

Aus der Klinik für Neurologie  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Sven Meuth

„Untersuchung der  
Genexpressionsregulation im Kleinhirn  
und ihrer Rolle für das Risiko  
neuropsychiatrischer Erkrankungen“

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von  
Nils Müller  
2025

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät der  
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachterin: PD Dr. med. Martina Minnerop

Zweitgutachterin: Prof. Dr. med. Dagmar Wieczorek

*Für Mama und Papa*

# Zusammenfassung (Deutsch)

Für viele neuropsychiatrischen Krankheiten wie Depression oder Alzheimer wird eine multifaktorielle Ätiologie vermutet. Einer der bedeutendsten genetischen Risikofaktoren dafür ist der Einzelnukleotidpolymorphismus (single-nucleotide-polymorphism, SNP). Eine der wichtigsten Funktionen eines SNPs ist die Genexpressionsregulation als expressionsquantitativer Merkmal-Lokus (expression quantitative trait locus, eQTL). Sein Effekt ist häufig gewebspezifisch, weswegen eine Untersuchung in verschiedenen Gewebearten Hinweise auf die Pathogenese geben kann.

Für neuropsychiatrische Erkrankungen stellt neben neocorticalen Regionen das Kleinhirn eine potentiell relevante Region dar. Neben den bekannten koordinativ-motorischen Funktionen des Kleinhirns spielen die Subregionen Hinterlappen und Vermis auch eine Rolle bei kognitiven Leistungen und der Affektregulation. Funktionsstörungen dieser Kleinhirnregionen, z.B. aufgrund einer veränderten Genexpression durch einen eQTL, könnten daher eine Rolle in der Genese der oben genannten neuropsychiatrischen Krankheiten spielen.

Die vorliegende Arbeit verfolgte drei Ziele: (1) die wichtigsten eQTLs des Kleinhirns zu analysieren; (2) die Expression der eQTLs zwischen den Kleinhirnsubregionen zu vergleichen; und (3) die Ergebnisse hinsichtlich Assoziationen mit Phänotypen einzuordnen, z. B. mit Lebenszeitdiagnosen oder bildgebungsbasierten Hirnveränderungen aus Vorstudien.

Die eQTL-SNPs wurden mithilfe der Datenbanken GTEx und Brainiac ermittelt. Die Kleinhirnsubregionen wurden mittels der Software JuGEx analysiert; Assoziationen mit Krankheiten und biologischen Mechanismen der eQTLs, SNPs und Gene wurden mit dem GWAS-Katalog und unter Anwendung einer Genanreicherungsanalyse gefunden.

Nach Analyse der Top 200 der im Kleinhirn signifikantesten eQTLs wurden nicht proteinkodierende und nicht replizierende Gene ausgeschlossen und eQTL-SNPs hinzugefügt, die mit den Ursprungs-SNPs in Kopplungsungleichgewicht (linkage disequilibrium, LD) standen. Die so resultierenden 118 eQTLs wurden nach ihrer Gewebsspezifität gruppiert. Zu ihnen gehörten unter anderem drei Gene, die die Funktion der GTPase *RHOA* regulieren, unter anderem *CNKS1*, welches mit mentaler Retardation und cerebellärer Hypoplasie assoziiert ist.

In den Vordergrund zu stellen ist der SNP rs2855812, dessen zugehöriger eQTL besonders ausgeprägt im Cerebellum wirkt. Dieser SNP ist vorbeschrieben als Risikofaktor für Depression, sein eQTL-Effekt bezieht sich auf das natürliche Killerzellen beeinflussende Gen *MICB*. Dieser Effekt der verminderten *MICB*-Expression liegt besonders stark im Kleinhirn vor, insbesondere im Lobus posterior des Kleinhirns.

Die Erkenntnisse aus Vorstudien zusammen mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit begründen die Hypothese, dass eine geringe Expression von *MICB* in G-Allel tragenden Individuen einen Beitrag zur Depressionsentwicklung spielen könnte. Dieser Effekt wäre am ehesten auf eine Dysregulation des Immunsystems durch verminderte Aktivität von natürlichen Killerzellen im Hinterlappen des Kleinhirns zurückzuführen.

Diese Arbeit zeigt an mehreren beispielhaften Genen wie *CNKS1* oder den SNP rs2855812, dass cerebelläre eQTL-SNPs eine Rolle in der Ätiologie von neuropsychiatrischen Erkrankungen spielen können.

# Summary (English)

Most neuropsychiatric diseases, e. g. depression and Alzheimer-dementia, are thought to underly a multifactorial pathogenesis. The most common genetic risk factor for multifactorial diseases is the single-nucleotide polymorphism (SNP). The most common biological effect of a SNP is a modification of gene expression quantity called expression quantitative trait locus (eQTL). This effect on gene expression is tissue specific, hence it is important to research the eQTL-effects in specific tissues.

Next to neocortical regions, the cerebellum is a potentially relevant region for neuropsychiatric disease. While playing an important role in coordinative and motoric functions, especially the posterior lobe and vermis of the cerebellum is known to play a role in cognitive and affective functions. Impairment of functions of these cerebellar regions, e. g. following a modified gene expression because of an eQTL-effect, could therefore contribute to the genesis of the diseases mentioned above.

The present dissertation had 3 goals: (1) to analyze the most significant eQTL-SNPs of the Cerebellum; (2) to compare the expression of the eQTL-genes between different cerebellar subregions; (3) to find association to neuropsychiatric disease.

The most significant cerebellar eQTL-SNPs were identified using GTEx and replicated using Brainiac. The gene expression of the cerebellar subregions was analyzed by using the software JuGEx. eQTLs, SNPs and genes were evaluated for association with disease and pathways using the GWAS Catalog and gene-set enrichment analysis.

We analyzed the Top 200 most significant eQTLs of the Cerebellum. We excluded non-protein coding and non-replicating genes and added in eQTL-SNPs who were in linkage disequilibrium. The remaining 118 eQTLs were then grouped by their tissue specificity. These included three genes of the Rho-signaling pathway, especially those who regulated the function of the GTPase *RHOA*. One of these three genes was *CNKSR1*, which is previously known for being associated with mental retardation and cerebellar hypoplasia.

One of the most striking findings was the eQTL-SNP rs2855812 which has a notably strong effect in the Cerebellum. The G-allele of this SNP is known to be both a risk factor for depression as well as having an eQTL-effect by lowering the expression of *MICB*, which acts as a regulator of natural killer cells. The expression of *MICB* is particularly low in the posterior lobe of the Cerebellum.

These findings concerning SNP rs2855812 imply that the lower expression of *MICB* following the eQTL-effect of the SNP's G-allele plays a role in the genesis of Depression. This would come to effect by a dysregulation of the immune system by lower function of *MICB* in the posterior lobe of the cerebellum.

The findings of this dissertation concerning exemplary Genes like *CNKSR1* or SNPs like rs2855812 show that cerebellar eQTL-SNPs could play a role in the pathogenesis of brain developmental disorders and neuropsychiatric disease.

# Abkürzungsverzeichnis

<b>aFC</b>	Maß der Effektgröße eines eQTL-Effekts ( <b>allelic Fold Change</b> )
<b>ANOVA</b>	Varianzanalyse ( <b>analysis of variance</b> )
<b>Braineac</b>	<b>Brain eQTL Almanac</b>
<b>eQTL</b>	Region eines expressionsquantitativen Merkmals ( <b>expression quantitative trait locus</b> )
<b>fMRT</b>	Funktionelle <b>Magnetresonanztomographie</b>
<b>IAPS</b>	International <b>Affective Pictures System</b>
<b>FWE</b>	Korrektur der familienbezogenen Fehlerquote ( <b>family-wise error correction</b> )
<b>GSEA</b>	Genanreicherungsanalyse ( <b>gene set enrichment analysis</b> )
<b>GTEX</b>	<b>Genotype Tissue Expression Project</b>
<b>LD</b>	Kopplungsungleichgewicht ( <b>linkage disequilibrium</b> )
<b>MAF</b>	Häufigkeit des selteneren Allels ( <b>minor allele frequency</b> )
<b>NES</b>	Normalisierte Effektstärke ( <b>normalized effect size</b> )
<b>PRS</b>	Polygener Risikoscore ( <b>polygenic risk score</b> )
<b>SNP</b>	Einzelnukleotidpolymorphismus ( <b>single-nucleotide polymorphism</b> )
<b>TEC</b>	Eine Proteinkodierung ist noch nicht sichergestellt und muss experimentell bewiesen werden ( <b>to be experimentally confirmed</b> )
<b>VOI</b>	Volumen von Interesse ( <b>volume of interest</b> )
<b>WGS</b>	Gesamtgenomsequenzierung ( <b>whole genome sequencing</b> )
<b>ZNS</b>	<b>Zentrales Nervensystem</b>

# Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung (Deutsch) .....	4
Summary (English).....	5
Abkürzungsverzeichnis .....	6
Inhaltsverzeichnis.....	7
1. Einleitung .....	9
1.1 Das Kleinhirn: Anatomie, Funktion, Klinik.....	10
1.1.1 Anatomie und phylogenetische Entwicklung.....	10
1.1.2 Afferenzen, Efferenzen und Konnektivität.....	12
1.1.3 Funktionelle Topographie .....	14
1.1.4 Interaktion von Funktion und Mikroanatomie .....	16
1.1.5 Primäre Kleinhirnerkrankungen (Ataxien) .....	17
1.1.6 Kleinhirnveränderungen bei anderen ZNS-Erkrankungen.....	18
1.2 Genetische Hintergründe der Arbeit.....	19
1.2.1 Der Einzelnukleotidpolymorphismus.....	20
1.2.2 SNPs und Phänotypen: Genomweite Assoziationsstudien .....	21
1.2.3 SNPs und biologische Prozesse: Regionen eines quantitativen Merkmals ..	22
1.2.4 SNPs als Brücke zwischen biologischem Mechanismus und Phänotyp .....	24
1.3 Ziel der Arbeit .....	25
2. Material und Methoden.....	27
2.1. Übersicht zum Vorgehen und Analyseplan .....	27
2.2 GTEx-Datenbank .....	28
2.2.1: Allgemeine Informationen.....	28
2.2.2: Studienspezifische Anwendung: Identifikation der Top-eQTLs .....	29
2.2.3: Studienspezifische Anwendung: Multi-Tissue Analyse .....	30
2.3 Braineac .....	30
2.3.1: Allgemeine Informationen.....	30
2.3.3: Studienspezifische Anwendung .....	31
2.4 JuGEx.....	31
2.4.1: Allgemeine Informationen.....	31
2.4.2 Studienspezifische Anwendung.....	32
2.5 GWAS-Katalog .....	34
2.5.1 Allgemeine Informationen.....	34
2.5.2 Studienspezifische Anwendung.....	34
2.6 Genanreicherungsanalyse .....	35

2.6.1 Allgemeine Informationen.....	35
2.6.2 Studienspezifische Anwendung.....	35
3. Ergebnisse .....	36
3.1 eQTL-Selektion und Replikation.....	36
3.1.1 Ausschlusskriterien und fehlende Replikation.....	38
3.1.2 Multi-Gen-Effekte der eQTLs.....	39
3.2 eQTL-Effekte im Vergleich unterschiedlicher Gewebe .....	39
3.3 Genexpressionsniveau in Kleinhirnsubregionen.....	43
3.4 Phänotypische Zusammenhänge.....	45
3.4.1 Genanreicherungsanalyse.....	45
3.4.2 GWAS-Katalog.....	46
4. Diskussion.....	48
4.1. Die eQTLs des Kleinhirns .....	48
4.2 Phänotypische Assoziationen .....	49
4.2.1 rs2855812 und die Depression.....	50
4.2.2 <i>CNKSR1</i> , <i>FLCN</i> , <i>VANGL2</i> und der RHO-Signalweg .....	53
4.2.3 Andere phänotypische Assoziationen.....	55
4.3 Limitationen .....	57
4.4 Ausblick .....	58
Literatur- und Quellenverzeichnis.....	61
Anhang.....	78
Abbildungsverzeichnis .....	78
Tabellenverzeichnis .....	78
Anhangstabellen.....	78
Danksagung.....	101

# 1. Einleitung

In der gängigen Lehrmeinung gilt das Kleinhirn aufgrund seiner großen Relevanz für die Koordination von Bewegungen primär als motorische Hirnregion. Dementsprechend wird bei Kleinhirnerkrankungen, gleich welcher Genese, symptomatisch meist eine primär motorische Koordinationsstörung beschrieben. Kognitive Fähigkeiten und deren Störungen, die einer Vielzahl von neurologischen und insbesondere neuropsychiatrischen Erkrankungen zugrunde liegen, werden dagegen meist dem Großhirn zugeschrieben.

Vor diesem Hintergrund ist es bemerkenswert, dass das Kleinhirn bedingt durch den hohen Faltungsgrad über 80% aller Neurone des zentralen Nervensystems (circa 70 Milliarden) enthält, obwohl es gerade einmal 10% des Gehirngewichtes ausmacht (Andersen, Korbo, & Pakkenberg, 1992; Herculano-Houzel, 2009). Schon 1986 legten Studien nahe, dass das Kleinhirn auch in der Kognition spezifische Aktivierungsmuster aufweist. In einem prominenten Beispiel traten diese bei der Assoziation von verbalen Signalen auf (Steven E. Petersen, Fox, Posner, Mintun, & Marcus, 1986). Interessanterweise finden sich zudem bei vielen neuropsychiatrischen Erkrankungen, die nicht per se als Kleinhirnerkrankungen betrachtet werden, strukturelle Veränderungen des Kleinhirns (Phillips, Hewedi, Eissa, & Moustafa, 2015).

Auf der anderen Seite gibt es zahlreiche multifaktoriell bedingte neurologische und neuropsychiatrische Erkrankungen, die weder einer eindeutigen Ursache noch einer eindeutigen Hirnregion zugeordnet werden können. Die am häufigsten untersuchten genetischen Risikofaktoren für derartige Erkrankungen sind Einzelnukleotidpolymorphismen („single-nucleotide polymorphism“, SNP). Diese sind Ausdruck der interindividuellen genetischen Varianz und können mit einer Vielzahl von Krankheiten assoziiert sein. Der biologische Mechanismus des Zusammenhangs zwischen SNP und Erkrankung ist aber meist unklar. Der häufigste biologische Effekt eines SNPs besteht darin, den Expressionsspiegel bestimmter Gene zu beeinflussen. Dieser Effekt ist jedoch regional unterschiedlich stark ausgeprägt.

In der vorliegenden Arbeit soll nun die Relevanz einer SNP-basierten Regulation von cerebellär exprimierten Genen untersucht werden, da dadurch möglicherweise neue Erkenntnisse zu neuropsychiatrischen Krankheitsbildern gefunden werden könnten. So könnten insbesondere Einblicke in die Ätiologie der genannten Krankheitsbilder gewonnen werden sowie in mögliche Reaktionskaskaden, in die ihre biologischen Prozesse eingebettet sind.

In dieser Arbeit wird ein methodischer Ansatz angewandt, der die Ermittlung der im Kleinhirn besonders bedeutsamen SNPs voranstellt und diese in einem weiteren Schritt anatomisch möglichst spezifisch zuordnet.

Die für die Arbeit relevanten Aspekte der beiden Hauptthemen, Kleinhirnanatomie und Genetik, werden im Folgenden noch einmal genauer in dem für die Arbeit bedeutsamen Rahmen beschrieben. Im Anschluss erfolgt die Synthese beider Themenkomplexe in der Beschreibung des Ziels der Arbeit.

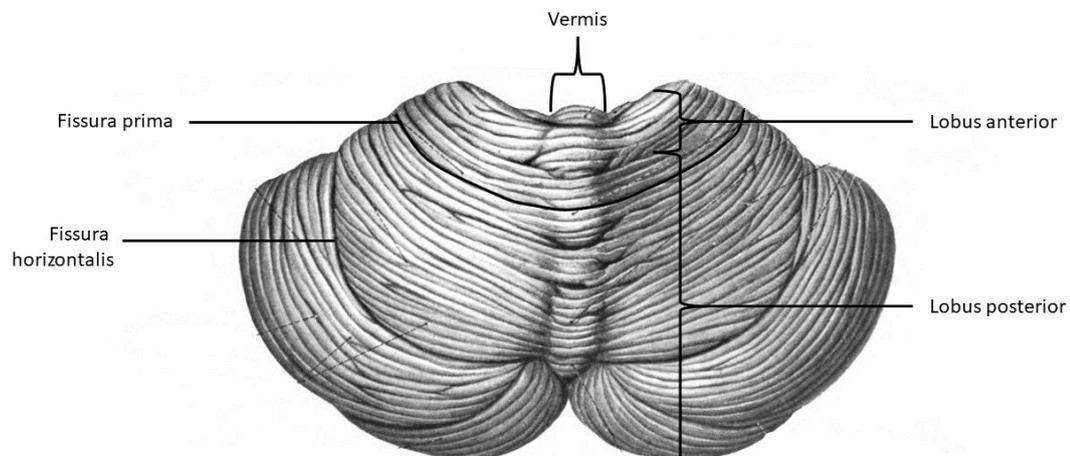
## 1.1 Das Kleinhirn: Anatomie, Funktion, Klinik

Das Wissen über Kleinhirnanatomie sowie -funktionen hat in den letzten Jahren stark zugenommen. Wie in dem ersten Teil der Einleitung bereits erwähnt, wird schon seit vielen Jahren diskutiert, ob das Kleinhirn auch kognitive Funktionen besitzt. Viele neuere Erkenntnisse erweitern den klassischen Blick auf das Kleinhirn. Aus diesem Grund soll auch dieses Kapitel vor allem ein Abgleich sein zwischen dem klassischen Wissen über das Kleinhirn und den komplementären neuen Erkenntnissen, die auf kognitive und affektive Funktionen hinweisen. Dies wird nacheinander für die Bereiche Anatomie, Afferenzen/Efferenzen und Konnektivität sowie die funktionelle Kleinhirntopographie vorgenommen.

### 1.1.1 Anatomie und phylogenetische Entwicklung

Der nachfolgende Überblick über die Kleinhirnanatomie ist angelehnt an das Anatomiebuch der Dualen Reihe (Aumüller, Mense et al., 2014).

Das Kleinhirn liegt dorsal des IV. Hirnventrikel und der Pons, mit denen es gemeinsam das Metencephalon bildet. Damit liegt es kaudal vom Lobus occipitalis des Großhirns, von dem es durch eine bindegewebige Platte, dem Tentorium cerebelli, getrennt ist.



**Abbildung 1:** Cerebellum im Blick von cranial.

Erkennbar sind der mittig gelegene Kleinhirnwurm (Vermis cerebelli), der das Kleinhirn in zwei Hemisphären unterteilt. Vertikal kann das Kleinhirn anhand der Fissura prima (hier in schwarz hervorgehoben) in einen kleinen Vorderlappen (Lobus anterior) und einen weitaus größeren Hinterlappen (Lobus posterior) unterteilt werden. Die Fissura horizontalis sollte nicht als Trennelement der beiden Lobi verwechselt werden, sie liegt einzig im Lobus posterior. Zu beachten ist außerdem die erkennbar hohe Gyrfizierung des Kleinhirns, wodurch dieses seine ausgedehnte Oberfläche erhält.

*Modified from 'Atlas and Textbook of Human Anatomy', 1909, Vol. 3, fig.653, by Johannes Sobotta and J. Playfair McMurrich. Artist: K. Hajek. Retrieved from <https://catalog.hathitrust.org/Record/010596344> on January 15th, 2024.*

In der Sagittalachse des Kleinhirns liegt der Kleinhirnwurm, der Vermis. Seitlich von ihm kann das Kleinhirn in zwei gleichförmige Hemisphären eingeteilt werden. Beim Blick von kranial fällt dabei die Unterteilung der Kleinhirnhemisphären in einen Lobus anterior und Lobus posterior auf. Der Lobus posterior ist weitaus größer als der Lobus anterior (siehe **Abbildung 1**).

Die einzelnen Lobuli als Untereinheiten der Lobi werden von I bis X in römischen Zahlen durchnummeriert. Lobulus VII, der größte Lobulus, wird noch weiter in die Untereinheiten Lobulus VIIa, bestehend aus Crus I und Crus II, sowie den eigenständigen Lobulus VIIb aufgeteilt. Ähnlich dazu wird auch Lobulus VIII in eine Einheit a und b geteilt (Larsell & Jansen, 1972, modifiziert durch Schmahmann, Doyon, Evans, & Petrides, 2000).

Kaudal läuft der Lobus posterior in die Kleinhirntonsillen aus. Diese liegen schon unterhalb des IV. Hirnventrikels. Knapp unter diesem befindet sich der Lobus flocculonodularis, der als kleiner Lobulus X alleine den dritten abgegrenzten Lobus des Kleinhirns darstellt.

Neben der Rinde des Kleinhirns befinden sich auch im Marklager Ansammlungen grauer Substanz, die Kleinhirnkerne: Am prominentesten ist der Nucleus dentatus, der am weitesten lateral liegt. Weiter medial liegt der Nucleus interpositus, der sich aus dem Nucleus emboliformis sowie ein bis zwei Nuclei globosi zusammensetzt. Im Marklager der Mittellinie parallel zum Vermis findet sich der Nucleus fastigii.

Die Verbindung zum Großhirn wird durch die drei paarige Kleinhirnstiele (Pedunculus cerebellaris inferior/medius/superior) hergestellt, die am IV. Hirnventrikel vorbei in Richtung Hirnstamm ziehen. Die über diese Strukturen verlaufenden cerebellären Afferenzen und Efferenzen werden weiter unten (Unterkapitel 1.1.2) erläutert.

Im Rahmen der phylogenetischen Entwicklung vom Affen zum Menschen hin hat sich das Kleinhirn vergrößert (Leiner, Leiner, & Dow, 1986; Passingham R, 1975; Stephan & Andy, 1969). Dabei gelangten Leiner et al. (1986) zu einer wichtigen Erkenntnis: In der Evolution vor dem Auftreten des Menschen vergrößerten sich insbesondere die Basalganglien, in der Entwicklung vom Affen zum Menschen hingegen wurde das Wachstum der Basalganglien weit hinter dem Kleinhirnwachstum zurückgelassen. Zusätzlich ergaben neueren Studien, dass Menschenaffen und der Mensch in ihrer Evolution im Gegensatz zu anderen Affen ein überproportionales Wachstum des Kleinhirns nicht nur gegenüber den Basalganglien, sondern dem gesamten Neocortex aufwiesen (Barton & Venditti, 2014). Trotz des starken Wachstums des Großhirns war die Größenentwicklung des Kleinhirns also relativ gesehen stärker ausgeprägt. Manche Areale des Kleinhirns wuchsen schneller als andere (Balsters et al., 2010). Hierzu zählten die Kleinhirnhemisphären, insbesondere der Lobus posterior. Dies waren zudem jene Areale, die, wie schon länger bekannt, zurück in den Neocortex projizierten. Von den Kleinhirnhemisphären wiederum wuchsen insbesondere die Regionen, die für die Kognition als bedeutsam angenommen werden – mehr dazu in Unterkapitel 1.1.3 Funktionelle Topographie).

