genet* 2008; 40: 1053–5.
- Chang H, Xiao X, Li M. The schizophrenia risk gene ZNF804A: clinical associations, biological mechanisms and neuronal functions. *Mol Psychiatry* 2017; 22: 944–53.
- Stefansson H, Ophoff RA, Steinberg S, et al. Common variants conferring risk of schizophrenia. *Nature* 2009; 460: 744–7.
- Shi J, Levinson DF, Duan J, et al. Common variants on chromosome 6p22.1 are associated with schizophrenia. *Nature* 2009; 460: 753–7.
- Purcell SM, Wray NR, Stone JL, et al. Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature* 2009; 460: 748–52.
- Diéz-Guerra FJ. Neurogranin, a link between calcium/calmodulin and protein kinase C signaling in synaptic plasticity. *IUBMB Life* 2010; 62: 597–606.
- Forrest MP, Hill MJ, Kavanagh DH, et al. The psychiatric risk gene transcription factor 4 (TCF4) regulates neurodevelopmental pathways associated with schizophrenia, autism, and intellectual disability. *Schizophr Bull* 2018; 44: 1100–10.
- Mokhtari R, Lachman HM. The Major Histocompatibility Complex (MHC) in schizophrenia: a review. *J Clin Cell Immunol* 2016; 7.
- Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature* 2014; 511: 421–7.
- Sekar A, Bialas AR, Rivera H de, et al. Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4. *Nature* 2016; 530: 177–83.
- Stefansson H, Rujescu D, Cichon S, et al. Large recurrent microdeletions associated with schizophrenia. *Nature* 2008; 455: 232–6.
- Kirov G, Pocklington AJ, Holmans P, et al. De novo CNV analysis implicates specific abnormalities of postsynaptic signaling complexes in the pathogenesis of schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2012; 17: 142–53.
- International Schizophrenia Consortium. Rare chromosomal deletions and duplications increase risk of schizophrenia. *Nature* 2008; 455: 237–41.
- Grayton HM, Fernandes C, Rujescu D, et al. Copy number variations in neurodevelopmental disorders. *Prog Neurobiol* 2012; 99: 81–91.
- Rujescu D, Ingason A, Cichon S, et al. Disruption of the neurexin 1 gene is associated with schizophrenia. *Hum Mol Genet* 2009; 18: 988–96.
- Girard SL, Gauthier J, Noreau A, et al. Increased exonic de novo mutation rate in individuals with schizophrenia. *Nat Genet* 2011; 43: 860–3.
- Xu B, Ionita-Laza I, Roos JL, et al. De novo gene mutations highlight patterns of genetic and neural complexity in schizophrenia. *Nat Genet* 2012; 44: 1365–9.
- Xu B, Roos JL, Dexheimer P, et al. Exome sequencing supports a de novo mutational paradigm for schizophrenia. *Nat Genet* 2011; 43: 864–8.
- Fromer M, Pocklington AJ, Kavanagh DH, et al. De novo mutations in schizophrenia implicate synaptic networks. *Nature* 2014; 506: 179–84.
- Purcell SM, Moran JL, Fromer M, et al. A polygenic burden of rare disruptive mutations in schizophrenia. *Nature* 2014; 506: 185–90.
- Ingason A, Giegling I, Hartmann AM, et al. Expression analysis in a rat psychosis model identifies novel candidate genes validated in a large case-control sample of schizophrenia. *Transl Psychiatry* 2015; 5: e656.
- Genius J, Geiger J, Dölzer A-L, et al. Glutamatergic dysbalance and oxidative stress in vivo and in vitro models of psychosis based on chronic NMDA receptor antagonism. *PLoS ONE* 2013; 8: e59395.
- Rujescu D, Bender A, Keck M, et al. A pharmacological model for psychosis based on N-methyl-D-aspartate receptor hypofunction: molecular, cellular, functional and behavioral abnormalities. *Biol Psychiatry* 2006; 59: 721–9.
- Wray NR, Lee SH, Mehta D, et al. Research review: Polygenic methods and their application to psychiatric traits. *J Child Psychol Psychiatry* 2014; 55: 1068–87.
- Egger G, Liang G, Aparicio A, et al. Epigenetics in human disease and prospects for epigenetic therapy. *Nature* 2004; 429: 457.
- Dempster EL, Pidsley R, Schalkwyk LC, et al. Disease-associated epigenetic changes in monozygotic twins discordant for schizophrenia and bipolar disorder. *Hum Mol Genet* 2011; 20: 4786–96.
- Pries L-K, Gülöksüz S, Kenis G. DNA Methylation in Schizophrenia. *Adv Exp Med Biol* 2017; 978: 211–36.
- Zhang J-P, Robinson DG, Gallego JA, et al. Association of a schizophrenia risk variant at the DRD2 locus with antipsychotic treatment response in first-episode psychosis. *Schizophr Bull* 2015; 41: 1248–55.
- Schäfer M, Rujescu D, Giegling I, Guntermann A, Erfurth A, Bondy B, Möller HJ. Association of short-term response to haloperidol treatment with a polymorphism in the dopamine D(2) receptor gene. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 802–4.
- Giegling I, Balzarro B, Porcelli S, Schäfer M, Hartmann AM, Friedl M et al. Influence of ANKK1 and DRD2 polymorphisms in response to haloperidol. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2013; 263: 65–74.
- Giegling I, Hosak L, Mössner R, Serretti A, Bellivier F, Claes S, et al. Genetics of schizophrenia: A consensus paper of the WFSBP Task Force on Genetics. *World J Biol Psychiatry* 2017; 18: 492–505.
- Fabbri C, Hosak L, Mössner R, Giegling I, Mandelli L, Bellivier F et al. Consensus paper of the WFSBP Task Force on Genetics: Genetics, epigenetics and gene expression markers of major depressive disorder and antidepressant response. *World J Biol Psychiatry* 2017; 18: 5–28.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)