Mit den Kleinhirnhemisphären eng verbunden ist der Nucleus dentatus. Der Nucleus dentatus hat evolutionär ein weitaus stärkeres Wachstum durchlaufen als die anderen Kleinhirnkerne. Er besteht aus einem ventralen und einem dorsalen Segment (Tellmann et al., 2015). Die evolutionäre Größenzunahme betraf das ventrale Segment des Kerns (Matano, 2001). Zwischen diesem und dem dorsalen Segment bestehen auch funktionelle Unterschiede. So zeigten Virus-Tracer-Untersuchungen an Affen, dass das

ventrale Kernsegment in nicht-motorische neocorticale Regionen projiziert (Dum, Li, & Strick, 2006).

Zusammenfassend erfuhr das Kleinhirn während des kognitiven Entwicklungsschubs bei der Entwicklung vom Affen zum Menschen mehr als die meisten Hirnareale einen Wachstumsschub. Relevant für diese Entwicklung scheinen insbesondere der Lobus posterior sowie der ihm zugeordnete ventrale Nucleus dentatus zu sein, die zum Neocortex zurück projizieren. Diese Strukturen machen daher beim Menschen nun den größten Teil des Kleinhirns aus.

### 1.1.2 Afferenzen, Efferenzen und Konnektivität

Für die Kleinhirnfunktion ist ein genaues Verständnis seiner Afferenzen und Efferenzen relevant und soll in diesem Abschnitt erläutert werden. Auch diese Zusammenfassung ist zum größten Teil der Dualen Reihe Anatomie angelehnt (Aumüller, Mense, 2014).

Das Kleinhirn erhält Afferenzen vor allem aus verschiedenen Gebieten des Hirnstamms. Wichtig sind insbesondere die untere Olive sowie die verschiedenen Nuclei pontis, zu denen corticospinale Faserbahnen vom Neocortex des Großhirns ziehen. Außerdem gibt es eine sehr prominente Verbindung mit den Vestibulariskernen sowie der Formatio reticularis.

Die Efferenzen des Kleinhirns sind vielfältig. Der Nucleus fastigii gibt Efferenzen über den unteren Kleinhirnstiel an die Vestibulariskerne zurück. Nucleus dentatus und Nucleus interpositus hingegen lenken auf Faserbahnen, die über den oberen Kleinhirnstiel den Nucleus ruber und den Nucleus ventralis lateralis des Thalamus ansteuern. Dabei leitet der Nucleus dentatus primär Efferenzen über den Thalamus in Richtung Großhirn und Neocortex. Interessant ist, dass der Nucleus dentatus wiederum vor allem aus dem Gebiet der Kleinhirnhemisphären und des Lobus posterior aktiviert wird.

Die Einbettung des Kleinhirns in die Funktionskreise des gesamten zentralen Nervensystems kann also vereinfacht als Feedback-Schleife beschrieben werden. Afferenzen aus dem Neokortex werden in der Kleinhirnrinde prozessiert durch Verrechnung mit anderen Efferenzen modifiziert und zum größten Teil in Richtung Neocortex wieder zurückgeleitet.

Insbesondere in jüngerer Zeit gab es einen starken Trend, die Verbindungen verschiedener Hirnareale im Sinne ihrer Konnektivität genauer zu untersuchen. Dabei gab es verschiedene Methoden, mit denen Konnektivität untersucht werden kann. Viele Studien untersuchten eine funktionelle Konnektivität (Heuvel & Pol, 2010). Darunter versteht man die statistische Korrelation zwischen der Aktivierung zweier getrennter Hirnareale; überlappt deren Aktivierung zeitlich gesehen also häufig, ist die Wahrscheinlichkeit höher, dass es eine funktionelle Verbindung gibt. Wichtigstes Untersuchungsinstrument ist dabei meist die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT), seltener werden auch Positronenemissionstomographie (PET)-basierte Untersuchungsansätze gewählt. Bei diesen Verfahren der funktionellen Bildgebung ist die Darstellung von Blutfluss und Stoffwechsel möglich, wodurch die Aktivierung von Hirnarealen bei bestimmten Tätigkeiten erfasst werden kann.

Andere Studien konzentrieren sich eher auf eine anatomische Konnektivität. Untersucht wird dort vor allem die Richtung der Faserbahnen, die in der weißen Substanz des

Gehirns liegen. Die prominenteste Untersuchungsmethode ist das Diffusion Tensor Imaging. Dabei wird MRT-basiert die gerichtete Diffusion von Wasser untersucht; diese ist am größten in Richtung des Faserverlaufs in der weißen Substanz (Bihan et al., 2001; Lazar, 2010; Lazar et al., 2003).

Aktuelle Studien erlauben eine genauere Analyse der cerebellären Konnektivität. Im Vordergrund stehen die Projektionen über den Thalamus zurück in das Endhirn.

In einer groß angelegten fMRT-Studie wurde ermittelt, dass die Kleinhirnrinde vor allem mit assoziativen Arealen des Neocortex eine funktionelle Konnektivität aufweist (Buckner, Krienen, Castellanos, Diaz, & Yeo, 2011). Dabei bestehen Verbindungen zu sämtlichen, auch kognitiven, Netzwerken des Großhirns mit Ausnahme des primär visuellen und auditorischen Kortex. Fast die Hälfte des Cerebellums hatte primär eine Verbindung zu Netzwerken, die mit kognitiver Kontrolle assoziiert sind, wie dem sehr prominenten Default mode-Netzwerk, welches in Ruhephasen ohne direkte Aufgabenstellung aktiviert wird – womöglich als Korrelat von Tagträumen und imaginativer Auseinandersetzung mit der eigenen Zukunft (Buckner, Andrews-Hanna, & Schacter, 2008).

Die Projektionen zum Neocortex nehmen, wie oben beschrieben, vor allem den Weg über den Nucleus dentatus. Dieser wird, wie in Kapitel 1.1.1 erwähnt, in ein ventrales und dorsales Segment unterschieden. Beide Segmente haben eine unterschiedliche funktionelle Konnektivität, wie unter anderem durch fMRT-Untersuchungen gezeigt wurde (Bernard et al., 2014). Das dorsale, ältere Kernsegment ist zum einen verbunden mit dem anterioren, älteren Kleinhirn und zum anderen mit motorischen Hirnarealen wie dem Gyrus precentralis. Im Gegensatz dazu zeigt das ventrale Kernsegment Konnektivität zu phylogenetisch jüngeren, posterioren Kleinhirnregionen sowie zu kognitiven neocorticalen Arealen, insbesondere dem Lobus präfrontalis.

Insbesondere phylogenetisch ältere Kleinhirnareale wie der Vermis projizieren außerdem in Bereiche des limbischen Systems, wie schon früh nachgewiesen werden konnte (Anand, Malhotra, Singh, & Dua, 1959; Schmahmann, 2000).

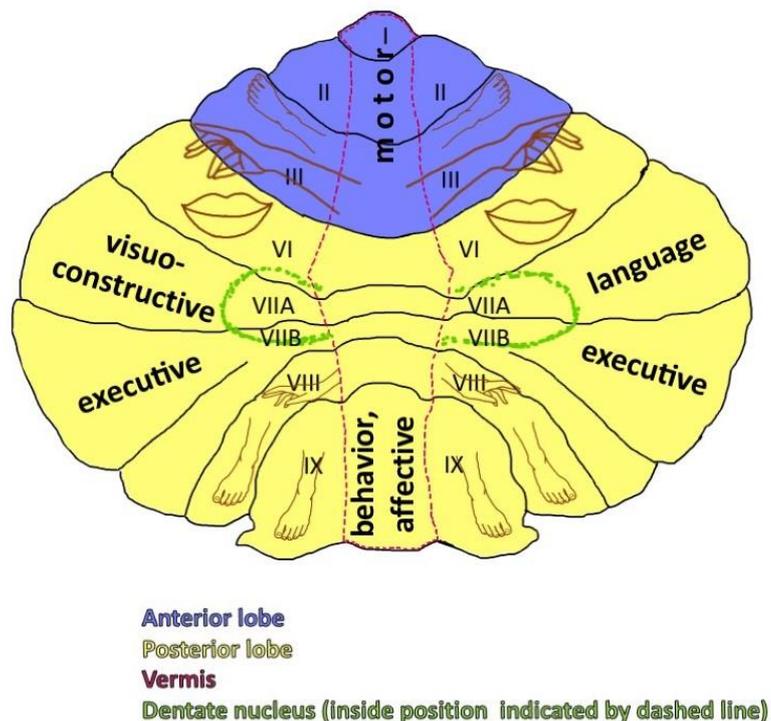
Die Konnektivität des Kleinhirns unterscheidet sich auch im Verlauf der menschlichen Entwicklung. Dabei steht die Tatsache im Vordergrund, dass in den ersten Lebensjahren vor allem eine motorische Entwicklung erfolgt und später die kognitive Entwicklung im Vordergrund steht. Interessanterweise konnte gezeigt werden, dass in der menschlichen Evolution die posterioren Kleinhirnregionen später als die anterioren Kleinhirnregionen komplett entwickelt sind (Tiemeier et al., 2010). Ebenso dauert die Konnektivitätsveränderung der posterioren Kleinhirnabschnitte weit länger an: Während die Konnektivität des Lobus anterior scheinbar früh vollständig entwickelt ist, ziehen sich konnektive Veränderungen des Lobus posterior bis über das Erwachsenenalter hinaus hin (Bernard, Orr, & Mittal, 2016).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das Kleinhirn konnektiv mit verschiedensten Hirnarealen verbunden ist und sich dies bei weitem nicht nur auf motorische Hirnregionen beschränkt. Wichtige Areale, mit denen Konnektivität besteht, beinhalten unter anderem den präfrontalen Cortex, wobei der Nucleus dentatus als Relais-Station fungiert. Dadurch ist es wahrscheinlich, dass das Kleinhirn auch an den Funktionen dieser neocorticalen Areale beteiligt ist.

### 1.1.3 Funktionelle Topographie

In der heutigen Lehrmeinung werden dem Kleinhirn vor allem drei Funktionen zugeordnet: Aufrechterhaltung des Gleichgewichts, Programmierung und Feinabstimmung vor allem von Willkürbewegungen und Aufrechterhaltung des Muskeltonus. Weiterhin kommt dem Kleinhirn eine bedeutsame Rolle beim motorischen Lernen zu. Störungen der Kleinhirnfunktion führen sehr häufig zu einer eingeschränkten motorischen Lernfähigkeit (Llinás & Welsh, 1993).

Die fMRT-Untersuchungen zeigten jedoch, dass die Kleinhirnfunktion insbesondere in den Hemisphären sehr vielfältig ist (Zur Übersicht: Stoodley & Schmahmann, 2009, 2018; Timmann, 2012). Es folgt eine Zusammenfassung der funktionellen Unterteilung des Kleinhirns (siehe auch **Abbildung 2**).



**Abbildung 2:** Funktionelle Topographie des Kleinhirns, modifiziert nach Timmann (2012), mit freundlicher Genehmigung von Macmillan Publishers Ltd.

Die motorische Repräsentation auf der Kleinhirnrinde besteht aus zwei paarigen Homunculi im Lobus anterior, die mit dem Kopf nach caudal und den Rücken zueinander positioniert sind, sowie zwei weiteren, gespiegelt angelegten Homunculi im Lobus posterior. Kognitiv sind insbesondere die zwischen den Homunculi-Paaren gelegenen Areale des Lobus posterior relevant. In den vorderen Abschnitten zeigt sich linkslateral eine Aktivierung bei visuell-räumlicher Orientierung und rechtslateral bei Sprachproduktion. Die hinteren Areale vor den Homunculi im Lobus posterior werden insbesondere bei verschiedensten Exekutivfunktionen aktiviert.

Ähnlich wie im Großhirn kann auch im Kleinhirn eine Zuordnung eines anatomischen Areals und eines damit korrespondierenden Körperteils gebildet werden; im Gegensatz zum Großhirn findet sich dieser Homunculus aber nicht an einer geraden Linie in einer

begrenzten Zone dargestellt. Stattdessen gibt es zwei verschiedene Zonen, in denen sich jeweils eine Körperrepräsentation befindet (Manni & Petrosini, 2004; Snider & Stowell, 1944). Die erste Zone liegt in den Lobuli IV – VI und nimmt damit einen großen Teil des Lobus anterior ein, reicht aber auch ein Stück in den Lobus posterior hinein. Cranial in Richtung des Lobus anterior findet sich eine Repräsentation der Füße, nach kaudal hin folgend Arme und Hände und schließlich der Mund. Die zweite Zone befindet sich vor allem im Lobulus VIII; cranial gelegen Hände, caudal Beine und Füße. Damit stehen sich die beiden Zonen der benachbarten Hemisphären in ihrer Repräsentation spiegelbildlich gegenüber; würde man sie sich als Homunculus vorstellen, wären ihre Rücken einander zugekehrt. Die Projektion erfolgt jeweils von der Körperregion auf die ipsilaterale Kleinhirnseite (Buckner et al., 2011). Auch bei somatosensorischen Aufgaben wird neben den entsprechenden Arealen des Großhirns auch das Cerebellum an diesen Orten aktiviert (Hadjikhani & Roland, 1998; Saito, Okada, Morita, Yonekura, & Sadato, 2003). Der größte Teil der sensomotorischen Repräsentation findet sich daher im Lobus anterior. Diese Befunde decken sich mit dem Befund, dass sich der Lobus anterior vor dem Lobus posterior entwickelte und bedeutsamer für motorische Funktionen ist.

Auffällig ist, dass der größte Teil der Hemisphären jedoch nicht durch Körperrepräsentation belegt ist, also nicht mit sensomotorischen Funktionen. Stattdessen gibt es in der Bildgebung Belege, dass in diesen nicht-motorischen Arealen kognitive Funktionen lokalisiert sind. Eine der bestuntersuchtsten kognitiven Funktionen des Kleinhirns, die sich auch am deutlichsten topographisch zuordnen lässt, ist die Sprache. Zwischen 1988 und 1994 wurden von einer Forschungsgruppe aus Missouri in ersten PET-basierten Studien nachgewiesen, dass das Kleinhirn bei sprachlichen Aufgaben aktiviert wurde (Petersen, Fox, Posner, Minton, & Raichle, 1988; Petersen, Peter, Posner, Mintun, & Marcus, 1986; Raichle et al., 1994). Diese Aktivierung war nicht als einzig motorischer Effekt zu erklären, denn die Aktivierung zeigte sich auch bei rein semantischen Aufgaben insbesondere in rechts lateralisierten Regionen des Lobus posterior (Frings et al., 2006; Xiang et al., 2003). Die rechtsseitige Lateralisierung geht einher mit einer lateralisierten Repräsentation im Großhirn – die Kreuzung der Bahnen sorgt dafür, dass von der meist sprachdominanten linken Hemisphäre direkte Verbindungen mit der rechten cerebellären Hemisphäre bestehen. Primär fand in den oben genannten Studien mit unterschiedlichen Aufgaben bezüglich Sprache und Semantik eine Aktivierung im rechten Lobulus VI und VIIa (außer Crus II) und auch im linkshemisphärischen Lobulus VI statt.

Auch bei Aufgaben, die das Arbeitsgedächtnis fordern, lässt sich in der funktionellen Bildgebung cerebelläre Aktivierung ermitteln. Gerade im Bereich des verbalen Arbeitsgedächtnisses gab es hierbei topographische Überschneidungen mit den vorher genannten Zonen, die primär sprachliche Funktionen unterstützen (Cairo, Liddle, Woodward, & Ngan, 2004; S. H. A. Chen & Desmond, 2005; Gruber, 2001; Honey, Bullmore, & Sharma, 2000; Kirschen, Chen, Schraedley-desmond, & Desmond, 2005). Allerdings waren die Cluster, die sich ähnlich wie die Sprachfunktion auf Lobulus VI und Crus I des Lobulus VIIA verorten ließen, bilateral ausgeprägt und nicht primär rechtshemisphärisch. Den Kontrast zum rechtshemisphärischen sprachdominanten Kleinhirnteil stellen Funktionen der Raumorientierung dar, die vor allem linkshemisphärisch vermittelt werden. Das Cerebellum wird bei verschiedenen Aufgaben der räumlichen Orientierung aktiviert (Ino et al., 2002; Terhune et al., 2005; Zacks, Ollinger, Sheridan, & Tversky, 2002) Wichtig für die Raumorientierung schien insbesondere Lobulus VI zu sein, weniger stark ausgeprägt waren hingegen Aktivierungen von Crus I und Lobulus IV (T. M. C. Lee et al., 2005).

Eine der bedeutsamsten Erkenntnisse zu den erweiterten cerebellaren Funktionen stellt die Einbindung des Cerebellums in emotionale Prozesse dar, die den Begriff „limbisches Cerebellum“ prägte (Schmahmann, 2000). Erkenntnisse in diesem Bereich können auch für eine Relevanz im Bereich psychiatrischer Krankheiten bedeutsam sein. Interessanterweise war die Aktivierung des Kleinhirns meist bei unangenehmen Emotionen stärker (Gündel, O'Connor, Littrell, Fort, & Lane, 2003; Lane et al., 1997; G. P. Lee et al., 2004; Paradiso et al., 1999). Allerdings war in einer Studie cerebelläre Aktivierung eher mit positiven Gesichtsausdrücken assoziiert, weswegen eine eindeutige Zuordnung des Kleinhirns zu negativen Emotionen noch nicht hinreichend geklärt ist (Habel, Klein, Kellermann, Shah, & Schneider, 2005). In die Verarbeitung emotionaler Stimuli waren v.a. allem der Vermis und mediale Anteile des Kleinhirns aktiviert, das Cluster der Aktivierung reichte aber in die linke Hemisphäre, vor allem in Lobulus VIIA, VI sowie rechts in Lobulus VI, sodass auch hier eine eher linksseitige Lateralisation vorlag.

Aufgaben zu den Exekutivfunktionen als eine breite Front verschiedener Aufgaben, die dem präfrontalen Kortex zugeordnet werden, riefen in entsprechend unterschiedlichen Kleinhirnarealen eine Aktivierung hervor (Blackwood, Simmons, Bental, Murray, & Howard, 2004; Ernst et al., 2000; Schall et al., 2003). Zu den aktivierten Bereichen gehörten insbesondere Crus I des Lobulus VIIA bilateral und die linken Lobuli VI und VIIB. Da es sich um Hirnareale handelt, die schon ein Vielfaches zuvor genannt wurden, wird momentan davon ausgegangen, dass es nicht ein wirklich klar zuordenbares Areal für Exekutivfunktionen gibt, sondern diese mit zahlreichen anderen Funktionen überlappen und zusammenwirken.

#### 1.1.4 Interaktion von Funktion und Mikroanatomie

Die meisten kognitiven Funktionen werden im Großhirn einem spezifischen cerebralen Areal („Brodmann-Areal“) zugeordnet, welches sich auch mikroanatomisch von benachbarten Cortex-Arealen z.B. durch eine unterschiedliche Anordnung der sechs-schichtigen Großhirnrinde oder der Zellverteilung zwischen den Schichten unterscheidet. Das Cerebellum hingegen weist durchgehend über die gesamte Kleinhirnrinde eine Dreischichtung (Stratum moleculare, Stratum purkinjense und Stratum granulosum) auf. Trotz einer funktionellen Topographie im Kleinhirn kann hier somit bisher nicht in gleicher Weise ein Zusammenhang mit einer mikroanatomischen Region- und Funktions-spezifischen Variabilität hergestellt werden. Im Stratum purkinjense, der mittleren Schicht des cerebellären Cortex, sammeln sich die sehr prominenten Purkinjezellen. Sie stellen funktionell die Ausgangszellen des Kleinhirncortex dar: In ihnen summieren sich die erregenden und hemmenden Afferenzen aus übergeordneten Arealen des Endhirns und anderen Kleinhirnneuronen. Das letztgültige Erregungsniveau der Purkinjezelle führt dann zu dem Ausgangssignal, welches über die Kleinhirnkerngebiete und den oberen Kleinhirnstiel zum Nucleus ruber und Thalamus geleitet wird. Das Muster der Erregungsverarbeitung in der Kleinhirnrinde ist dementsprechend komplex, über die verschiedenen Kleinhirnregionen hinweg aber sehr gleichmäßig.

Dies lässt vermuten, dass die Funktion vom Cerebellum in Motorik und Kognition und Affekt ähnlich sind: Das Kleinhirn plant, strukturiert, und dämpft nicht nur überschüssige Bewegungen, sondern auch Affekte und Kognitionen. Dies würde nahelegen, dass das Kleinhirn nicht die Quelle der Funktionen an sich ist, sondern diese moduliert und programmiert, wie man bei den motorischen Funktionen schon lange vermutete. Diese

Theorie nannte Schmahmann eine „Dysmetrie der Gedanken“ (engl. „Dysmetria of Thought“, Schmahmann, 2004) Dies würde bedeuten, dass auch die kognitiven Funktionen bei einer Beschädigung beeinträchtigt, aber nicht ausgeschaltet werden.

### 1.1.5 Primäre Kleinhirnerkrankungen (Ataxien)

Prinzipiell kann man bei den primären Kleinhirnerkrankungen nicht-fokale und fokale (z.B. bedingt durch einen Tumor, Ischämie) Kleinhirnerkrankungen unterscheiden, wobei die Ataxie-Symptomatik im Vordergrund steht. Eine Zusammenfassung erfolgt nach der Leitlinie Stand August 2020 (Jacobi & Klockgether, 2020; Klockgether, 2018).

Bei den nicht-fokalen Kleinhirnerkrankungen wird zwischen erblichen und nicht erblichen Erkrankungen weiter unterschieden. Nicht erbliche Kleinhirnerkrankungen können symptomatisch (z.B. ethyltoxisch, autoimmun) oder sporadisch sein, d. h. die Ätiologie ist noch unbekannt. Bei den erblichen Kleinhirnerkrankungen, aufgrund der Symptomatik spricht man meist von Ataxien, sind viele monogenetischer Natur und können daher bestimmten Genotypen zugeordnet werden. Aus diesem Grund existiert eine Einteilung in rezessiv vererbte Ataxien, von denen die Friedreich-Ataxie der häufigste Typ ist. Dominant vererbte Ataxien werden als spinocerebelläre Ataxien (SCAs) bezeichnet und in der Abfolge ihrer Erstbeschreibung durchnummeriert, wobei der genaue genetische Pathomechanismus je nach Krankheit sehr unterschiedlich sein kann. Häufig finden sich Trinukleotidrepeatexpansionen innerhalb oder auch außerhalb codierender Genbereiche, die über eine toxisch überhöhte Länge von Glutaminketten die Funktion der zugehörigen, SCA-Typ-spezifischen Proteine verändern. Aber auch Kanalopathien und klassische Punktmutationen sind für einzelne SCAs bekannt. Eine weitere wichtige Gruppe genetisch verursachter Ataxien sind die Ataxien, die mit dem X-Chromosom verbunden sind – klassischerweise das Fragiles-X-assoziierte Tremor/Ataxie-Syndrom.

Dass bedeutsame Krankheitsbilder mit cerebellären Auffälligkeiten eben nicht nur die klassischen oben genannten Ataxien mit primär motorischem Symptomkomplex umfassen, wird klarer, wenn man die mannigfaltigen Symptome betrachtet, die eine Kleinhirnschädigung hervorrufen kann.

Das bekannteste Symptombild des Kleinhirns ist zwar die cerebelläre Ataxie, bei der die Bewegungen unkoordiniert, unkontrolliert und zum Teil überschießend stark sind. Charakteristische Symptome umfassen Gangunsicherheit, Dysdiadochokinese, Dysmetrie und Intentionstremor der oberen Extremität, Dysarthrie mit charakteristisch skandierender Sprache, und Okulomotorikstörungen wie dysmetrische Sakkaden und ein Fixations- oder Downbeatnystagmus. Neuerdings gab es aber wiederholte Untersuchungen, die auch kognitiven Symptome bei Kleinhirnerkrankungen nahelegen (Schmahmann, 2004).

Bei verschiedenen Kleinhirnerkrankungen gab es schon früh Berichte, dass neben den motorischen Symptomen der Ataxie auch kognitive und affektive Symptome auftraten (Watson, 1978). Allerdings bereitete die genaue Zuschreibung dieser Symptome Probleme: bei zahlreichen Kleinhirnerkrankungen besteht eine Beteiligung anderer, außerhalb des Kleinhirns gelegener Hirnregionen, wodurch kognitiven und affektiven Symptome nicht allein auf eine cerebellären Schädigung zurückgeführt werden konnten. Außerdem erschwerten häufig die motorischen Einschränkungen bei Kleinhirnerkrankungen neuropsychologische Untersuchungen, die meist eine motorische Reaktion oder Antwort erfordern und dadurch das Testergebnis verzerren.

1998 wurde durch Jeremy D. Schmahmann und Janet C. Sherman ein erster Versuch gestartet, die kognitiven Symptome bei Kleinhirnerkrankungen zu kategorisieren (Schmahmann & Sherman, 1998). Das Ergebnis benannten sie als cerebelläres kognitiv-affektives Syndrom (engl. Cerebellar cognitive affective Syndrome, CCAS). Die initiale Beschreibung beruhte auf verschiedenen Fallberichten, in denen Patienten mit rein cerebellären Läsionen – meist Schlaganfällen – zusätzlich zur Ataxie oder sogar ausschließlich nicht-motorische Symptome entwickelten.

Am häufigsten waren dies Störungen der Exekutivfunktionen und Arbeitsgedächtnis. Dies deckt sich mit dem Befund, dass diese weit über das Cerebellum verteilt sind – und daher bei verschiedensten Läsionen getroffen werden können. Häufig traten auch Störungen der Sprache wie Agrammatismus und Dysprosodie auf, die nicht alleine durch dysarthrische Beschwerden erklärt werden konnten. Auch Störungen der Raumwahrnehmung wurden beschrieben. Und sehr prominent und interessant war die Erkenntnis, dass insbesondere bei Beschädigungen des Vermis eine Persönlichkeitsänderung auftreten konnte; oft mit einem abgestumpften Affekt und disinhibiertem, unangemessenem Verhalten. IQ-Verluste wurden bei fast allen Patienten ermittelt. In jüngerer Zeit konnten die Symptome des CCAS vielfach repliziert werden (Ahmadian, van Baarsen, van Zandvoort, & Robe, 2019) und als diagnostischer Algorithmus für neuropsychologische Untersuchungen genormt werden (Hoche, Guell, Vangel, Sherman, & Schmahmann, 2018).

#### 1.1.6 Kleinhirnveränderungen bei anderen ZNS-Erkrankungen

Über die Verbindung des CCAS liegt es nahe, dem Kleinhirn auch bei anderen neuropsychiatrischen Krankheiten mehr Aufmerksamkeit zukommen zu lassen. Gerade, wenn das Kleinhirn Affekt und Persönlichkeit beeinflusst, gibt es eine große Bandbreite an neuropsychiatrischen Erkrankungen, bei denen es pathophysiologisch beteiligt sein könnte. Interessant ist, dass die meisten dieser Erkrankungen keinem eindeutigen Auslöser oder einer isoliert betroffenen Hirnregion zugeordnet werden können. Eine Beteiligung mehrerer Hirnareale ist also wahrscheinlich und zu diesen könnte auch das Kleinhirn mit seinen modulierenden Eigenschaften affektiver, kognitiver und motorischer Funktionen zählen.

In mehreren Untersuchungen wurden solche Zusammenhänge nachgewiesen (Phillips et al., 2015). Auf der einen Seite ist das Kleinhirn erwartungsgemäß bei verschiedenen neurodegenerativen Erkrankungen mitbetroffen. Dazu gehören die Alzheimer-Erkrankung und andere Demenzformen (Baldaçara et al., 2010) ebenso wie Morbus Parkinson (Benninger, Thees, Kollias, Bassetti, & Waldvogel, 2009), atypische Parkinsonsyndrome und die amyotrophe Lateralsklerose (Gellersen et al., 2017). Wegen der allgemeinen ZNS-Beteiligung dieser Erkrankungen fällt es jedoch schwer, die entstehenden Symptome eindeutig dem Kleinhirn zuzuordnen, insbesondere wenn sie keine der oben beschriebenen eindeutigen cerebellären Ataxie-Symptome aufweisen. Inzwischen wird dem Kleinhirn größere Aufmerksamkeit in der Betrachtung dieser Erkrankungen geschenkt, wodurch einige relevante Pathomechanismen und Syndrome bei diesen komplexeren neurodegenerativen Erkrankungen besser beachtet und untersucht werden. Andere Krankheiten wie der essentielle Tremor, der im Krankheitsverlauf auch zu einer deutlichen Gangataxie führen kann, werden primär mit dem Kleinhirn in Verbindung gebracht (Maas, Helmich, & van der Warrenburg, 2020; Pan & Kuo, 2022).

Auch bei anderen nicht neurodegenerativen Erkrankungen wurden Zusammenhänge mit Kleinhirnveränderungen nachgewiesen. Insbesondere psychiatrische Krankheiten sind dabei prominent (Schmahmann, 2000). Im Folgenden geht es vor allem um drei der wichtigsten psychiatrischen Krankheiten: Die insbesondere im Kontext des Kleinhirns sehr gut erforschte Schizophrenie sowie die eng verwandte bipolar-affektive Störung und die unipolare Depression.

Hinsichtlich cerebellärer Veränderungen ist die Schizophrenie eine der bestuntersuchteten Erkrankungen. In vielen verschiedenen Studien wurden cerebelläre Volumenveränderungen bei schizophrenen Patienten ermittelt: Frühe MRT-Untersuchungen ergaben keine signifikanten Unterschiede im gesamtcerebellären Volumen, wohl aber einen kleineren Vermis – das Areal des Kleinhirns, das am ehesten mit dem Affekt zusammenhängt. Ein kleineres Vermisvolumen korrelierte in dieser Studie mit einem geringeren IQ und einem kleineren Temporallappen, einem Areal, dessen Volumen sicher mit Schizophrenie assoziiert war (Nopoulos, Ceilley, Gailis, & Andreasen, 1999). Verschiedene folgende Studien zeigten immer wieder eine herausragende Rolle des Vermis bei der Schizophrenie (Ichimiya, Okubo, Suhara, & Sudo, 2001; Russel T. Loeber, Cintron, & Yurgelun-Todd, 2001; Russell T Loeber, Sherwood, Renshaw, Cohen, & Yurgelun-todd, 1999; Volz, Gaser, & Sauer, 2000). Ein geringeres Volumen verschiedener Kleinhirnregionen korrelierte auch mit einer höheren Beschwerdelast und einem schlechteren Outcome bei Schizophrenie-Patienten (Wassink, Andreasen, Nopoulos, & Flaum, 1999). Besonders robuste empirische Ergebnisse kamen in den vergangenen Jahren, als groß angelegte Studien eine sichere Verringerung des cerebellären corticalen Volumens bei Schizophrenie aufzeigten – vor allem in den Arealen, die eine Konnektivität mit dem präfrontalen Cortex aufwiesen. Interessanterweise waren diese Volumenreduktionen im Cerebellum ausgeprägter als in anderen Hirnregionen wie Hippocampus und Basalganglien (Laidi et al., 2015; Moberget et al., 2017).

Bemerkenswert sind auch die Betrachtungen des Cerebellums bei der unipolaren Depression: Wie bei der Topographie beschrieben, scheint das Cerebellum eher bei negativen als bei positiven Emotionen involviert zu sein. Studien wiesen nicht nur bei unipolaren, sondern auch bei bipolaren Depressionen auf funktionelle Veränderungen im Kleinhirn hin (Konarski, Mcintyre, Grupp, & Kennedy, 2005).

Bei den oben genannten multifaktoriellen Krankheitsbildern könnten somit Veränderungen des Kleinhirns auch einen wichtigen Effekt haben. Nachfolgend sollen nun molekulargenetische Methoden genauer erläutert werden, die es erlauben, genetischer Ursachen oder Faktoren von neuropsychiatrischen Erkrankungen mit einer Kleinhirnbeteiligung zu untersuchen, die eben nicht zu den monogenetischen Ataxien gerechnet werden.

## 1.2 Genetische Hintergründe der Arbeit

Krankheiten wie die Schizophrenie und andere neuropsychiatrische Erkrankungen sowie die meisten neurodegenerativen Erkrankungen sind nicht einer einzigen (z.B. monogenetischen) Ursache zuzuschreiben. Stattdessen handelt es sich um multifaktorielle Erkrankungen. Man geht davon aus, dass eine Bandbreite an exogenen Faktoren (wie Toxine, Traumata, Infektionen) zusammen mit endogenen Faktoren (vor allem genetische Variation) bei der Krankheitsentstehung zusammenwirken. Dadurch wird eine bestimmte Schwelle an Belastungsfaktoren überschritten, ab der die Krankheit

zur Ausprägung kommt. Allerdings ist die Menge an Faktoren, die in Betracht gezogen werden müssen, extrem groß, da die Effektstärke der einzelnen Faktoren sehr gering ist. Darin weitere Einblicke zu erhalten kann sich im Hinblick auf ein genaueres Risikoprofil als nützlich erweisen, und zudem auch Einblicke in die eigentliche, grundlegende Pathogenese der Krankheit erlauben.

Der wichtigste endogene Faktor ist die genetische Variation. 99% des menschlichen Genoms ist interindividuell identisch, und nur wenige der verbleibenden Variationen haben für sich genommen einen starken Effekt bei der Krankheitsentstehung – der Großteil der normalen, im Durchschnitt der Bevölkerung vorkommenden Varianten hat einen unklaren Einfluss auf die Gesundheit des jeweiligen Allelträgers (Frazer, Murray, Schork, & Topol, 2009; Reich et al., 2002). Die häufigste der in der allgemeinen Bevölkerung vorkommenden Varianten ist der Einzelnukleotidpolymorphismus.

Im folgenden Kapitel werden zuerst Grundlagen zum SNP, dann zum Zusammenhang zwischen SNPs und Phänotypen, zum biologischen Effekt der SNPs und zur Verbindung zwischen dem biologischen SNP-Effekt und den Phänotypen behandelt.

### 1.2.1 Der Einzelnukleotidpolymorphismus

Wie der englische Name andeutet, handelt es sich bei dem SNP um einen erblichen Polymorphismus eines einzelnen DNA-Nukleotids. Einzelbasenaustausche sind relativ stabil und ändern sich über Generationen kaum. Ein Nukleotid ist die Einheit aus einer der vier DNA-Basen – Guanin, Adenosin, Thymin oder Cytosin – mit der Desoxyribose und einem Monophosphatrest. SNP bedeutet, dass an einer Stelle des genetischen Basencodes eine Base durch eine andere Base ausgetauscht wurde. Je nachdem, welche Base vorliegt, kann man daher das eine oder das andere Allel an dieser Stelle unterscheiden, weshalb SNPs in der Regel biallelisch sind. Dabei gibt es immer das häufigere Allel (engl. major allele), welche häufiger ist. Als Maß für die Stabilität dieses Alleles wird bei SNPs meist die Häufigkeit des selteneren Allel herangezogen (engl. minor allele frequency, MAF).

Dadurch, dass ein doppelter Chromosomensatz vorliegt und jedes Chromosom seine eigene SNP-Variante aufweisen kann, kann jeder SNP in drei Genotypen vorliegen: Homozygot für jeweils eine der beiden Basen oder heterozygot.

Der Basenaustausch eines Nukleotids kann bereits große Änderungen bedeuten. Substitutionen, also der Tausch von einer Base gegen eine andere, können dazu führen, dass beim Ablesen des genetischen Codes in der Translation eine andere Aminosäure in einem Protein eingebaut wird. Auch kann es geschehen, dass durch den Basenwechsel ein Stoppcodon entsteht, wodurch die Polypeptidkette eines Proteins verkürzt wird, was in der Regel zur Funktionsänderung führt. Punktmutationen sind dabei allerdings nicht mit SNPs gleichzusetzen. Eine Punktmutation verursacht einen stärkeren genetischen und damit oft auch direkt krankheitsrelevanten Effekt – daher sind Punktmutationen als Varianten in der Bevölkerung auch nicht häufig, da mit ihnen oft genetische Erkrankungen einhergehen, die einer Vermehrung der Allele nicht zuträglich sind. Die Folgen einer Punktmutation haben also eine weitaus höhere Penetranz als solche Effekte, die durch SNPs ausgelöst werden.

SNPs sind nicht durch ihren Effekt, sondern dadurch definiert, dass die Variante in mehr als 1% der Bevölkerung nachgewiesen werden kann ( $MAF > 1\%$ ) (Kruglyak & Nickerson, 2001). Nach dieser Definition gibt es nach aktuellen Erkenntnissen mehr als 10 Millionen

SNPs im menschlichen Genom. Da die SNPs so häufig vorkommen und den größten Teil der normalen DNA-Variation erklären, wurden in den 2000er Jahren verschiedene Projekte gestartet. Dazu gehörte das 1000 Genome-Projekt (The 1000 Genomes Project Consortium, 2010) sowie das International HapMap Consortium (Donnelly, 2007). Aus SNPs können Allelkombinationen abgeleitet werden, die als Haplotypen (haploide Genotypen) bezeichnet werden. Aus den systematisch über das Genom ermittelten Haplotypen wurde eine Haplotypenkarte erstellt. Dies erlaubt eine effiziente Erfassung der genomischen Variabilität.

Die biomedizinische Relevanz der SNPs liegt in den Effekten begründet, die sie auf phänotypische Merkmale haben können. In den letzten fünfzehn Jahren wurden mit Hilfe von Hochdurchsatzmethoden für Genotypisierung und Resequenzierung zahlreiche Assoziationen zwischen SNP-Genotypen und Phänotypen wie Krankheiten und Bioparametern bekannt. Dazu stellt sich jedoch auch die Frage, wie die SNPs zu diesen Phänotypen beitragen, im weiteren Sinne also, wie die SNPs biologisch diesen Effekt verantworten.

### 1.2.2 SNPs und Phänotypen: Genomweite Assoziationsstudien

Das Hauptwerkzeug, um SNPs mit Phänotypen zu assoziieren, ist die genomweite Assoziationsstudie (engl. genome-wide association study, GWAS). Diese haben das Ziel, Assoziationen zwischen genetischen Varianten und vordefinierten Merkmalen wie Krankheiten oder Krankheiten zugeordneten Symptomen zu identifizieren (Visscher et al., 2017).

Entwickelt wurde die GWAS auf der Basis von SNP-Microarrays, die eine schnelle Bestimmung von großen Zahlen an SNPs und Ihren Allelen liefern (Syvänen, 2005). Als Grundlage wird inzwischen aber oft die Sequenzierung des gesamten Genoms verwendet (engl. whole-genome sequencing, WGS). Diese erweist sich der Aussagekraft den SNP-Microarrays in der Hinsicht als überlegen, da neben der Bestimmung bekannter SNPs auch neue SNPs aufgedeckt und assoziiert werden können (Visscher et al., 2017), ist jedoch kostspieliger als die direkte Genotypisierung mit Microarrays.

Viele genetische Varianten sind pleiotrop, können also verschiedene Merkmale beeinflussen – und ein SNP, der für ein Merkmal einen Risikofaktor darstellt, kann daher auch andere Merkmale beeinflussen. Umgekehrt sind auch viele Merkmale polygen, können also von verschiedensten SNPs und anderen Varianten beeinflusst werden. Die einzelnen Varianten haben dabei meist nur einen sehr geringen Anteil an der Heritabilität eines Merkmals.

Die größte Herausforderung für eine zielführende GWAS liegt in der Statistik. Da in einer GWAS mehrere Millionen SNPs auf eine Assoziation mit Phänotypen parallel getestet werden, gibt es eine ebenso große Zahl an Hypothesen. Dies sorgt für eine große Last durch das multiple Testen und eine Alphafehlerkumulation. Die Lösung für dieses Problem ist eine konservative Bonferroni-Korrektur zur Anpassung des Alpha-Niveaus. So hat sich in GWAS das genomweite Signifikanzniveau von  $p = 5 \times 10^{-8}$  und meist noch eine Replikation der GWAS-Ergebnisse in anderen, unabhängigen GWAS etabliert. Dadurch wird eine hohe Sicherheit der Aussagen über die Assoziation zwischen SNP und Phänotyp erreicht.

In früheren GWAS waren aufgrund dieser statistischen Hürde nur wenige SNPs in ihrer Assoziation signifikant genug und konnten nur einen geringen Anteil der Vererbbarkeit verschiedener Phänotypen erklären, was zur Vorstellung von fehlenden (häufigen) genetischen Faktoren zwischen formal geschätzter Erblichkeit aus Zwillingsstudien und der tatsächlich erklärbaren Erblichkeit durch SNPs geführt hat, wobei, diese Lücke als „missing heritability“ bezeichnet wurde (Manolio et al., 2009). Die Ursache war weniger ein geringer Effekt der SNPs als die zu geringe Stichprobengröße der GWAS (Sullivan, 2012). Moderne GWAS mit weit größeren Stichproben erlaubten daher, den größten Teil der Heritabilität wichtiger Merkmale zu klären. Besonders prominentes Beispiel ist zum Beispiel die Schizophrenie (Horwitz, Lam, Chen, Xia, & Liu, 2019; Ripke et al., 2014). Aufgrund der notwendigen großen Stichprobengröße haben daher insbesondere internetbasierte Datensammlungen aus unterschiedlichen Studien eine hohe Bedeutung. Auch nach Kenntnis vieler hundert genomweit signifikanter SNPs als Risikofaktor für Schizophrenie, gibt es eine Lücke in der Erblichkeit, die teils durch seltene Faktoren mit starken genetischen Effekten sowie durch Wechselwirkungen von SNPs untereinander sowie mit Umweltfaktoren erklärt wird.

Aus den Assoziationen zwischen SNPs und Phänotypen ergeben sich polygene Risikoscores (engl. polygenic risk score, PRS). Diese geben abhängig von den Effektstärken der SNP-Genotypen einer bestimmten Person deren Risiko an, ein Merkmal wie eine Erkrankung zu entwickeln (Wray, Goddard, & Visscher, 2007). In der routinemäßigen klinischen Anwendung sind solche Scores aber noch nicht angekommen (Polygenic Risk Score Task Force of the International Common Disease Alliance, 2021). Sie erlauben eher eine grobe Einteilung der Patienten in Gruppen mit hohem und niedrigem Risiko, aber weniger eine sinnvolle Diagnostik bei einem Individuum (Visscher et al., 2017).

Wichtig ist ebenfalls die biologische Aussagekraft bezüglich der Ätiologie einer Erkrankung. Haben verschiedene Krankheiten überlappende SNPs als Risikofaktoren in unabhängigen Kohorten, weist dies auf überlappende Ätiologien hin, da die Gene auf ähnliche Weise verändert sind (Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2013). Daher ist es auch von hoher Bedeutung, den biologischen Effekt der Risiko-SNPs soweit möglich zu ermitteln.

### 1.2.3 SNPs und biologische Prozesse: Regionen eines quantitativen Merkmals

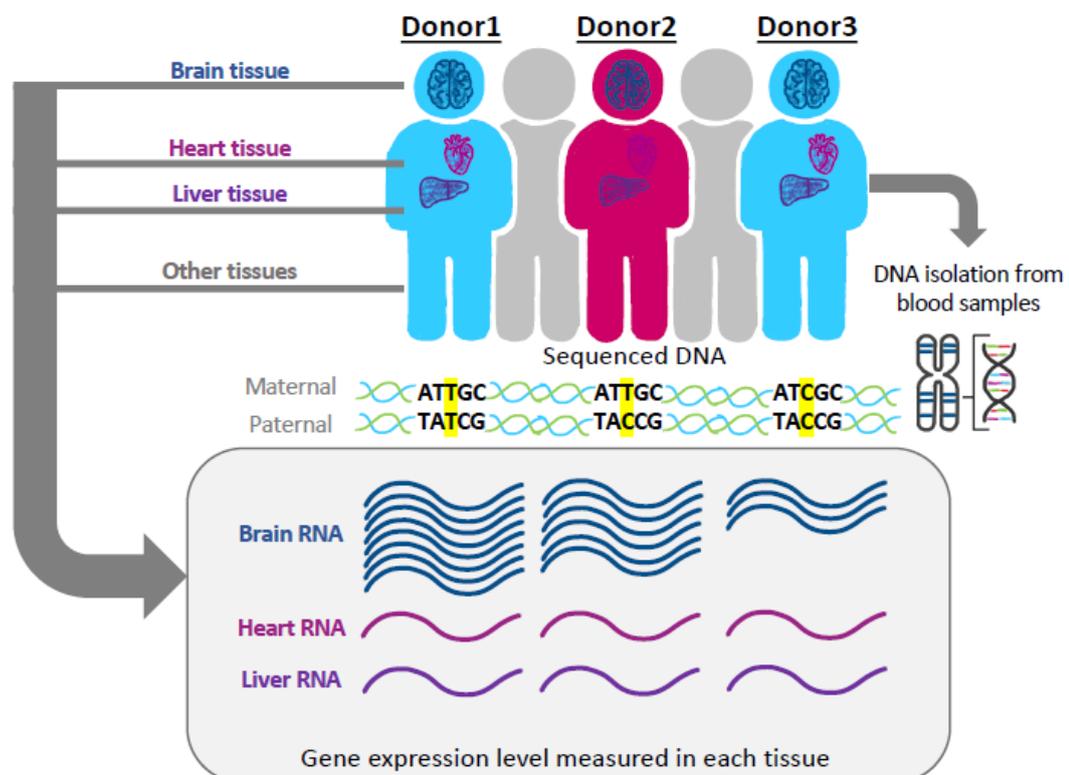
Da die SNPs sich grob zufällig über das menschliche Genom verteilen und der Großteil des menschlichen Genoms aus nichtkodierender Sequenz besteht, liegt der größte Teil der SNPs an Genorten in sogenannten nicht-kodierenden Intronen (Schork et al., 2013). Der biologische Effekt des SNPs liegt also nicht in einer Veränderung der in Exonen liegenden Aminosäuresequenz von bestimmten Proteinen. Ein relevanter biologischer Effekt eines SNPs ist hierbei der Stellenwert als sogenannte Region eines quantitativen Merkmals der Expression (engl. expression quantitative trait locus, eQTL). Dies bedeutet, dass das SNP-Allel als phänotypischen Effekt ein quantitativ messbares Merkmal verändert, und zwar die Expression eines Gens.

Bei einem eQTL handelt es sich um einen genetischen Locus, dessen Variation mit dem Expressionslevel bestimmter Gene assoziiert werden kann (Gilad, Rifkin, & Pritchard, 2008). Dabei muss es nicht zwangsläufig um SNPs handeln, diese sind jedoch die zahlenmäßig relevanteste Gruppe. Damit handelt es sich bei dem eQTL um ein

statistisches Konstrukt, das aufzeigt, wenn eine Veränderung im Expressionslevel von Genen zusammen mit bestimmten Variationen assoziiert ist.

Auch ist es bedeutsam, einen eQTL nicht zwangsweise nur einem SNP zuzuordnen. SNPs, die gemeinsam auf einem Chromosom liegen, werden auch meist gemeinsam vererbt. Getrennt wurde diese gemeinsame Vererbung in der Evolution nur selten bei Rekombination im Sinne eines Crossing-overs. Diese SNPs befinden sich im sogenannten Kopplungsungleichgewicht (engl. linkage disequilibrium, LD). Dieser Zusammenhang kann so weit gehen, dass manche SNP-Allele in jedem erfassten Fall mit einem bestimmten anderen SNP-Allel zusammen ausgeprägt werden, wodurch aus GWAS nicht mehr sicher hervorgeht, welcher SNP nun für den eQTL-Effekt verantwortlich ist – oder ob beide einen Anteil haben. Auf der anderen Seite wiederum kann ein SNP aber auch eQTL-Effekte auf verschiedene nahegelegene Gene haben. All diese Effekte müssen zur korrekten Analyse der SNP-Funktionen im Blick behalten werden.

Ein Vergleich zwischen eQTL-Effekten von verschiedenen Geweben zeigte in mehreren frühen Untersuchungen ein hochinteressantes Ergebnis: Der Effekt und die Signifikanz des eQTL-Effekts auf die Genexpression war je nach Gewebe unterschiedlich (Grundberg et al., 2012; Petretto et al., 2010). Somit ist eine gewebsspezifische Analyse des eQTL-Effektes von hohem Wert für die Aufklärung eines biologischen Prozesses (siehe auch **Abbildung 3**).



**Abbildung 3:** Die Gewebsspezifität eines eQTL-Effekts.

Dargestellt werden drei verschiedene Gewebespendere, die die drei verschiedenen Genotypen eines Beispiel-eQTL-SNPs T/C repräsentieren: Homozygot TT oder CC sowie heterozygot TC. Darunter wird dargestellt, wie die Expression eines zugeordneten Gens durch den SNP-

Genotypen beeinflusst wird, dargestellt an der Menge an von diesem Gen transkribierter mRNA. Diese Menge wird aber abhängig von drei Beispiel-Körpergeweben gezeigt, dem Hirn, dem Herzen und Leber. Es ist eindrücklich zu sehen, dass ein T-Allel in diesem SNP einen expressionserhöhenden Effekt hat, allerdings nur im Hirngewebe; hingegen ist der eQTL-Effekt für die Expression in den anderen Geweben nicht vorhanden. Abbildung wurde angelehnt an <https://gtexportal.org/home/documentationPage>. Mit freundlicher Genehmigung von Dominique Pelzer, INM-1, FZJ.

Es gibt verschiedene Erklärungsansätze bezüglich des biologischen Mechanismus, über den SNPs als eQTLs Einfluss auf die Genexpression nehmen. Wichtig ist die Unterscheidung in cis- und trans-eQTLs: Cis-eQTLs, die in dieser Arbeit im Mittelpunkt stehen, nehmen direkten Einfluss auf ein Gen und liegen in dessen unmittelbarer Umgebung, trans-eQTLs nehmen diesen Einfluss indirekt zum Beispiel durch einen Effekt auf regulatorische Gene, weswegen sie auch über 1 Megabasenpaare entfernt vom Gen sein können, und zum Beispiel auch auf einem anderen Chromosom (Stranger et al., 2007). Der bedeutsamste Effekt scheint ein Einfluss auf die Transkriptionsfaktorenbindung zu sein, unter anderem liegen aber auch Effekte im Bereich der Histonmodifikation, DNA-Methylierung und alternatives Spleißen vor (Albert & Kruglyak, 2015).

Die Untersuchung der eQTLs findet über eine Kombination statt: DNA-Microarrays decken die SNP-Genotypen auf (Bumgarner, 2013). Die dadurch ermittelten Allele werden mit einem Merkmal auf Assoziation getestet: Der Genexpression. Die Messung dieses Merkmals für eQTLs kann durch unterschiedliche Methoden vorgenommen werden. Momentan am meisten verwendet wird eine Messung der Menge der Boten-RNA (mRNA) eines zugehörigen Gens (Kheradpour & Kellis, 2014).

Im Endeffekt müssen die für diese Arbeiten relevant untersuchten eQTLs folgendermaßen betrachtet werden: Es gibt einen SNP, der einen eQTL-Effekt besitzt – in dieser Arbeit eQTL-SNP genannt. Dieser eQTL-Effekt kann eines oder mehrere Gene betreffen. Diese sind die eQTL-Zielgene und meist für einen SNP spezifisch. Die Expression der eQTL-Zielgene unterscheidet sich je nachdem, welches Allel der SNP-eQTL annimmt.

#### 1.2.4 SNPs als Brücke zwischen biologischem Mechanismus und Phänotyp

Wie aus den vorherigen Kapiteln hervorgeht, können SNPs mit unterschiedlichen Merkmalen assoziiert sein: Insbesondere mit möglicherweise krankheitsrelevanten Phänotypen, wie in GWAS erforscht wird, und mit einer Regulation der Expression verschiedener Gene, die als eQTL dargestellt wird. Somit ist der SNP als verbindendes Element geeignet, um Zusammenhänge zwischen den Phänotypen und ihnen zugrundeliegenden biologischen Mechanismen aufzudecken.

Dafür ist es nötig, die biologischen Mechanismen hinter einem eQTL genau zu analysieren. Da eQTLs einen gewebsspezifischen Effekt besitzen, ist es wichtig, sie genau den Geweben zuzuordnen, in denen sie relevant sind. Insbesondere im neuropsychiatrischen Kontext sind zum Beispiel unterschiedliche Hirnregionen auf unterschiedliche Weise für Krankheiten relevant. Die tiefere Analyse des eigentlichen eQTL-Effekts kann außerdem formal-biologisch vorgenommen werden, indem recherchiert wird, in welche Reaktionskaskaden die beeinflussten Gene eingebettet sind

und ob schon Krankheitszusammenhänge bekannt sind, zum Beispiel im Rahmen einer Genanreicherungsanalyse (engl. gene set enrichment analysis, GSEA).

Bei der GSEA handelt es sich um eine statistische Methode (Subramanian et al., 2005). *A priori* werden die bekannten menschlichen Gene verschiedenen Gruppen zugeordnet, die biologische Bedeutsamkeit besitzen. Dazu kann gehören, dass die Genprodukte Bestandteil unterschiedlicher Stoffwechsel- oder Signalwege sind oder die Gene mit Phänotypen wie z.B. Krankheiten assoziiert sind. Mit der Liste an Genen, die in einer Studie zuvor ermittelt wurde, wird dann eine Auswahl der Gengruppen der GSEA abgeglichen und herausgefunden, ob die gefundenen Gene mit bestimmten Merkmalen assoziiert sind. So kann man beispielsweise ermitteln, ob es eine signifikante Anzahl an Genen in der gefundenen Gruppe gibt, die auf einen bestimmten Stoffwechsel- oder Signalweg Einfluss nehmen. Dieser ist dann mit hoher Wahrscheinlichkeit für den untersuchten biologischen Effekt mitverantwortlich.

Aus der Zusammenfügung des biologischen Effekts eines SNPs in einem bestimmten Gewebe und der phänotypischen Assoziation lassen sich so neue Hypothesen generieren, was für ein Mechanismus zu einem Phänotyp beitragen könnte. Dies wäre insbesondere bei der Erforschung der multifaktoriellen neuropsychiatrischen Krankheiten ein großer Vorteil.

### 1.3 Ziel der Arbeit

Wie oben beschrieben, ist die Ätiologie bedeutsamster neuropsychiatrischen Krankheiten bisher nur teilweise verstanden. Weder können sie auf die Schädigung einer eindeutigen neuroanatomische Region zurückgeführt werden, noch ist ein offensichtlicher Krankheitsmechanismus bekannt. Derzeit geht man von einer multifaktoriellen Genese aus, sodass mehrere verschiedene Hirnregionen und Mechanismen infolge verschiedener Risikofaktoren betrachten. Eine im Kontext neuropsychiatrischer Krankheiten wenig beachtete, aber möglicherweise wichtige Hirnregion könnte das Kleinhirn sein: Strukturelle Auffälligkeiten des Kleinhirns bei neuropsychiatrischen Krankheiten sind beschrieben und eine isolierte Schädigung des Kleinhirns kann kognitive und affektive Störungen hervorrufen. Zu den wichtigsten endogenen Risikofaktoren im Sinne einer genetischen Disposition gehören wiederum die SNPs. Über das statistische Konstrukt der eQTLs kann der biologische Effekt von SNPs auf die eine möglicherweise gewebspezifische Genexpressionsregulation untersucht werden.

Ziel dieser Arbeit ist daher eine strukturierte Analyse der Genexpressionsregulation durch eQTLs der Hirnregion Kleinhirn, um dadurch neue Hypothesen zur Entstehung neuropsychiatrischer Krankheiten zu generieren:

- (1) Es sollen die eQTLs ermittelt werden, die im Kleinhirn den signifikantesten Effekt haben. Sie bieten die relevantesten Kandidaten für die weitere Untersuchung, da ihr regulatorischer Einfluss im größten Maße im Kleinhirn stattfindet.
- (2) Durch eine gewebspezifische Analyse des eQTL-Effekts kann gezeigt werden, welche eQTLs nur im Kleinhirn einen biologischen Effekt haben, wodurch ihr phänotypischer Effekt nur durch Kleinhirnveränderungen erklärt werden könnte.
- (3) Zudem soll das Genexpressionsniveau der oben gefundenen eQTL-Zielgene zwischen Atlas-basiert definierten Kleinhirnsregionen verglichen werden. Da

Subregionen unterschiedliche Krankheitsrelevanz besitzen, muss auch die Relevanz der eQTLs subregionsspezifisch betrachtet werden. Für kognitive und emotionale Funktionen interessante Hirnareale sind beim Kleinhirn insbesondere Lobus posterior, der mit ihm verbundene Nucleus dentatus sowie der Vermis.

(4) Schlussendlich soll mittels einer Genanreicherungsanalyse und des Abgleichs mit dem GWAS-Katalog untersucht werden, in welchen Stoffwechsel- und Signalwege die durch cerebellär relevante eQTLs regulierte Gene eingebunden sind und ob Krankheitszusammenhänge vorbekannt sind.

## 2. Material und Methoden

Für diese Arbeit wurden vor allem Webressourcen verwendet. Ausgehend von einer allgemeineren Übersicht und dem Analyseplan werden die Arbeitsschritte sowie die genauen Details der jeweils verwendeten Software-Tools einschließlich der selektierten Suchbegriffe und Auswahlkriterien ausführlich in eigenständigen Unterkapiteln in diesem Kapitel erläutert.

### 2.1. Übersicht zum Vorgehen und Analyseplan

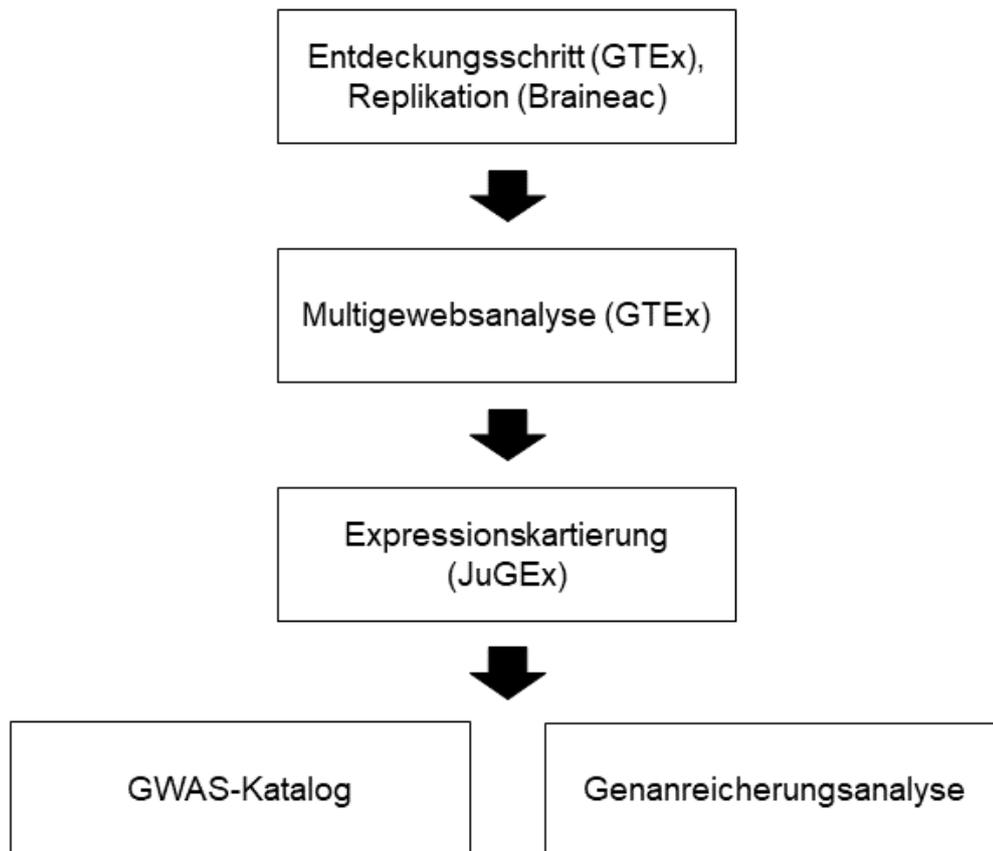
Der Ablauf wird in **Abbildung 4** dargestellt. Wie unter Punkt 1.3 bereits erläutert, hat diese Arbeit eine Analyse der Genexpressionsregulation des Kleinhirns als Ziel. Der Ausgangspunkt sind daher die am häufigsten expressionsregulierenden Genabschnitte, die eQTLs. Um diesen Ausgangspunkt festzulegen, nutzten wir die Datenbanken des Genotype Tissue Expression Programms (GTEx, genauer erläutert in Kapitel **2.2**) sowie des Brain eQTL Almanacs (Braineac, genauer erläutert in Kapitel **2.3**). In diesen Datenbanken sind SNP-eQTLs gewebsspezifisch mit Effektstärke und Signifikanz erfasst.

Um eine initiale SNP-eQTL-Liste zu schaffen, wurden aus GTEx die Top-200-eQTL-SNPs des Kleinhirns entnommen. Es wurden daraufhin jene eQTLs ausgeschlossen, die auf nicht proteinkodierende Gene wirkten, sowie diejenigen, deren eQTL-Effekt in Braineac nicht repliziert werden konnte.

Für die weiteren Analysen wurden sämtliche eQTL-Effekte der Top-eQTLs mit verwendet. Hatte ein SNP also einen eQTL-Effekt auf mehrere verschiedene Gene, wurde jede dieser Verbindungen erfasst. Auch dies konnte mittels GTEx durchgeführt werden. Die Gesamtmenge der eQTLs wurden im nächsten Schritt der regionalen Analyse unterzogen.

Die regionale Analyse gliederte sich in zwei Schritte: Im ersten Schritt sollte der eQTL-Effekt in einer Makroebene zwischen den verschiedenen Körpergeweben verglichen werden, wozu erneut GTEx (Kapitel **2.2**) verwendet wurde. Je nach ZNS-Spezifität des eQTL-Effektes erfolgte eine Einteilung in eine von drei Kategorien, um rein kleinhirnspezifische eQTLs von solchen, die nur in ZNS-Geweben und solchen, die in sämtlichen Körpergeweben eine Wirkung entfalten, zu trennen. Im zweiten Schritt wurde die Relevanz des eQTL-Effektes auf einer detaillierteren Ebene zwischen den Kleinhirnsregionen verglichen. Dazu wurde JuGEx (Kapitel **2.3**) benutzt. So wurde ein Vergleich der regionalen cerebellären Genexpression der vom eQTL-Effekt betroffenen Gene vorgenommen, wodurch die Relevanz des eQTL-Effektes im Hinblick auf das Kleinhirn abschätzbar werden sollte.

Als letzter Schritt erfolgte die Integration der eQTL-Daten sowie ihrer regionalen Spezifität mit bekannten Krankheits- und Effektdaten. Dazu wurde der GWAS-Katalog (Kapitel **2.4**) sowie eine Genanreicherungsanalyse mittels Metascape (Kapitel **2.5**) genutzt. Wie oben bereits erwähnt, wurden neben den bisherigen eQTL-SNPs für diese Analyse auch solche SNPs verwendet, die in LD zu den Top-eQTL-SNPs standen.



**Abbildung 4:** Workflow des Projekts.

Die Auswahl der eQTLs erfolgte mithilfe von GTEx, die Ergebnisse werden in Braineac repliziert. Danach wurde eine Multigewebsanalyse als Vergleich des eQTL-Effektes zwischen den Körpergeweben mittels GTEx durchgeführt. Nachfolgend wurden die zugehörigen eQTL-Zielgene mittels JuGEx in ihrer Expression zwischen den Kleinhirnarealen verglichen. Zuletzt erfolgte der Abgleich mit dem GWAS-Katalog sowie eine Genanreicherungsanalyse mit Metascape.

## 2.2 GTEx-Datenbank

### 2.2.1: Allgemeine Informationen

Bei dem Genotype Tissue Expression (GTEx) Project wurde eine Datenbank mit assoziierter Gewebekbank entwickelt, um die Zusammenhänge zwischen genetischer Variation und Genexpression in verschiedenen Körpergeweben aufzuzeigen (GTEx Consortium, 2013, 2015, 2020; Keen & Moore, 2015). Die Daten sind im Internet frei verfügbar (<https://gtexportal.org/home/>).

Zur Rekrutierung der Körperspender für die GTEx-Datenbank wurde ein Netzwerk gegründet (GTEx Consortium et al., 2015). Die Spenderbasis bestand zu 67,1% aus Männern. Der größte Anteil war europäisch-amerikanischer Abstammung (84,6%), die zweitgrößte Gruppe machten Menschen afroamerikanischer Abstammung aus (12,9%).

Nach Gewinnung der Proben und Fixierung wurden durch mikroanatomische Begutachtung das Ursprungsgewebe sowie eventuelle Pathologien der Proben beurteilt. Das zentrale Nervensystem wurde in verschieden große Gewebeblöcke unterteilt.

Dabei wurde die initiale Analyse der Kleinhirngenexpression an Gewebeblöcken aus dem rechten Cerebellum durchgeführt. Aufgrund des methodischen Vorgehens wurden die rechte und linke Kleinhirnhemisphäre innerhalb des GTEx-Projektes nochmals in einer anderen Gruppe von Spendern analysiert; aufgrund der geringeren Anzahl an Gewebeproben wurde diese jedoch nicht primär für diese Arbeit verwendet. Eine genauere Unterscheidung der Unterregionen des Kleinhirns wurde von GTEx nicht vorgenommen, dies wurde mittels JuGEx im Rahmen dieser Arbeit ergänzt.

Die Datenentnahme für die vorliegende Arbeit beruht auf der GTEx Release-Version V8, veröffentlicht 2020 (GTEx Consortium, 2020). In dieser Version enthält GTEx Daten von insgesamt 838 Spendern, deren Genexpression in 49 verschiedenen Gewebearten verglichen wurde. In der GTEx Release-Version V8 wurde der Genotyp der Probanden jeweils durch Whole-Genome-Sequencing (WGS) ermittelt und zudem die gesamte RNA der Zelle zur Analyse des Transkriptoms mittels Microarray oder Next-Generation-Sequencing sequenziert.

## 2.2.2: Studienspezifische Anwendung: Identifikation der Top-eQTLs

GTEx wurde im ersten Schritt zur Identifikation der Top 200 eQTLs des Kleinhirns genutzt. Über die Website wurden die eQTLs der Gewebezuordnung „Brain – Cerebellum“ in absteigender Reihenfolge nach ihrer Signifikanz sortiert und die verschiedenen Parameter zur Typisierung des SNPs übernommen. Neben der rs-Nummer der jeweils zugeordneten SNPs gehörte dazu der p-Wert, die ID des durch den eQTL beeinflussten Gens, die normalisierte Effektstärke („normalized effect size“, NES) sowie der allelic fold change (aFC), ein weiteres Maß für die Effektstärke. Die NES gibt die Steigung der linearen Regressionsgerade zwischen den verschiedenen Genotypen eines SNPs bezogen auf die normalisierte Expressionsrate an; dabei steht ein Wert über 0 für einen expressionssteigernden, ein Wert unter 0 für einen expressionsenkenden Effekt. aFC hingegen ist eine andere statistische Methode: Es handelt sich um das logarithmierte Verhältnis zwischen der Expression des Haplotyps bei Alternativ- oder Referenzallel (Mohammadi, Castel, Brown, & Lappalainen, 2017). Diese wurden in eine Tabelle in Reihenfolge der absteigenden Signifikanz übertragen. Außerdem wurde für jeden SNP der von GTEx bereitgestellte Violinenplot heruntergeladen. In diesem konnten die SNP-Allele sowie ihr jeweiliger Einfluss auf die Genexpression abgelesen und in der Tabelle eingetragen werden.

Im zweiten Schritt erfolgte der Ausschluss von mehreren eQTLs. Zuerst wurden eQTLs für mitochondriale Gene ausgeschlossen, da diese im ZNS eine geringe Spezifität besitzen. Da sich die Untersuchung auf die Genexpression bezog, sollten auch eQTLs von nicht proteinkodierenden Genen ausgeschlossen werden. Dies betraf eQTLs für Pseudogene, neue Transkripte oder RNA-Gene. Die jeweilige Zuordnung wurde GTEx entnommen oder manuell in webbasierten Datenbanken wie [www.genecards.org](http://www.genecards.org) oder [www.genenames.org](http://www.genenames.org) nachgeschlagen.

Die Genliste wurde nach der Replikation noch um jene Gene erweitert, auf die die SNP-eQTLs einen pleiotropen Effekt besaßen. Dazu wurden die übrigen SNPs erneut in GTEx überprüft. Alle Gene, für deren eQTL-Effekt es im Kleinhirn eine genomweite Signifikanz gab, wurden mit in die Liste aufgenommen.

### 2.2.3: Studienspezifische Anwendung: Multi-Tissue Analyse

Für jeden replizierten eQTL-SNP wurde aus GTEx der Graph der Multi-Tissue-Analyse entnommen. In diesem Graphen werden verschiedene Daten des eQTL-Effekts zwischen verschiedenen Körpergeweben verglichen: Dazu gehörten der p-Wert als Maß der Signifikanz sowie die NES als Maß der Effektstärke. Außerdem wurde der m-Wert erhoben: Dabei handelt es sich um ein Maß der posterioren Wahrscheinlichkeit, dass in den untersuchten Geweben tatsächlich ein eQTL-Effekt vorliegt (Han & Eskin, 2011, 2012). In dieser Studie wurde bei einem genomweit signifikanten m-Wert von  $>0,9$  davon ausgegangen, dass in den untersuchten Geweben ein eQTL-Effekt vorliegt.

Die eQTLs wurden nach der Gewebsspezifität gemessen anhand des m-Werts in drei Kategorien eingeteilt.

Kategorie 1: eQTL-Effekt nur im Kleinhirn

Kategorie 2: eQTL-Effekt v.a. im Kleinhirn, aber auch in anderem ZNS-Gewebe

Kategorie 3: eQTL-Effekt v.a. im Kleinhirn, aber auch in anderem Körpergewebe

In einem zweiten Schritt wurden die eQTLs nach ihrer NES in 3 weitere Kategorien eingeteilt:

Kategorie A: Signifikanter NES-Unterschied zwischen Kleinhirn und anderen Geweben

Kategorie B: Signifikanter NES-Unterschied zwischen ZNS- und anderen Geweben

Kategorie C: Kein signifikanter NES-Unterschied zwischen Kleinhirn, ZNS und anderen Geweben

## 2.3 Braineac

### 2.3.1: Allgemeine Informationen

Wie bei GTEx lag auch Braineac das Ziel zugrunde, durch eine groß angelegte eQTL-Analyse einen gewebsspezifischen Effekt von SNPs auf die Genexpression zu identifizieren (Ramasamy et al., 2014). Ebenso wie bei GTEx wurde dafür eine Datenbank angelegt, die frei zugänglich ist ([www.braineac.org](http://www.braineac.org)).

Ein Unterschied zu GTEx besteht in der Größe der untersuchten (kleineren) Kohorte: Für die Datenbank Braineac wurden insgesamt 134 Spenderhirne von Kontrollgruppen untersucht, gesammelt von spezialisierten Organisationen in dem Vereinigten Königreich und den Vereinigten Staaten. Ausgeschlossen wurden Spender mit jeglichen neuropathologischen Auffälligkeiten. In der Summe ergab sich hier eine Kohorte, die sich ausschließlich aus Spendern europäischer Herkunft zusammensetzte. Etwa  $\frac{3}{4}$  der Spender waren männlich.

Das weitere Vorgehen ähnelte GTEx. Braineac unterteilte die Gehirngewebe in zehn unterschiedliche Hirnregionen, wobei GTEx insgesamt elf Hirnregionen unterschied. Zur Untersuchung des Kleinhirns wurden in Braineac Gewebeproben aus dem Bereich des cerebellären Cortex beider Hemisphären genutzt. Die Analyse der Nucleinsäuren geschah ähnlich GTEx auf Basis eines Whole-genome-sequencing und einer Analyse der mRNA zur Ansicht des gesamten Exoms (Trabzuni et al., 2011).

### 2.3.3: Studienspezifische Anwendung

Braineac wurde zur Replikation der mittels GTEx selektierten Top-eQTLs genutzt. Die bisher gefundenen eQTL-SNPs aus GTEx wurden einzeln in Braineac nachgeschlagen. Ein dort für jeden SNP generierter Graph stellte den eQTL-Effekt bezogen auf unterschiedliche Hirnregionen dar. Der Graph wurde gesichert und es wurde überprüft, ob der eQTL-Effekt im Kleinhirn demjenigen entsprach, der zuvor in GTEx gefunden wurde. Außerdem wurde die Signifikanz der Ergebnisse aus Braineac eingetragen.

Die Ergebnisse aus GTEx und Braineac wurden als repliziert betrachtet, wenn dieselbe Tendenz nachweisbar war und die Ergebnisse aus Braineac ebenso signifikant waren. Bei widersprüchlichen Ergebnissen oder mangelnder Signifikanz in Braineac wurden die eQTLs für eine weitere Analyse ausgeschlossen.

## 2.4 JuGEx

### 2.4.1: Allgemeine Informationen

Das Software-Tool Julich-Brain Atlas Gene Expression (JuGEx, Bludau et al., 2018) basiert auf frei verfügbaren MATLAB-Scripts (Version R2015b, 64bit; The MathWorks) und ist auf der Website des Human Brain Projects (<https://www.ebrains.eu/tools/jugex>) frei zugänglich.

Das Ziel von JuGEx ist die Integration der Informationsebenen aus zwei verschiedenen bekannten Atlanten, dem Allen Human Brain Atlas (M. J. Hawrylycz et al., 2014; M. Hawrylycz et al., 2015, <https://atlas.brain-map.org/>) sowie dem über EBRAINS (<https://ebrains.eu/>) verfügbaren Julich-Brain Atlas (<https://julich-brain-atlas.de/>, Amunts, Mohlberg, Bludau, & Zilles, 2020). Der Allen Human Brain Atlas bietet dabei die Ebene der regionsspezifischen Genexpression, während der Julich-Brain Atlas die genaue Zuordnung zu den anatomischen Subregionen über die Struktur des Zellaufbaus erlaubt. Beide Atlanten übertragen ihre Daten in einen gemeinsamen MRT-Raum – dies erlaubt es, beide Informationen durch Übertragung der jeweiligen Bilder und Infos in einen gemeinsamen Koordinatenraum und ein Referenzhirn zusammenzufügen. In diesem Fall wurde dazu das Montreal Neuroscience Institute 152 (MNI125) Referenzhirn genutzt (Evans, Janke, Collins, & Baillet, 2012). Zur Varianzanalyse wird durch JuGEx eine n-way-ANOVA durchgeführt.

Der Allen Human Brain Atlas beruht auf Daten von sechs Hirnspendern (fünf männlich), ohne bekannte neuropsychiatrische Vorgeschichte. Zwei Männer waren afrikanisch-amerikanischer Abstammung, die übrigen Spender europäisch-amerikanischer Abstammung. Die Gewebeblöcke wurden nach initialer MRT-Bildgebung herausgelöst, histologisch die Region zugeordnet, die Genexpression entsprechend regionsspezifisch analysiert und der Ort der Probenentnahme gemäß des ursprünglichen MRT-Bildes in die makroskopische Ebene zurückverfolgt. Die Expressionsanalyse wurde mittels RNA-Microarrays durchgeführt.

Der Julich-Brain-Atlas ist ein cytoarchitektonisch-basierter, probabilistischer Atlas. Er erlaubt Aussagen, mit welcher Wahrscheinlichkeit in den betrachteten Voxeln einer MRT-Aufnahme des Gehirns einzelne cytoarchitektonisch definierte Hirnregionen vorliegen. Dadurch wird eine mikroanatomisch belegte Unterscheidung der

verschiedenen Hirnareale möglich. Er beruht auf Daten von insgesamt 23 Körperspendern (zwölf männlich). Die probabilistische Karte einer einzelnen Hirnregion basiert jeweils auf zehn dieser 23 zur Verfügung stehenden Post mortem-Gehirnen.

Der Julich-Brain-Atlas enthält derzeit hinsichtlich der Kleinhirnstrukturen lediglich Karten für die Kleinhirnkerne, aus methodischen Gründen bisher jedoch keine Karten der Kleinhirnrinde. Daher wurden bei den Analysen zusätzlich auch Kleinhirnkarten des AAL3-Atlas verwendet (Rolls, Huang, Lin, Feng, & Joliot, 2020).

#### 2.4.2 Studienspezifische Anwendung

In der vorliegenden Arbeit wurde JuGEx zum Vergleich der Bedeutsamkeit des eQTL-Effekts zwischen den verschiedenen Kleinhirnsubregionen verwendet. Da keine Messung des eQTL-Effektes selbst in diesem kleinen Maßstab zur Verfügung stand, wurde stattdessen das Expressionsniveau der betroffenen Gene verglichen, um die Relevanz des bereits nachgewiesenen eQTL-Effekts einschätzen zu können.

Dazu war eine Definition von Zielregionen (engl. Volumes of interest, VOIs) nötig. JuGEx vergleicht die Genexpressionsdaten der Gewebeproben, die für den Allen Human Brain Atlas verwendet wurden, nur in Projektion auf anatomisch definierte Karten – in diesem Fall die Karten der Lobuli der Kleinhirnrinde des AAL3-Atlases (Rolls et al., 2020) sowie die Karte des Nucleus dentatus aus hiesiger Forschung (Tellmann et al., 2015, <https://search.kg.ebrains.eu/instances/Project/a684ecccc76fc522773286a895bc8436> ).

In einem ersten Schritt wurde die Genexpression zwischen der gesamten Grauen Substanz des ZNS aus dem Julich-Brain-Atlas und dem gesamten Cerebellum nach dem AAL3-Atlas verglichen. Nur Gene, die im Cerebellum genomweit signifikant mehr exprimiert wurden als in der restlichen grauen Substanz, wurden für die weitere Analyse verwendet. So wurde erneut die Sicherheit erhöht, nur die cerebellär bedeutsamsten Gene zu vergleichen.

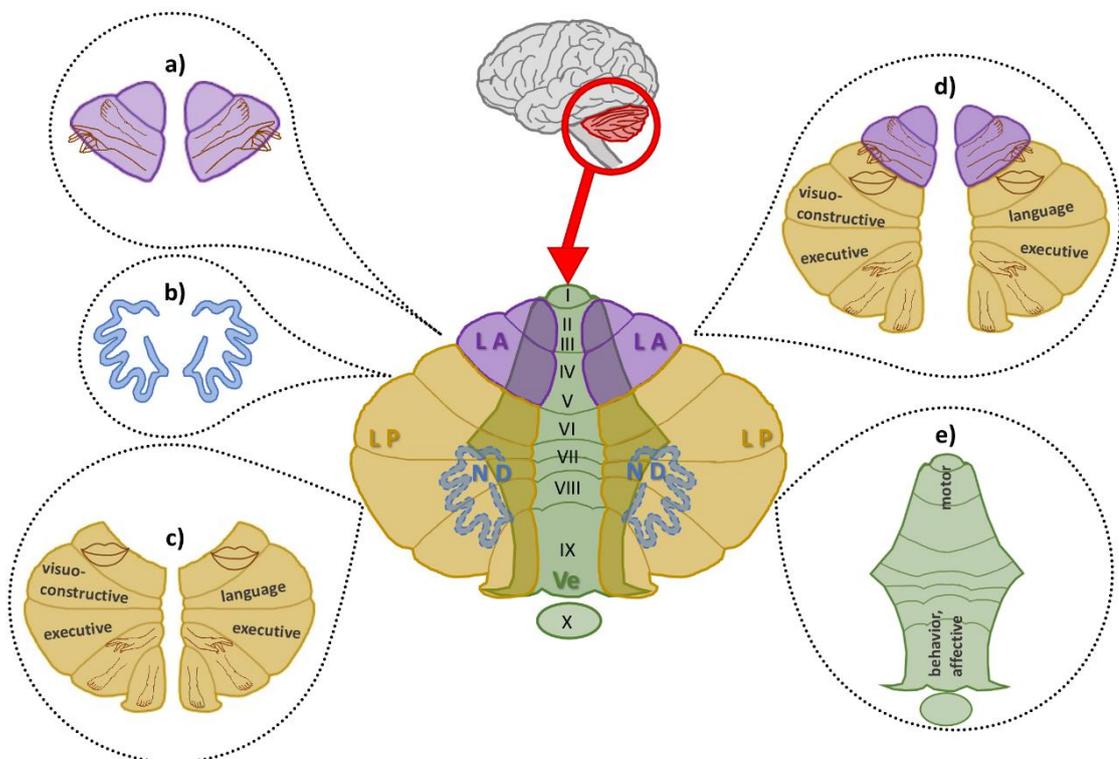
Der Vergleich wurde zwischen verschiedenen Regionen durchgeführt (siehe **Tabelle 1** sowie **Abbildung 5**). Die Zusammenfassung von Lobus anterior und Lobus posterior zu den Hemisphären wurde dabei vorgenommen, um ein größeres Volumen und damit eine höhere Anzahl an Gewebeproben des Allen Human Brain Atlases vergleichen zu können. Dies war teilweise nötig, da insbesondere das rechte Kleinhirn in diesem Atlas aus methodischen Gründen unterrepräsentiert ist.

Der Vergleich wurde in JuGEx-Standardinstellungen durchgeführt (20% Treshold; all-probes mode; 10000 permutations). Es wurde ein semantischer Filter ergänzt, der sich jeweils über alle Areale der beteiligten Karten erstreckte. Dadurch wurden Gewebeproben, die keiner der beiden Karten angehörten, herausgefiltert. Dazu gehörten unter anderem Proben aus dem Occipitallappen, die aufgrund der Nähe dieses Hirnareals zum Teil in den Karten des AAL3-Atlases mit enthalten waren.

Volume of Interest	Atlas	Karten
Lobus anterior	AAL3	Lobuli III-V, rechts und links, paravermal und lateral
Lobus posterior	AAL3	Lobuli VI-IX, rechts und links, paravermal und lateral
Vermis	AAL3	Vermis II-X
Hemisphären	AAL3	Lobus anterior und posterior sowie Lobulus X
Nucleus dentatus	Julich-Brain	Nucleus dentatus rechts und links
Lobus posterior links bzw. rechts	AAL 3	Lobuli VI-IX, rechts oder links, paravermal und lateral

**Tabelle 1:** Volumes of Interest in JuGEx.

In der Tabelle werden die Namen der Labels angegeben, unter denen die Subregionen zum Vergleich zusammengefasst wurden. In der linken Spalte wird wiedergegeben, welche Karten welchen Atlases genau für das anatomische Labeling genutzt wurden. Nur für den Nucleus dentatus lagen Karten des Julich-Brain Atlases vor, die restlichen wurden nach der Semantik des AAL3-Atlases bestimmt.



**Abbildung 5:** Vergleichsregionen des Kleinhirns mit funktionseller Zuordnung.

Dargestellt wird das Kleinhirn in Sicht von dorsal, unterteilt in die verschiedenen Subregionen, deren Genexpression verglichen wurde. Dazu werden die Funktionen des Kleinhirns den Subregionen zugeordnet. a) Lobus anterior mit primär motorischen Funktionen; b) Nucleus dentatus als größter Kern; c) Lobus posterior mit motorischen, vor allem aber kognitiven Funktionen; d) Zusammenfassung von Lobus anterior und Lobus posterior zur Erhöhung der Zahl an Gewebeproben e) Vermis mit dorsal betont affektiven Funktionen. Mit freundlicher Genehmigung von Dominique Pelzer, INM-1, Forschungszentrum Jülich.

Das durchschnittliche Genexpressionsniveau aller Gene der replizierenden Top-eQTLs wurden jeweils zwischen zwei Regionen paarweise verglichen, das Areal mit der höheren Expression angegeben und dazu vermerkt, wie signifikant der jeweilige Befund war. Hierbei wurden zwischen Befunden ohne ( $p < 0,05$ ) und mit für multiples Testen korrigiertem p-Wert ( $p_{FWE} < 0,05$ ) unterschieden. Dabei wurden die Daten in nicht signifikante, nominell signifikante und genomweit signifikante

Genexpressionsunterschiede unterteilt. Sämtliche VOIs wurden untereinander verglichen, nur ein Vergleich zwischen dem VOI Hemisphären und jeweils dem Lobus anterior und posterior wurde wegen der Überdeckung nicht durchgeführt. Es wurde die Genexpression in jeweils zwei Arealen verglichen

## 2.5 GWAS-Katalog

### 2.5.1 Allgemeine Informationen

Der frei verfügbare GWAS-Katalog (<https://www.ebi.ac.uk/gwas/>) ist eine anerkannte und ständig aktualisierte Datenbank sämtlicher GWAS-Studien, die (a) in Pubmed veröffentlicht worden sind, (b) mindestens 100.000 SNPs umfassen und (c) nicht nach Kandidatengene vorgefiltert wurden (Buniello et al., 2019). Erstmals im Jahre 2008 eröffnet, dient sie seitdem als Werkzeug, einen Überblick über die am besten befundeten Loci der GWAS zu bekommen. Dies ist auch im Hinblick auf die wachsende Anzahl durchgeführter GWAS von großer Relevanz: So umfasste der Katalog zuletzt am 14.01.2023 6220 Studien. Im GWAS-Katalog werden die SNPs, die von ihnen beeinflussten Gene und der in GWAS-Studien nachgewiesene assoziierte Phänotyp mit der jeweiligen Effektstärke, zusammengefasst. Als Maße der Effektstärke werden hierbei der Beta-Koeffizient für kontinuierliche Merkmale wie Körpergröße und die Odds Ratio für diskontinuierliche Merkmale wie Betroffenheitsstatus (krank oder gesund) verwendet.

### 2.5.2 Studienspezifische Anwendung

Mittels des GWAS-Kataloges wurden die in dieser Arbeit bestimmten eQTL-SNPs und die von ihnen regulierten Gene für vorausgewählte Phänotypen hin untersucht, die im engeren und weiteren Sinne mit dem Gehirn zu tun haben. Dazu gehörten physiologische Parameter wie MRT-Volumenmessungen und Ergebnisse kognitiver Tests, insbesondere aber auch neurologische und psychiatrische Krankheiten sowie deren Verlaufparameter und das Ansprechen auf verschiedenen Behandlungen.

Zu diesem Schritt wurden diejenigen SNPs der Liste hinzugefügt, die in Kopplungsungleichgewicht (LD) zu den bisherigen selektierten SNPs standen, wie in Kapitel 1.2.2 beschrieben. Verwendet wurden SNPs mit einer Korrelation von mindestens 0,8 zu den gefundenen SNPs. Die Daten basieren auf dem 1000 Genome-Projekt und wurden über die Website LDlink (<https://ldlink.nci.nih.gov/?tab=home>, Machiela & Chanock, 2015, Releaseversion 5.1 (21.05.2021)) verwendet. Dieser Schritt geschah erst für diese Analyse, da die große Anzahl an hinzukommenden SNPs mit den vorher genannten Werkzeugen nicht sinnvoll auszuwerten gewesen wären.

Für die Datenbanksuche wurden als Begriffe alle eQTL-SNPs, alle diesen eQTL-SNPs zugeordneten Gene, die SNPs in LD zu den eQTL-SNPs sowie deren etwaige Gene verwendet. Die Ergebnisse aus dem GWAS-Katalog wurden anhand vorher festgelegter interessanter Phänotypen, insbesondere sämtlicher Krankheitsbilder des neurologischen oder psychiatrischen Formenkreises sowie physiologischer Parameter wie kognitiver Leistung gefiltert.

## 2.6 Genanreicherungsanalyse

### 2.6.1 Allgemeine Informationen

Zur systematischen Analyse großer Anzahlen von Genen wurde schon früh die Genanreicherungsanalyse (Gene set enrichment analysis (GSEA), Subramanian et al., 2005) entwickelt. Mittels einer GSEA werden eingegebene Gene systematisch vorbekannten Krankheitsentitäten und bekannte biologische Mechanismen zugeordnet und diese dann untereinander abgeglichen. So kann unter anderem erkannt werden, ob die gefundenen Gene besonders häufig für Proteine bestimmter Reaktionswege kodieren oder mit bestimmten Krankheiten überzufällig oft zusammenhängen. Dies erlaubt eine bessere biologische Einordnung der Geneffekte und erweitert die Interpretationsmöglichkeiten. Meist werden GSEA aufgrund der angeforderten Rechenleistung und ständig zu aktualisierenden Daten durch Webressourcen durchgeführt. In unserem Fall verwendeten wir dazu das frei zugängliche Metascape (<http://metascape.org/gp/index.html#/main/step1>; Zhou et al., 2019).

Einer der Hauptgedanken hinter der Entwicklung von Metascape war die Bedienbarkeit nach kurzer Einarbeitung und die Verfügbarkeit mehrerer Annotationsmöglichkeiten in einer Analyse. Somit können die Gene eines Datensatzes auf verschiedenen Ebenen wie Stoffwechsel- oder Signalwege und Phänotypen in einem Schritt abgeglichen werden und erfordert keine separaten Analysen, was die Anzahl der durchgeführten Tests und somit die erforderlichen Testkorrekturen geringhält.

### 2.6.2 Studienspezifische Anwendung

Ähnlich wie beim GWAS-Catalog wurden die aus GTEx und Braineac gewonnenen Ergebnisse in Form einer Genliste genutzt. Sie umfasste also nicht nur die Top-eQTL-SNPs aus GTEx und Braineac, sondern auch die SNPs, die mit diesen in LD standen, sowie alle von diesen SNPs regulierten Gene. Über Metascape erfolgte unter Verwendung von Standardeinstellungen ein Abgleich mit den Gengruppen definiert nach den Gene Ontology Terms (GO-Terms) (The Gene Ontology Consortium et al., 2011). Dabei handelt es sich um eine der umfassendsten Datensammlungen bezüglich der Gene, die nach ihrer biologischen Funktion, den mit ihnen zusammenhängenden molekularen Mechanismen sowie der aktiven Zellkomponente gelistet werden.

Durch die Genanreicherungsanalyse ergab sich so eine biologische Einordnung der zuvor erhaltenen Genliste (**Anhang 1**), durch die die mit den eQTL-SNPs assoziierten Phänotypen deutlicher einer funktionellen Grundlage zugeordnet werden konnten.

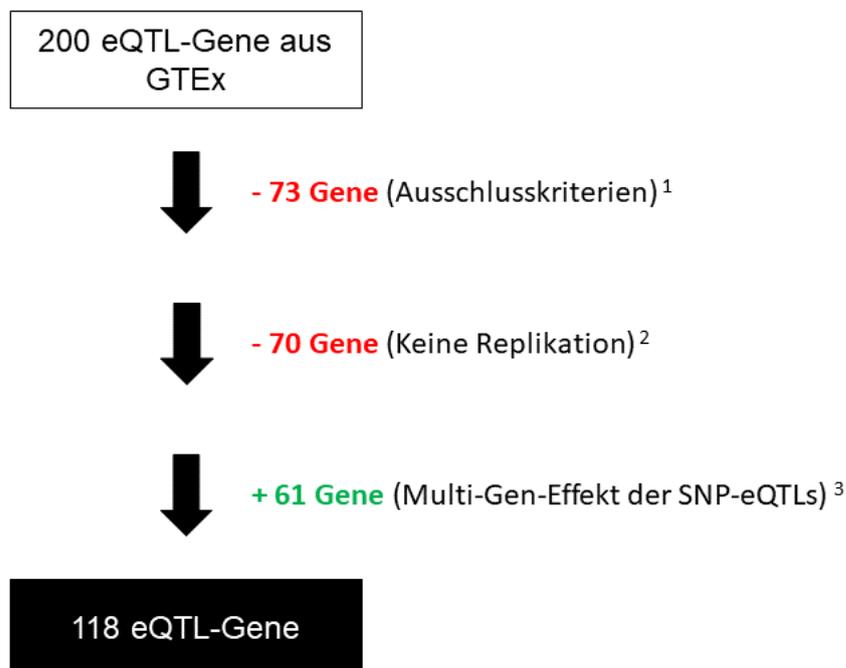
### 3. Ergebnisse

Aus dem Ziel der Arbeit (Kapitel 1.3) lassen sich vier Ergebnis-Kategorien ableiten, an denen sich auch der Aufbau der nachfolgenden Kapitel orientiert.

Zuerst erfolgt eine Darstellung der aus GTEx gewonnenen Liste von SNP-eQTLs und den zugehörigen eQTL-Zielgenen, die die Grundlage der folgenden Analysen darstellte. Danach wird das Ergebnis des Vergleichs der eQTL-Effekte zwischen verschiedenen Geweben anhand GTEx dargestellt, im dritten Schritt der Vergleich des betreffenden Genexpressionsniveaus zwischen unterschiedlichen Subregionen des Kleinhirns wie von JuGEx entnommen. Im letzten Unterkapitel werden die Ergebnisse aus Genanreicherungsanalyse und GWAS-Katalog genannt als Grundlage einer phänotypischen Zuordnung der eQTL-Zielgene.

#### 3.1 eQTL-Selektion und Replikation

Aus GTEx wurden im Februar 2020 die 200 für das Cerebellum signifikantesten SNP-eQTLs sowie die ihnen zugeordneten Gene selektiert. Von diesen wurden insgesamt 73 eQTL-Zielgene aufgrund der im Methodenteil genannten Ausschlusskriterien (2.2.2) ausgeschlossen. Weitere 70 eQTL-Zielgene wurden ausgeschlossen, da ihr eQTL-Effekt in Braineac nicht repliziert werden konnte. Es verblieben 57 Gene (Anhang 1). Hingegen konnten insgesamt 61 eQTL-Zielgene aufgrund von Multi-Gen-Effekten der SNP-eQTLs (siehe Kapitel 1.2.3 und 2.2.2) hinzugefügt werden, womit die Genliste für die weiteren Analysen insgesamt 118 eQTL-Zielgene umfasste (Abbildung 6, Anhang 2).

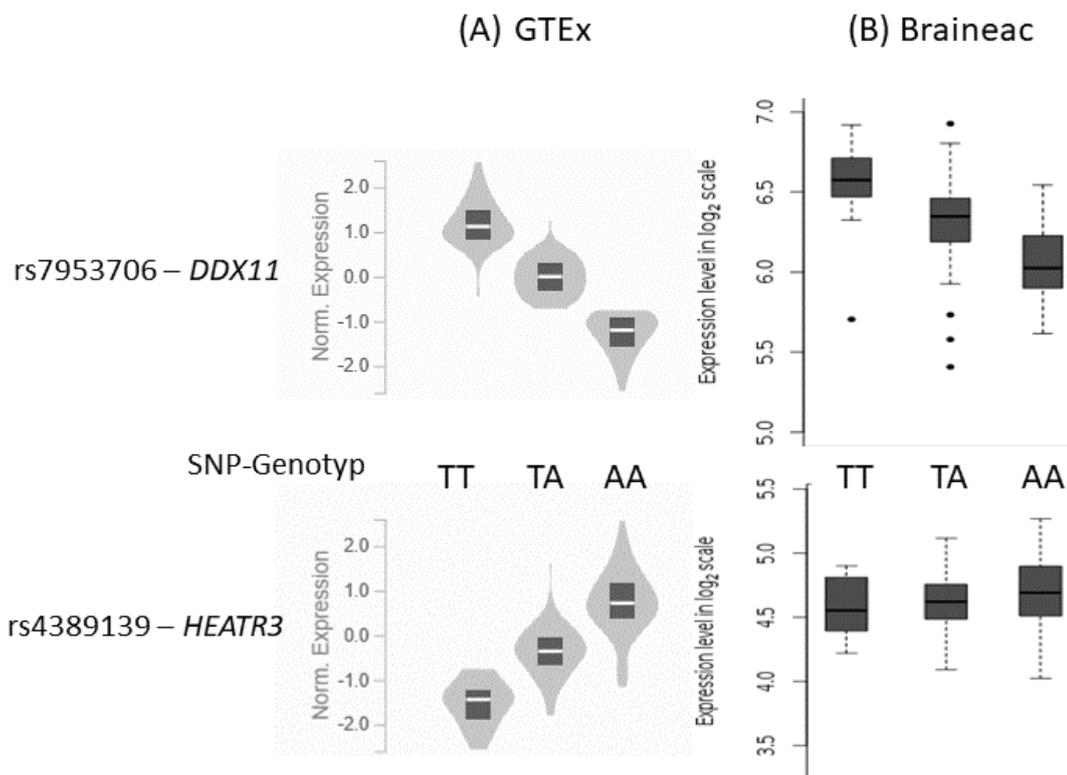


**Abbildung 6:** Überblick über Auswahl der eQTL-Zielgene. Die ursprünglichen 200 signifikantesten eQTLs des Kleinhirns entnommen aus GTEx erbrachten eine ebenso große Zahl von Genen. Diese Zahl wurde modifiziert durch: 1. Den

Ausschluss aller nicht-proteinkodierenden Gene sowie mitochondrialer Gene; **2.** Den Ausschluss aller eQTL-Gene, deren eQTL-Effekt nicht in der zweiten Quelle Braineac signifikant nachgewiesen werden konnte; **3.** Die Hinzunahme aller anderen Gene, auf die die eQTL-SNPs neben dem primären eQTL-Effekt einen weiteren eQTL-Effekt haben. Dadurch wurden am Ende 118 eQTL-Gene in die weitere Analyse übernommen.

**eQTL** = expressive quantitative trait locus; **SNP** = Single nucleotide polymorphism

Die Signifikanz für das Vorliegen eines eQTL-Effektes der SNPs aus GTEx lag in sehr niedrigen und daher hochsignifikanten Bereichen von höchstens  $p = 2,4 \times 10^{-45}$ . Außerdem lagen alle wichtigen Parameter zur Einordnung des SNP-eQTLs vor ( $p$ -Wert, NES,  $aFC$ ; siehe auch Kapitel **2.2.2** und **Anhang 1**). Eine beispielhafte Darstellung des SNP-Effektes und der Replikation mittels Braineac wird in **Abbildung 7** gezeigt.



**Abbildung 7:** Exemplarischer Vergleich und Replikation zweier eQTL-Effekte, entnommen Braineac (<https://www.braineac.org/>) und GTEx.

Dargestellt werden die eQTL Effekte des SNPs rs7953706 auf das Gen *DDX11* und des rs4389139 auf das Gen *HEATR3* im Cerebellum (A) aus den Entdeckungsdaten (GTEx) und (B) aus den Replikationsdaten (Braineac).

Man erkennt in den beiden oberen Box-and-whisker-Plots eine geringere Expression des Gens *DDX11* beim Genotypen AA des rs7953706 im Gegensatz zum Genotypen TT. Da dieser Befund in beiden Datensätzen korrekturstabil signifikant war, ist der Befund einer Expressionsverminderung von *DDX11* im Kleinhirn ausgelöst durch den Genotypen AA des SNPs rs7953706 als repliziert zwischen beiden Datensätzen anzusehen.

Im Gegensatz dazu ist an den unteren Box-and-whisker-Plots die Beziehung zwischen dem Genotypen des rs4389139 auf das Gen *HEATR3* dargestellt. Während in GTEx eine deutliche Steigerung der Expression vom Genotypen TT zum Genotypen AA zu sehen ist, ist ein solcher in Braineac nicht nachhaltbar; auch bestand hier kein signifikanter  $p$ -Wert. Somit ist diese Verbindung nicht als repliziert anzusehen und wurde für die weitere Analyse ausgeschlossen.

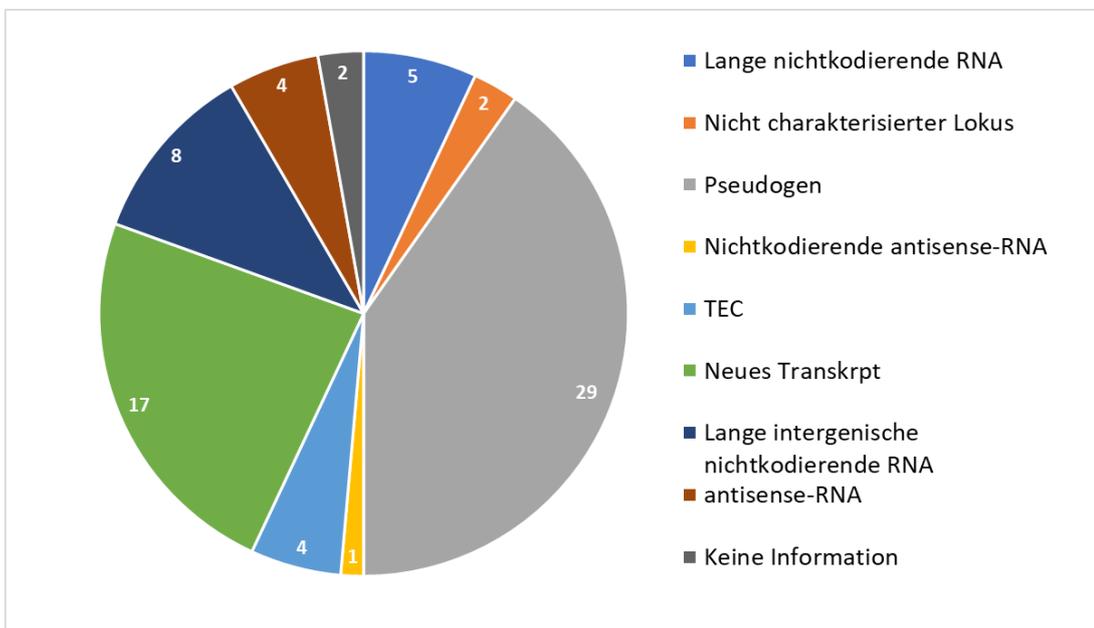
*The Genotype-Tissue Expression (GTEx) Project was supported by the Common Fund of the Office of the Director of the National Institutes of Health, and by NCI, NHGRI, NHLBI, NIDA,*

NIMH, and NINDS. The data used for the analyses described in this manuscript were obtained from: the GTEx Portal on 04/20/2020.

In den nachfolgenden Unterkapiteln wird genauer aufgeführt, aufgrund welcher Kriterien einzelne Gene ausgeschlossen oder auch zusätzlich aufgenommen wurden.

### 3.1.1 Ausschlusskriterien und fehlende Replikation

Wie zuvor aufgeführt, erfolgte der Ausschluss von insgesamt 143 eQTL-Zielgenen zu etwa gleichen Teilen aufgrund der Ausschlusskriterien sowie aufgrund einer fehlenden Replikation in Braineac. Die häufigsten nicht-proteinkodierenden eQTL-Zielgene waren entweder Pseudogene oder neue Transkripte, deren genaue genetische Funktion noch nicht charakterisiert wurde. Allerdings gab es noch unterschiedliche andere Arten von Genen, die nicht eingeschlossen werden konnten; einen Überblick gibt **Abbildung 8**.



**Abbildung 8:** Zusammensetzung und Verteilung der wegen fehlender Relevanz für die Proteinkodierung ausgeschlossenen eQTL-Zielgene (N=73).

Bei den meisten nicht-proteinkodierenden Genen handelte es sich um Pseudogene. Dabei handelt es sich um funktionslose DNA-Abschnitte, die wie ein Gen aufgebaut sind, jedoch keine Proteine kodieren und selten transkribiert werden. An zweiter Stelle folgen neue Transkripte, die in Studien mit RNA-Sequenzierung neu aufgedeckt wurden und deren Funktion noch unklar ist. Seltener treten verschiedene DNA-Abschnitte auf, die nicht-proteinkodierende RNA erzeugen, die zum Teil z. B. als Antisense-RNA mit in die Genregulation eingreifen kann. Zu einigen Genen liegen auch keinerlei weitere Informationen vor, weswegen eine Einordnung bezüglich der Proteinkodierung nicht vorgenommen werden kann.

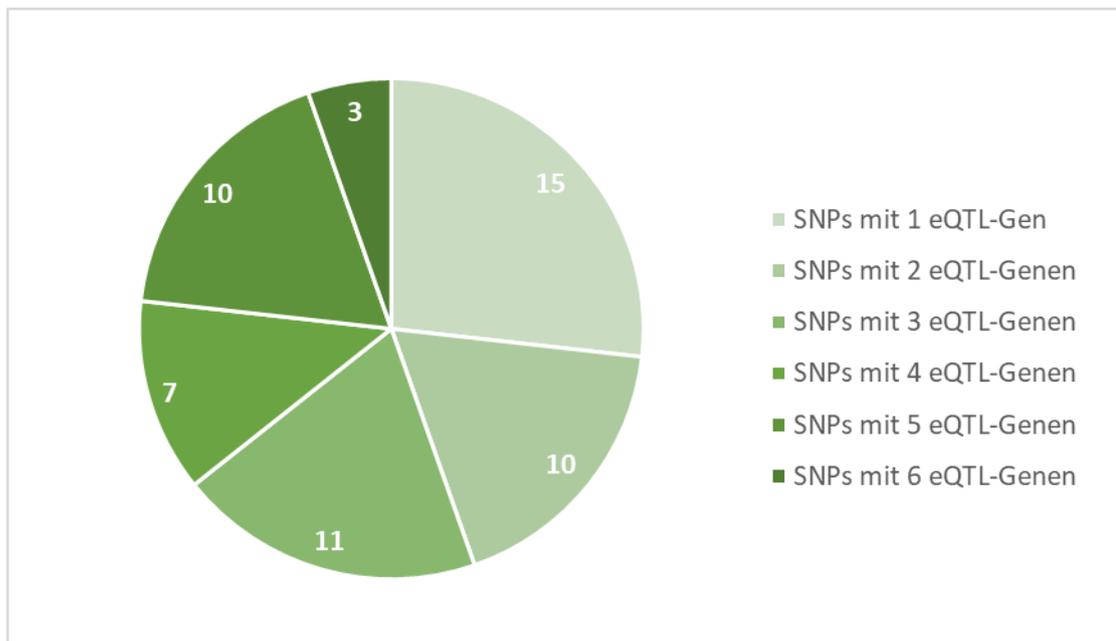
**TEC** = To be experimentally confirmed; unklar, ob eine Proteinkodierung vorliegt.

Der Ausschluss wegen fehlender Replikation in Braineac erfolgte in 68 Fällen aufgrund einer nicht ausreichenden Signifikanz der Beziehung zwischen SNP-eQTL und Gen in Braineac. Daher konnte in diesen Fällen nicht beobachtet werden, dass der eQTL-Effekt sowohl in GTEx als auch in Braineac dieselbe Richtung zeigte. In zwei Fällen kam es

hingegen zu einem direkten Widerspruch zwischen GTEx und Braineac, also dem Erfassen eines entgegengesetzten eQTL-Effekts.

### 3.1.2 Multi-Gen-Effekte der eQTLs

Die nach Berücksichtigung der Ausschlusskriterien verbliebenen 56 SNP-eQTLs wiesen zu einem großen Anteil einen Multi-Gen-eQTL-Effekt auf, beeinflussten also die Expression von mehr als einem Gen. So hatten nur 15 SNP-eQTLs einen eQTL-Effekt auf ein einzelnes Gen, während schon allein zehn SNP-eQTLs einen Effekt auf fünf verschiedene Gene hatten. Insgesamt ergaben sich so aus 56 eQTL-SNPs 164 eQTL-Zielgene, eine Zunahme um 108 Gene (**Abbildung 9**). Von den hinzukommenden 108 Genen wurden wiederum 38 nicht weiterverwendet, da es sich um nicht proteinkodierende Gene handelte. Weiterhin gab es zweimal den Fall, dass zwei verschiedene SNP-eQTLs die exakt selben eQTL-Zielgene aufwiesen. Abzüglich 9 Gene aufgrund dieser Doppelung wurden so insgesamt 61 eQTL-Zielgene dem ursprünglich Gensatz hinzugefügt, womit die endgültige Genliste 118 eQTL-Zielgene umfasste.



**Abbildung 9:** Anzahl der eQTL-Zielgene der 56 signifikantesten eQTL-SNPs des Kleinhirns mit Effekt auf die Proteinkodierung (N=56).

Die meisten eQTL-SNPs dieser Studie haben einen pleiotropen eQTL-Effekt auf mehrere Gene, meist mit Effekt auf 2-5 Gene. Nur 3 SNPs hatten einen Effekt auf 6 Gene, höhere Anzahl an Zielgenen erreichte kein SNP.

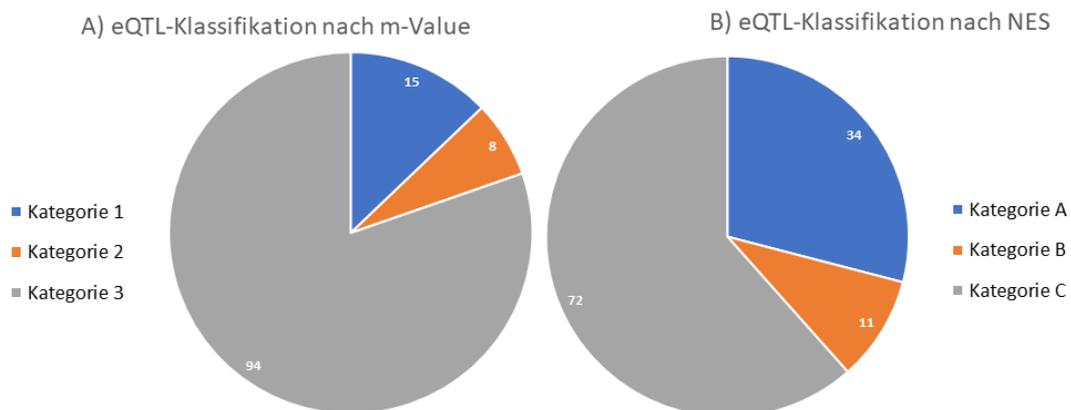
**eQTL** = expressive quantitative trait locus; **SNP** = single-nucleotide-polymorphism

## 3.2 eQTL-Effekte im Vergleich unterschiedlicher Gewebe

Zum Vergleich der eQTL-Effekte in unterschiedlichen Körpergeweben wurden die eQTL-Zielgene in zwei Schritten mit Hilfe von Parametern kategorisiert, die von GTEx definiert und berechnet wurden (siehe Kapitel **2.2.3**): Zuerst erfolgte eine Einteilung anhand des m-Wertes und der darin angegebenen Wahrscheinlichkeit, ob ein eQTL-Effekt in

anderen Körpergeweben außerhalb des Kleinhirns überhaupt vorhanden ist. In einem zweiten Schritt wurde nach der Effektstärke (NES) eingeteilt, um zu ermitteln, ob bei einem eQTL-Effekt in verschiedenen Geweben das Kleinhirn einen signifikant anderen Effekt als die anderen Gewebetypen aufwies. Es erfolgte dabei wie bereits im Methodenteil erläutert jeweils eine Einteilung in 3 Kategorien: Kategorie 1, bei der das Kleinhirn alleinstehend einen Effekt an sich oder eine bestimmte Effektstärke aufweist; Kategorie 2, in den Überschneidungen mit anderweitigen ZNS-Geweben existiert; und Kategorie 3, in der auch Überschneidungen mit nicht-ZNS-Geweben besteht. Eine Einteilung in Kategorien wird in den Abbildungen **Abbildung 11** und **Abbildung 12** beispielhaft dargestellt.

Der Vergleich wurde mit sämtlichen 118 eQTLs der Liste aus Kapitel 3.1 durchgeführt. Von einem der eQTLs war in GTEx keine Multigewebsanalyse vorhanden, wodurch insgesamt 117 eQTLs analysiert wurden. Die Einteilung in Gruppen anhand der m-Werte und des NES wird in **Abbildung 10** dargestellt. Die Mehrzahl der eQTL-Gene entfallen sowohl unter Verwendung des m-Wertes und des NES als Klassifikationsmerkmal auf eQTLs, die auch in anderen Geweben einen Effekt haben oder deren Effekt im Kleinhirn sich nicht signifikant von allen anderen Geweben unterscheidet (Kategorie 3 bzw. C). Hierbei ist zu beachten, dass auch die eQTLs der Kategorie 3 oft im Kleinhirn einen herausstechend starken oder sehr signifikanten Effekt besaßen; insgesamt 15 der eQTLs wiesen einen Effekt auf, der alleine im Kleinhirngewebe nachgewiesen werden konnte (Kategorie 1), neben diesen gab es aber noch 19 weitere, deren Effektstärke im Kleinhirn signifikant unterschiedlich zu jedem anderen Gewebe war (Kategorie A). Auch in den Fällen, in denen sich der eQTL-Effekt des Kleinhirns nicht von anderen Geweben signifikant unterschied, war im Kleinhirn zumeist dennoch der stärkste Effekt sichtbar. Die Klassifizierung sämtlicher Gene im Einzelnen wird in **Anhang 2** aufgezeigt.

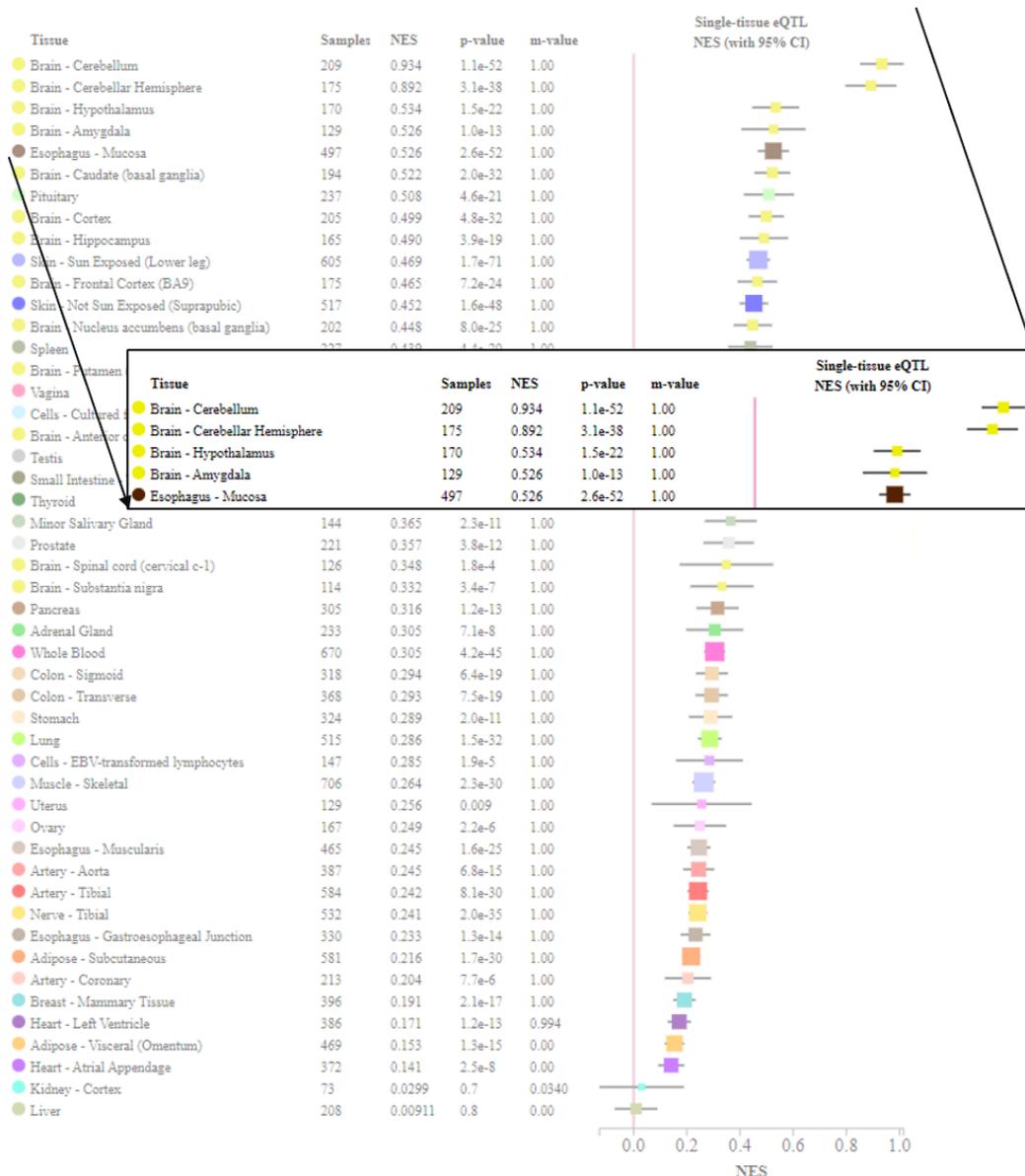


**Abbildung 10:** eQTL-Spezifität und Effektstärken in verschiedenen Geweben.

Es wird die Gewebsspezifität der signifikantesten eQTLs des Kleinhirns in Zusammenhang mit zwei Parametern dargestellt. Der m-Wert (A) gibt an, ob überhaupt ein Effekt außerhalb des Kleinhirns vorliegt, der NES (B) gibt an, ob die Effektstärken des Effekts in anderen Geweben signifikant unterschiedlich zum Kleinhirn sind.

A): Kategorie 1: eQTLs, für die kein Effekt in Geweben außerhalb des Kleinhirns nachgewiesen ist. Kategorie 2: eQTLs, die im Kleinhirn und anderen ZNS-Geweben einen Effekt besitzen, nicht jedoch in Geweben außerhalb des ZNS. Kategorie 3: eQTLs, die auch in anderen Geweben einen Effekt haben.

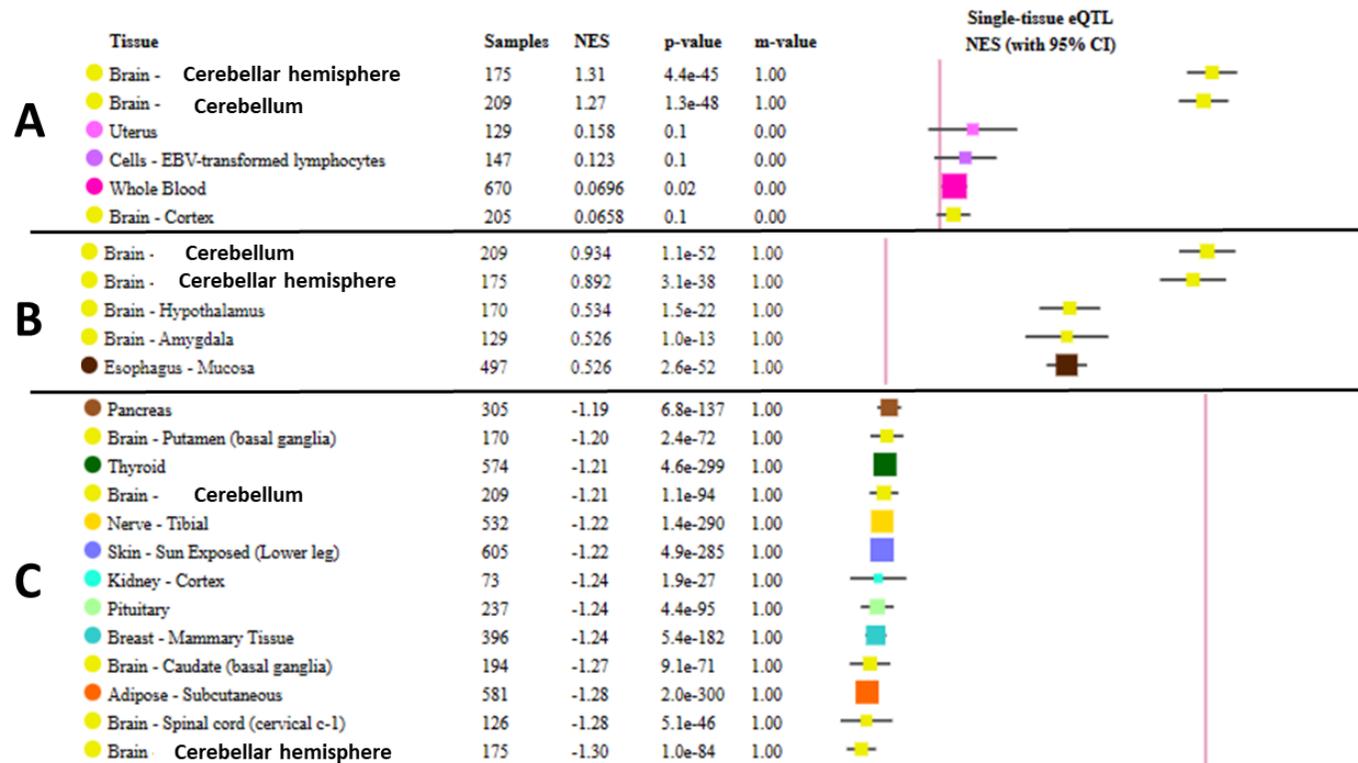
B): Kategorie A: eQTLs, deren Effektstärke im Kleinhirn signifikant unterschiedlich von allen anderen Geweben sind. Kategorie B: eQTLs, deren Effektstärke im Kleinhirn signifikant unterschiedlich von nicht-ZNS-Geweben sind. Kategorie C: eQTLs, deren Effektstärke im Kleinhirn nicht signifikant von Geweben außerhalb des ZNS abweichen.



**Abbildung 11:** Beispiel der Auswertung einer Multi-Tissue-Analyse für einen einzelnen eQTL (m-Wert-Kategorie 3, NES-Kategorie A), entnommen aus GTEx.

Dargestellt ist das Ergebnis einer Multi-Tissue-Analyse in GTEx für die Beziehung zwischen dem SNP rs8012 und dem Gen *GCDH*. Die verschiedenen Zeilen geben verschiedene Gewebe an, in denen der eQTL-Effekt getestet wurde; in den Spalten wird die Anzahl der verwendeten Gewebeprobe, der Normalized Effect Size (NES) als Maß der Effektstärke, der p-Wert sowie der m-Wert als Wahrscheinlichkeit, dass überhaupt ein Effekt vorliegt, dargestellt. Das Diagramm zeigt die NES der eQTL-Effekte mit einem 95%-Konfidenzintervall. In diesem Beispiel gibt es mehrere Gewebe außerhalb der obenstehenden Kleinhirngewebe, die mit einem genomweiten Signifikanzwert von  $p < 5 \times 10^{-8}$  einen Effekt im Kleinhirn aufweisen (m-Wert-Kategorie 3). Die NES des Kleinhirns hingegen überschneidet sich in ihrem Konfidenzintervall mit keinem der anderen Gewebe, wodurch der eQTL-Effekt im Kleinhirn immerhin außergewöhnlich stark ist (NES-Kategorie A).

*The Genotype-Tissue Expression (GTEx) Project was supported by the Common Fund of the Office of the Director of the National Institutes of Health, and by NCI, NHGRI, NHLBI, NIDA, NIMH, and NINDS. The data used for the analyses described in this manuscript were obtained from: the GTEx Portal on 04/20/2020.*



**Abbildung 12:** Exemplarische Darstellung der Auswertung einer Multi-Tissue-Analyse für eQTLs verschiedener Kategorisierung nach m-Value und NES, entnommen aus GTEx.

Dargestellt ist das auszugsweise Ergebnis der Multi-Tissue-Analysen der eQTL-Gen-Paare rs1922261-*CHST11* in Zeile A, rs8012-*GCDH* in Zeile B und rs7953706-*DDX11* in Zeile C. Die verschiedenen Unterzeilen geben die verschiedenen Gewebe an, in denen der eQTL-Effekt getestet wurde; in den Spalten wird die Anzahl der verwendeten Gewebeprobe, der Normalized Effect Size (NES) als Maß der Effektstärke, der p-Wert sowie der m-Wert als Wahrscheinlichkeit, dass überhaupt ein Effekt vorliegt, dargestellt. Die pinke vertikale Linie stellt jeweils die Nulllinie der Effektstärke dar. Zeile A: Das eQTL-Gen-Paar rs1922261-*CHST11* weist einen eQTL-Effekt (m-Wert = 1) nur im Kleinhirn nach (m-Wert-Kategorie 1), das gleiche gilt für den NES (NES-Kategorie A). Zeile B: Hingegen zeigt das mittlere Paar rs8012-*GCDH* bei Geweben über das Kleinhirn und das Hirngewebe gesamt hinaus einen m-Wert von 1 (m-Wert-Kategorie 3), dennoch zeigt das Konfidenzintervall der Effektstärke einen signifikant überlegenen Effekt im Kleinhirn gegenüber anderen Geweben (NES-Kategorie A). Zeile C: Das letzte Beispiel rs7953706-*DDX11* zeigt viele Gewebe, in denen m-Wert = 1 und überlappende Konfidenzintervalle der Effektstärke bestehen, womit sowohl m-Wert Kategorie 3 als auch NES-Kategorie 3 besteht.

*The Genotype-Tissue Expression (GTEx) Project was supported by the Common Fund of the Office of the Director of the National Institutes of Health, and by NCI, NHGRI, NHLBI, NIDA, NIMH, and NINDS. The data used for the analyses described in this manuscript were obtained from: the GTEx Portal on 04/20/2020.*

### 3.3 Genexpressionsniveau in Kleinhirnsubregionen

Mittels JuGEx wurde das Genexpressionsniveau der 118 eQTL-Zielgene aus der Genliste genauer in kleineren Regionen des Kleinhirns untersucht, um ihre regionale Spezifität zu bestimmen.

Im ersten Test wurde das Genexpressionsniveau zwischen Kleinhirn und gesamter grauer Substanz verglichen. Es zeigten sich 71 Gene, die im Kleinhirn stärker exprimiert wurden. Von diesen 71 Genen waren 60 Gene korrekturstabil signifikant; nur diese wurden für den Vergleich der Kleinhirnsubregionen im nächsten Schritt weiterverwendet. Die Ergebnisse der Analyse werden in **Tabelle 2** zusammengefasst. Im Detail finden sich die Ergebnisse in den **Anhang 3** bis **Anhang 8**.

Viele auch nach Korrektur für multiples Testen signifikante Unterschiede in der Genexpression zeigten sich im Vergleich zwischen Hemisphären und Nucleus dentatus; dabei war der größte Teil der Gene in den Hemisphären höher exprimiert, nur die wenigsten im Nucleus dentatus. Außerdem wies der Vermis eine signifikant höhere Genexpression auf als die Hemisphären. Im Subregionenvergleich zeigte sich, dass dies v.a. auf Unterschiede in der Genexpression zwischen Lobus posterior und Vermis zurückzuführen war. Insbesondere der Vergleich der beiden Kleinhirnhälften links und rechts untereinander zeigte wenig signifikante Unterschiede mit einer ausgeglichenen Zahl an Genen, die jeweils hochreguliert sind.

Verglichene Regionen (ROI 1 / ROI 2)	N Gewebe-Proben*	Gene pro ROI mit stärkerer Genexpression			Gene (p <sub>FWE</sub> <0,0083)		Anteil korrekt zugeordneter Gewebeproben	
		N Absolut*	N p<0,05*	N p <sub>FWE</sub> <0,0083*	ROI 1*	ROI 2*	ROI 1*	ROI 2*
Hemisphären vs Nucleus dentatus	175/17	53/7	46/5	39/3	<i>CLDN4, GCDH, GSTM5,<sup>1</sup></i>	<i>COX14, LSTRADA, MTRF1L</i>	173/175 (98,86%)	17/17 (100%)
Lobus posterior vs Vermis	176/34	29/31	14/10	2/5	<i>MGRN1, ZCWPW1</i>	<i>COX14, NMRK1, COLQ, DPY19L2P4, TMEM50B</i>	154/176 (87,5%)	32/34 (94,12%)
Hemisphären vs Vermis	196/36	38/22	5/6	0/1		<i>COX14</i>	177/196 (90,31%)	34/36 (94,44%)
Lobus anterior vs Lobus posterior	16/157	23/37	2/2	1/0	<i>MICB</i>		16/16 (100%)	154/157 (98,09%)
Lobus anterior vs Vermis	19/36	25/35	4/4	0/0			13/16 (81,25%)	34/36 (94,44%)
Lobus posterior links vs rechts	120/34	30/30	3/1	0/0			120/120 (100%)	34/34 (100%)

**Tabelle 2:** Vergleich der Genexpression zwischen den Kleinhirnsregionen.

Ausgangsgene waren die 60 Gene, die im Kleinhirn stärker als im Durchschnitt des restlichen ZNS exprimiert wurden. In den Zeilen wird angegeben, wie viele Gewebeproben in den in der ersten Spalte angegebenen Vergleichen miteinander verglichen wurden und wie viele signifikant in einem der Vergleichsregionen stärker exprimierte Gene es gab. Die Signifikanz wurde dabei in zwei Kategorien geteilt: Einmal die rein nominelle Signifikanz sowie die Signifikanz nach FWE, die zusätzlich nach Bonferroni-Korrektur auf  $0,05/60 = 0,0083$  gesetzt wurde. Die unterschiedlichen Zahlen der Gewebeproben sind auf die Anwendung des semantischen Filters zurückzuführen (siehe Kapitel **2.4.2**); durch diesen kam es vergleichsabhängig zu einer Falschzuordnung einer Anzahl von Gewebeproben, die in der ganz rechtsstehenden Spalte aufgeführt werden. Zeilen sortiert nach Anzahl der signifikanten Expressionsunterschiede in der Genliste, die Gene nach dem p-Wert der Ergebnisse (aufsteigend).

\*: Weiterhin gilt [(ROI 1 / ROI 2)] wie in Spalte 1 aufgezeichnet.

**FWE:** Family-wise error correction, **ROI:** Region of interest

<sup>1</sup> *HMG1, IGHMBP2, POLE, RPS23, SGCA, TPM1, ZNF177, COLQ, KMT2B, CNKSR1, ZNF266, ANKLE2, ANKRD28, MGRN1, CAPN7, ZNF500, PILRB, PILRA, NMRK1, FOXRED1, WDR11, MEPCE, LY6G5B, PDZD7, ATG10, NUDT16L1, ZNF559, CERS5, SMDT1, NAPRT1, CARNMT1, LCN8, NRG4, TCAM1P, METTL27, FLCN*

## 3.4 Phänotypische Zusammenhänge

### 3.4.1 Genanreicherungsanalyse

Die Genanreicherungsanalyse wurde für die 60 eQTL-Zielgene durchgeführt, die zuvor mittels JuGEx ausgewertet worden waren.

In der Genanreicherungsanalyse zeigte sich eine Anreicherung in insgesamt fünf Gruppen mit jeweils unterschiedlichen biologischen Prozessen (**Tabelle 3**). Auf der einen Seite zeigte sich eine Gruppe von Genen, deren Produkt an verschiedenen biosynthetischen Prozessen als verschiedentlich geartete Coenzyme beteiligt sind, zu denen unter anderem die Nucleotidbiosynthese gehörte. Außerdem lagen Anreicherungen im Bereich der Immunregulation im Rahmen der Interaktion zwischen Lymphozyten und nicht-Lymphozyten, im Bereich des Rho-Protein-Signalweges, der DNA-Reparatur sowie der embryonalen Entwicklung vor.

GO-Term	Biologischer Prozess	p-Wert	Gene/Liste	Gene
GO:0009108	Coenzym in der Biosynthese	0,002	4/259	<i>GCDH, NMRK1, NAPRT, METTL27</i>
GO:0051188	Cofaktor in der Biosynthese	0,004	4/321	<i>GCDH, NMRK1, NAPRT, METTL27</i>
GO:0051186	Cofaktor im Metabolismus	0,008	5/603	<i>GCDH, GSTM5, NMRK1, NAPRT, METTL27</i>
GO:0009165	Nucleotidbiosynthese	0,008	4/387	<i>GCDH, NMRK1, NAPRT, FLCN</i>
GO:1901293	Nucleosidphosphatbiosynthese	0,009	4/390	<i>GCDH, NMRK1, NAPRT, FLCN</i>
GO:0006733	Coenzym der Oxidoreduktion	0,01	3/213	<i>NMRK1, NAPRT, METTL27</i>
R-HSA-198933	Immunoregulation von Lymphzellen	0,003	3/132	<i>MICB, PILRB, PILRA</i>
GO:0007266	RHO-Protein-Signalweg	0,003	3/141	<i>CNKSR1, VANGL2, FLCN</i>
GO:0006281	DNA-Reparatur	0,006	5/565	<i>DDX11, HMG1, IGHMBP2, POLE, NUDT16L1</i>
GO:0001701	Embryonale Entwicklung in utero	0,008	4/385	<i>TPM1, NSUN2, PLPP4, FLCN</i>

**Tabelle 3:** Ergebnis der Genanreicherungsanalyse (vom 16.10.2020)

Dargestellt ist das Ergebnis der Genanreicherungsanalyse der vollständigen Genliste mittels der GO-Terms (in der linken Spalte aufgelistet). Diese stehen stellvertretend für eine Genliste, in der sämtliche Gene aufgelistet sind, die in einem bestimmten biologischen Prozess beteiligt sind. Der Name dieser Prozesse wird in Spalte 2 angegeben und bezeichnet so breite Kategorien wie Coenzyme oder Cofaktoren in unterschiedlichen biosynthetischen oder metabolischen Prozessen, aber auch spezifischer Immunregulation von Lymphzellen und dem Rho-Protein-Signalweg. Aus diesen Kategorien fand sich jeweils eine signifikant hohe Zahl an Genen in der hier verwendeten Genliste, die rechts aufgeführt werden. Wie viele der Gene der vollständigen Liste sich in der in dieser Arbeit erzeugten Genliste fanden, wird in der zweiten Spalte von rechts dargestellt, rechts daneben wiederum wird der p-Wert angegeben.

### 3.4.2 GWAS-Katalog

In der Datenbank GWAS-Katalog wurden sämtlich eQTL-Zielgene, ihre SNPs sowie die SNPs in LD mit  $R^2 > 0.8$  gesucht und resultierende Merkmalsassoziationen in Gruppen eingeteilt. Diese Merkmalsassoziationen wurden in Oberkategorien von physiologischen und pathologischen Phänotypen eingeteilt (**Tabelle 4**, **Tabelle 5**). Es wurden nur solche Merkmalsassoziationen übernommen, bei denen ein genomweites Signifikanzniveau von  $p < 5 \times 10^{-8}$  erreicht wurde. Die Abfrage erfolgte mit dem Datenstand am 10.06.2021. Es zeigten sich Assoziationen von den eQTL-Zielgenen und SNPs zu vielen verschiedenen Merkmalen und Krankheiten. Die gesamten Ergebnisse mit den jeweiligen Veröffentlichungen werden in **Anhang 9** dargestellt.

*Physiologische* Phänotypen umfassten Parameter der kognitiven und affektiven Funktionen sowie der Gehirnstruktur und neurologischen Laborparametern ohne direkten Krankheitsbezug. Hierbei zeigte sich eine größere Gruppe an SNPs, die assoziiert waren mit dem Bildungsstand oder ZNS-Strukturparametern. Außerdem zeigte sich ein Übergewicht an Genen mit Assoziation zu kognitiver Leistungsfähigkeit. Hier zeigten sich zwei SNPs, die gemeinsam mit ihrem zugeordneten Gen in einer GWAS bereits mit Merkmalsrelevanz entdeckt wurde: Auf der einen Seite handelte es sich um rs2242522 mit dem eQTL-Zielgen *KMT2B*, welche Einfluss auf die Mikrostruktur des hinteren Schenkels der Capsula interna haben. Der zweite SNP war rs201939016 mit eQTL-Effekt auf Gen *SMC2*, die beide mit einer bestimmten Ernährungsweise (Konsum von öligem Fisch und Schweinefleisch) assoziiert sind.

*Pathologische* Phänotypen umfassten alle Arten von neurologischen und psychiatrischen Krankheitsbildern sowie ihre diagnostischen und therapeutischen Parameter. Viele der SNP-bezogenen Gene wurden mit Krankheitsphänotypen assoziiert. So stellten sich mehrere Gene dar, die mit Alzheimer-Demenz beziehungsweise kognitiver Leistungsfähigkeit assoziiert waren; in diesen Fällen gab es aber nur selten eine Assoziation mit einem der eQTL-SNPs. Bei der Depression handelt es sich um das einzige Krankheitsbild, bei dem in der GWAS-Analyse bereits sowohl der ermittelte eQTL-SNP als auch das zugehörige eQTL-Zielgen in ihrem Zusammenhang als krankheitsprädisponierend verzeichnet waren; es handelt sich hierbei um den SNP rs2855812 sowie das Gen *MICB*. Der eQTL-SNP steht in starkem LD ( $R^2 = 0,8047$ ) mit einem der ursprünglichen eQTL-SNPs (rs 2534685) – der eQTL-Effekt ist dadurch nicht klar einem der beiden SNPs zuzuteilen. Es handelte sich außerdem um eine Assoziation mit besonders starker genomweiter Signifikanz mit  $p = 2 \times 10^{-16}$ .

<b>Merkmalsoberbegriff</b>	<b>Assoziierte Gene</b>	<b>Assoziierte SNPs</b>
Allgemeiner Affekt	<i>ATG10, DDAH2, MICB</i>	-
Bildungsstand	<i>ATP6AP1L</i>	rs2406253, rs1047586, rs173003, rs807478
Ernährungsweise	<i>SMC2</i>	rs201939016
Kognitive Leistungsfähigkeit	<i>ATP6AP1L, C4A, CYP21A2, DNAJC15</i>	rs7212196
Neurologische Labormarker	<i>MICB</i>	-
Schlafverhalten	<i>KRR1, MICB, MTRF1L</i>	-
ZNS-Mikrostruktur	<i>UPK1A, ZBTB32</i>	rs173003, rs2242522
ZNS-Volumen	-	rs179570

**Tabelle 4:** Physiologischen Phänotypen der Genanreicherungsanalyse. Abgebildet werden nur assoziierte Gene und SNPs, deren Zusammenhang mit dem jeweiligen Merkmal genomweit signifikant ( $p < 5 \times 10^{-8}$ ) war. Datenabfrage erfolgte am 10.06.2021.

<b>Merkmalsoberbegriff</b>	<b>Assoziierte Gene</b>	<b>Assoziierter SNPs</b>
ADHS	<i>NAPRT</i>	-
Alkoholabusus	<i>MICB</i>	-
Alzheimer-Demenz	<i>KRR1, PILRA, PMS2P1, ZCWPW1</i>	-
Autismus-Spektrum	<i>SNX19</i>	rs3020736
Depression	<i>DNAJC15, MICB</i>	rs2855812
Nikotinabusus	<i>PDZD7</i>	rs38029
Schizophrenie	<i>SNX19</i>	rs73022874

**Tabelle 5:** Pathologischen Phänotypen der Genanreicherungsanalyse. Abgebildet werden nur assoziierte Gene und SNPs, deren Zusammenhang mit dem jeweiligen Merkmal genomweit signifikant ( $p < 5 \times 10^{-8}$ ) war. Datenabfrage erfolgte am 10.06.2021.  
**ADHS:** Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung

## 4. Diskussion

In dieser Arbeit wurden die relevantesten 118 eQTL-Zielgene des Kleinhirns sowie die ihnen zugehörigen SNPs identifiziert. Anatomisch wurde der Effekt auf die Genexpression zwischen verschiedenen Geweben und den Kleinhirnsregionen verglichen, was eine funktionelle und ätiologische Ein- und Zuordnung von assoziierten Phänotypen und Krankheitsbildern ermöglichte. Darüber gelang es, Zusammenhänge zu verschiedenen psychiatrischen wie neurologischen Krankheiten und kognitiven Funktionen herzustellen. Diese Befunde lassen sich gut in die älteren Erkenntnissen hinsichtlich nicht-motorischer Kleinhirnfunktionen einordnen.

Nachfolgend sollen in mehreren Unterkapiteln die Ergebnisse diskutiert werden. Als Struktur dienen die vier zu Beginn der Arbeit gestellten Fragen:

- 1) Welche eQTLs des Kleinhirns wurden ermittelt?
- 2) Wie gewebsspezifisch ist ihr Effekt?
- 3) Wie verhalten sich die zugehörigen Gene im Bereich der Kleinhirnsregionen?
- 4) Gibt es Zusammenhänge mit interessanten Phänotypen, insbesondere Krankheiten des neuropsychiatrischen Bereichs?

### 4.1. Die eQTLs des Kleinhirns

In diesem Kapitel werden die ersten drei Ziele der Arbeit in einem Ablauf ähnlich der Untersuchungsreihenfolge diskutiert. Der in dieser Arbeit gewählte Ansatz weicht bewusst hinsichtlich der Reihenfolge der Einzelschritte vom klassischen Vorgehen ab: Klassischerweise werden eQTL-Effekte von SNPs gesucht, die in GWAS-Studien bereits identifiziert wurden. In der vorliegenden Arbeit wurde hingegen vom eQTL-Effekt ausgehend nach GWAS-Assoziationen gesucht. Durch Konzentration auf den eQTL-Effekt stellt diese Arbeit die biologische Funktion der SNPs im Gegensatz zu den klassischen Suchansätzen in den Mittelpunkt.

Bezüglich Frage 1 wurden insgesamt 118 eQTL-SNPs des Kleinhirns identifiziert. Durch die Replikation der mit GTEx erhobenen eQTL-SNPs in dem zweiten hochwertigen Datensatz Brainiac ist davon auszugehen, dass die verbliebenen eQTL-SNPs und die zugehörigen Gene für das Kleinhirn biologisch relevant sind. Durch dieses konservative Vorgehen konnten statistisch sehr belastbare Befunde erzielt werden, was sich auch an den hochsignifikanten p-Werten zeigt: Der höchste p-Wert für SNP-eQTLs lag in GTEx beispielsweise bei  $1,04 \times 10^{-32}$  bei einer Signifikanzschwelle von  $2,5 \times 10^{-7}$ .

Die Gewebsspezifität des eQTL-Effekts, um die sich die zweite Frage dieser Arbeit dreht, wurde qualitativ und quantitativ erfasst. Etwa 87% der SNPs hatten keinen singulären Effekt nur im Kleinhirn, sondern auch in anderen Geweben. Diese Zahl ist erwartbar: In vorherigen eQTL-Studien zeigten sich, obwohl meist weitaus weniger Gewebe untersucht wurden, immer noch häufig in 83% (Grundberg et al., 2012) oder 81% (Zhong et al., 2010) der Fälle kein absolut gewebsspezifischer eQTL-Effekt. Auch in der Pilotanalyse von GTEx selbst wurden zahlreiche Multi-Tissue-Effekte der SNPs dargestellt (GTEx Consortium, 2015). In 29% der SNP-eQTLs dieser Arbeit zeigte sich ein quantitativ signifikanter Unterschied der Effektgröße des eQTLs im Kleinhirn im Gegensatz zu anderen Körpergeweben. Dies bedeutet jeweils einen Unterschied der

Expressionsregulation zwischen Kleinhirn und anderen Geweben, obwohl der eQTL-Effekt nicht singular im Kleinhirn auftritt. Entsprechende Vergleichsuntersuchungen, die die eQTL-Effekte quantitativ zwischen Geweben vergleichen, sind zum Zeitpunkt der Studie unbekannt.

Extrem selten trat sowohl in den Kategorisierungen nach NES als auch nach m-Value der Fall auf, dass ein eQTL-SNP weder absolut spezifisch für das Kleinhirn noch sehr unspezifisch für viele Gewebe auftrat, sondern sich im speziellen auf verschiedene Hirngewebe bezog. Dies weist auf einen Effekt hin, der auch durch GTEx bereits beschrieben wurde: Es zeigen sich insbesondere absolut spezifische oder sehr gering spezifische eQTLs; solche eQTLs, die spezifisch für übergeordnete Regionen sind, in diesem Beispiel also solche, die nur ZNS-Gewebe, aber kein einzelnes ZNS-Gewebe spezifisch betrafen, sind selten (GTEx Consortium, 2015).

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass die Befunde gut in die Kette an Vorkenntnissen bezüglich der Gewebsspezifität von eQTL-Effekten passen. Trotz der hochsignifikanten eQTL-SNPs für das Kleinhirn ist die Relation isolierter Kleinhirn-SNPs in diesem Datensatz im Gegensatz zur Gesamtmenge an eQTL-SNPs nicht besonders erhöht. Dennoch steht das Kleinhirn bei allen ermittelten eQTLs deutlich an der Spitze der Effektstärke im Gegensatz zu anderen Geweben, auch wenn nicht immer ein signifikanter Unterschied bestand.

Der Vergleich der Genexpression in den Kleinhirnsubregionen zeigte in insgesamt 513 Vergleichen insgesamt 153-mal eine signifikante differentielle Genexpression der ausgewählten Gene. Im Vordergrund standen hier solche Vergleiche, die eine besonders hohe Zahl an Gewebeproben umfassten, insbesondere solche, bei denen die gesamten Hemisphären, Lobus posterior und Vermis einbezogen waren. Dies könnte ein Hinweis auf eine ähnliche Genexpression der relevanten eQTL-Zielgene des Kleinhirns in den corticalen Anteilen sein. Auf der anderen Seite besteht auch die Möglichkeit, dass dies von methodischen Limitationen wie der eingeschränkten Zahl an Gewebeproben herrührt, diesbezüglich sei hier auf das Kapitel 4.3 verwiesen. Insbesondere wurde in der Untersuchung mittels JuGEx allerdings auch ein sehr konservativer p-Wert mit FWE und Bonferroni-Korrektur als Signifikanzniveau vorausgesetzt, der im Gegenzug zu der geringeren Ergebnismenge eine weitaus größere Sicherheit zulässt, dass tatsächlich ein Unterschied der in dieser Arbeit ermittelten Genexpressionsniveaus in den unterschiedlichen Kleinhirnsubregionen vorliegt. Die Ergebnisse der Analyse mittels JuGEx sind allerdings enorm wertvoll zur Einordnung der phänotypischen Assoziationen der SNP-eQTLs, wie im folgenden Kapitel erläutert wird.

## 4.2 Phänotypische Assoziationen

Die phänotypische Einordnung der Gene und SNPs wurde zweigleisig durch Genanreicherungsanalyse sowie systematische Recherche im GWAS-Katalog vorgenommen. Beide Maßnahmen förderten mehrere funktionelle und phänotypische Verbindungen der eQTLs-SNPs und ihrer -Zielgene zutage. Im Folgenden werden die Ergebnisse dieser phänotypischen Analyse mit den Ergebnissen der regionalen eQTL-Analyse integriert und daraus neue Schlüsse auf möglicherweise zugrundeliegende Mechanismen gezogen. Insbesondere zwei phänotypische Assoziationen sollen diesbezüglich hervorgehoben werden: Einerseits die Assoziation zwischen rs2855812

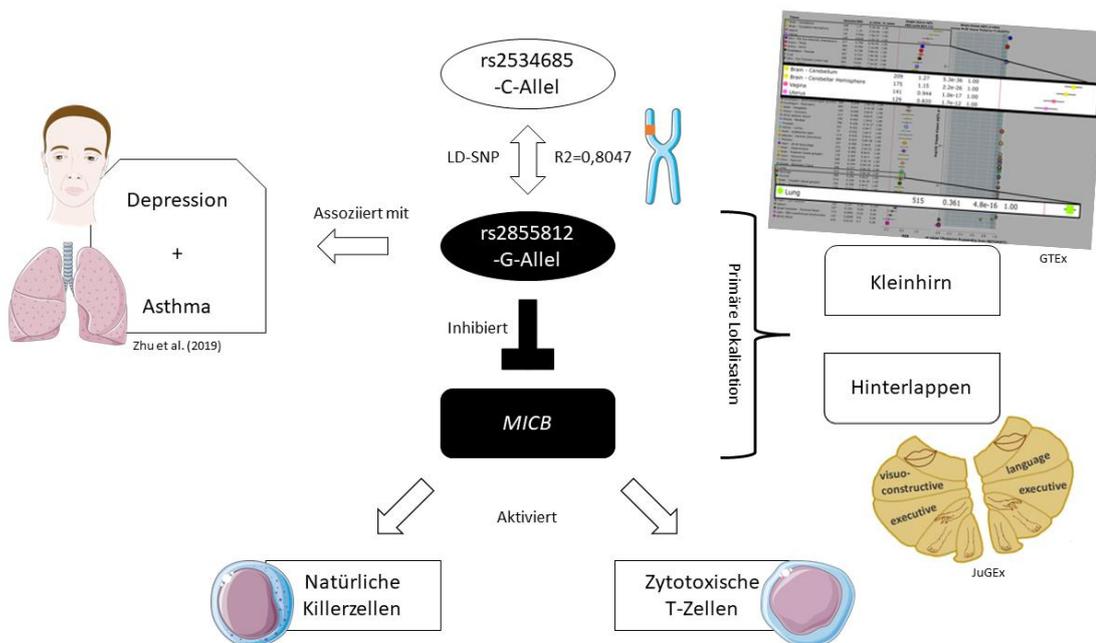
und der Depression, andererseits die signifikante Anreicherung von Genen des RHO-Signalwegs in den Ausgangsgenen dieser Arbeit.

#### 4.2.1 rs2855812 und die Depression

Der eQTL-SNP rs2855812 wurde der Liste hinzugefügt als ein Proxy-SNP in LD mit rs2534685, bei dem es sich wiederum um einen der 25 Top eQTL-SNPs der Liste handelt. Der Proxy-SNP rs2855812 ist ein G/T-SNP auf Chromosom 6 mit einem eQTL-Effekt auf das Gen *MICB* (MHC class I polypeptide related sequence B): Dabei senkt das G-Allel die Expression von *MICB*, während das seltenere T-Allel diese steigert. *MICB* kodiert ein mit den MHC-Klasse I-Proteinen verwandtes Protein, das als aktivierender Ligand für natürliche Killerzellen und zytotoxische T-Zellen fungiert (Steinle et al., 2001). Die Informationen bezüglich rs2855812 und *MICB* werden in **Abbildung 13** zusammengefasst.

Laut GWAS-Katalog ist das G-Allel des SNP rs2855812 mit dem Auftreten von unipolaren Depressionen und Asthma bronchiale assoziiert: In der genomweiten Assoziationsstudie von Zhu et al. (2019) wurde eine Assoziation zwischen psychiatrischen Krankheiten und Asthma bronchiale untersucht und rs2855812 stellt in dieser Studie den signifikantesten SNP dar, der sowohl das Risiko für Asthma als auch das Risiko für Depressionen erhöht.

Zur Einordnung der Gewebsspezifität des SNP-eQTL-Effekts von rs2855812 wurde eine Multi-Gewebs-Analyse durchgeführt. Auch wenn der eQTL-Effekt nicht allein auf Kleinhirnregionen oder das ZNS beschränkt war, so zeigte sich im Kleinhirn der größte eQTL-Effekt (Kategorie 3C, siehe Kapitel 2.2.3). Hinsichtlich des für Asthma relevanten Organs Lunge zeigte sich interessanterweise in der Multi-Gewebe-Analyse einen deutlich geringeren eQTL-Effekt; in Blut und Lymphozyten konnte gar kein signifikanter eQTL-Effekt festgestellt werden.



**Abbildung 13:** Der Effekt von rs2855812 auf *MICB* und Depression. rs2855812 ist ein LD-SNP von einem der hochsignifikanten Kleinhirn-SNPs rs2534685 mit einer Korrelation von  $r^2=0,8047$ . Dabei sagt das C-Allel von rs2534685 das G-Allel von rs2855812 voraus. Dieses wiederum ist vorbeschrieben als Risikofaktor für Depression und

Asthma (Zhu et al., 2019) und biochemisch als eQTL und Inhibitor von MICB, welches wiederum immunologische Aufgaben als Aktivator von natürlichen Killerzellen und zytotoxischen T-Zellen entfaltet. Entsprechend GTEx (Tabelle oben rechts) ist dieser eQTL-Effekt am stärksten im Kleinhirn (gelb), während andere Hirnregionen und die für Asthma bedeutsame Lunge (hellgrün) eher einen geringen eQTL-Effekt aufweisen. Aufgrund der geringeren Expression von *MICB* im Kleinhirnhinterlappen (JuGEx) ist angesichts des starken eQTL-Effekts eines *MICB*-regulierenden SNPs im Kleinhirn denkbar, dass eine Inhibition von *MICB* dort einen besonders ausgeprägten Effekt hat. Hierauf basierend kann die Hypothese aufgestellt werden, dass die Prädisposition für Depression durch das G-Allel des rs2855812 von einer immunologischen Veränderung durch Inhibition von MICB im Hinterlappen des Kleinhirns hervorgerufen wird.

LD = Kopplungsungleichgewicht (Linkage disequilibrium), eQTL = expressive quantitative trait locus, GTEx = Genotype Tissue Expression Project

Mit Abbildungen von Dominique Pelzer (FZJ, INM-1), GTEx (<https://gtexportal.org/home/>) und Servier Medical Art. Servier Medical Art by Servier is licensed under a Creative Commons Attribution 3.0 Unported License (<https://creativecommons.org/licenses/by/3.0/>).

Interessanterweise ist schon länger bekannt, dass depressive Erkrankungen mit einer erniedrigten Aktivität von natürlichen Killerzellen (Maes, Meltzer, Stevens, Calabrese, & Cosyns, 1994; Seidel et al., 1996), nicht aber mit einer veränderten Anzahl dieser Zellen assoziiert sind ((Sørensen et al., 2022)). Andererseits ist eine niedrigere Anzahl an natürlichen Killerzellen ein Prädiktor für ein schlechteres Ansprechen auf eine antidepressive Medikation (Grosse et al., 2016). Die geringere Aktivität ist somit wahrscheinlich nicht durch eine verringerte Zellzahl der natürlichen Killerzellen zu erklären, sondern womöglich bedingt durch Liganden, die die Funktion der natürlichen Killerzellen modifizieren. Zu diesen Liganden zählt *MICB*, dessen verminderte gewebsspezifische Expression hypothetisch insbesondere im Kleinhirn zu einer verminderten Aktivität der natürlichen Killerzellen und zytotoxischen T-Zellen führen könnte. Die Senkung der Aktivität natürlicher Killerzellen könnte wiederum die Ursache einer übermäßigen Aktivität des Immunsystems im ZNS sein, da sie dort bekanntermaßen und im Unterschied zu anderen Körpergeweben durch Angriff auf Mikrogliazellen eine negative Regulation der Immunfunktion vornehmen (Shi, Ljunggren, Cava, & Kaer, 2011).

Mittels JuGEx wurde daher die Genexpression des eQTL-Zielgens *MICB* untersucht. Hierbei war die Expression in den Kleinhirnhemisphären höher als im Nucleus dentatus. In den Hemisphären wiederum war *MICB* am stärksten im Lobus anterior exprimiert, gefolgt vom Vermis und Lobus posterior, wobei der Unterschied zwischen der Expression im Lobus anterior und Lobus posterior korrekturstabil signifikant war.

Dies sollte im Zusammenhang mit dem SNP betrachtet werden: Das G-Allel von rs2855812 senkt die Expression von *MICB*. Von diesem Punkt ausgehend, ist es denkbar, dass insbesondere das Areal mit der ohnehin geringsten *MICB*-Gewebeexpression den stärksten biologischen Effekt erfährt – d.h. in den Hemisphären des Kleinhirns und hier v.a. im Lobus posterior. Man könnte auch der Ansicht sein, dass die Negativregulation der *MICB*-Expression in solchen Arealen relevanter wäre, in denen eine von vorneherein höhere Expression vorliegt, wie dem Lobus anterior. Es gibt jedoch verschiedene Gründe, den Lobus posterior für diesen eQTL und insbesondere den Zusammenhang zur Depression in den Vordergrund zu rücken.

Wie in der Einleitung erwähnt, spielt der Lobus posterior unter anderem eine Rolle für kognitiven Funktionen wie z. B. die Exekutivfunktion (siehe Kapitel 1.1.3). Bei Veränderungen im Lobus posterior könnten somit insbesondere diese Funktionen eingeschränkt sein. Dies wurde für verschiedene neuropsychiatrische Erkrankungen

gezeigt (Q. Liu, Liu, Chen, & Zhang, 2022; Stezin et al., 2021). Tatsächlich gehen auch Depressionen mit einer Verschlechterung in verschiedenen Exekutivfunktionen einher (Nuño, Juana, Carmona, & Pino, 2021). Außerdem zeigt sich bei depressiven Patienten eine veränderte Konnektivität zwischen dem Lobus posterior und dem Striatum, einer weiteren Hirnregion mit Anteil an den Exekutivfunktionen (Sun et al., 2022). Somit könnte eine Beeinträchtigung der Funktion des Lobus posterior zu einem Teil der bei einer Depression bestehenden kognitiven Funktionsstörung beitragen.

Interessanterweise ergab eine funktionelle Bildgebungsstudie bei Asthma-Patienten mit und ohne Depression, dass asthmatische Patienten allgemein im Vergleich zu Kontrollen einen geringeren Blutfluss im rechtsseitigen Lobus posterior aufwiesen; depressive asthmatische Patienten hatten dabei einen signifikant höheren Blutfluss als nicht-depressive Asthmatiker (Y. Zhang et al., 2018). Während bei depressiven Patienten häufig ein Muster von regional vermindertem Blutfluss im Cortex als Ausdruck gestörter Netzwerke beschrieben wird (Min Liu et al., 2022), ist der cerebelläre Blutfluss bei depressiven Patienten gesteigert (Depping et al., 2018; Liao et al., 2017) Daraus könnte gefolgert werden, dass der Effekt des Asthmas auf den Blutfluss durch eine Komorbidität mit der Depression abgeschwächt werden könnte, wobei als Erklärung auch rs2855812 als biologischer Faktor in Frage käme, da er beide Krankheiten als pleiotropen Effekt statistisch betrachtet begünstigt. Die cerebelläre Hyperämie infolge der Depression könnte hingegen als Folge inflammatorischen Stresses (s.u.) oder als Kompensationsmechanismus bei krankheitsbedingt verändertem Stoffwechsel zustande kommen.

Das Immunsystem ist als Faktor in der Entstehung von Depressionen vorbekannt (Beurel, Toups, & Nemeroff, 2021). So könnte ein immunologischer Zusammenhang nicht nur mit MHC Klasse I, sondern auch mit MHC Klasse II Proteinen bestehen, wie sie von Mikroglia-Zellen exprimiert werden. Interessant in diesem Zusammenhang ist eine Studie, welche die Exosomen von substanzabhängigen Patienten und Zusammenhänge mit depressiven und ängstlichen Symptomen untersuchte (F. Chen et al., 2021). Hier zeigten sich veränderte Spiegel von microRNAs, die mit den Ergebnissen der Hamilton-Depressionsskala korrelierten. Durch microRNAs wird die Expression eines Gens vermindert – in diesem Fall zielten die microRNAs unter anderem auf Moleküle der MHC Klasse II. Es gibt noch weitere Hinweise auf den Einfluss des Immunsystems auf Depression (Miller & Raison, 2016); dies betrifft zum Beispiel depressive Erkrankungen im Zusammenhang mit Autoimmunerkrankungen (Endres et al., 2020), einen immunregulatorischen Effekt auf die Therapieaussichten mit Ketamin (N. Zhang, Yao, Wang, & Liu, 2021) oder auch Zusammenhänge mit dem Mikrobiom (Lowry et al., 2016). Insgesamt scheint also plausibel, dass ein biologischer Effekt auf die Immunregulation hinsichtlich einer Depression ein ätiologischer Faktor sein kann.

Letztendlich lässt sich aus den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit im Kontext der Literatur eine neue Hypothese herleiten: Der biologische Effekt, durch den das G-Allel des SNP rs2855812 das Risiko für Depressionen erhöht, geht auf eine verringerte Expression von *MICB* im Hinterlappen des Kleinhirns zurück. Dort führt diese Expressionsregulation zu einer Verminderung der Aktivität von natürlichen Killerzellen und zytotoxischen T-Zellen, welches wiederum durch verringerte Negativregulation von Mikrogliazellen zu einem erhöhten inflammatorischen Stress in diesem Areal führt. Dieser könnte ggf. mit zu dem oben erwähnten erhöhten cerebellären Blutfluss beitragen, der bei depressiven Patienten in Bildgebungsstudien beschrieben wurde.

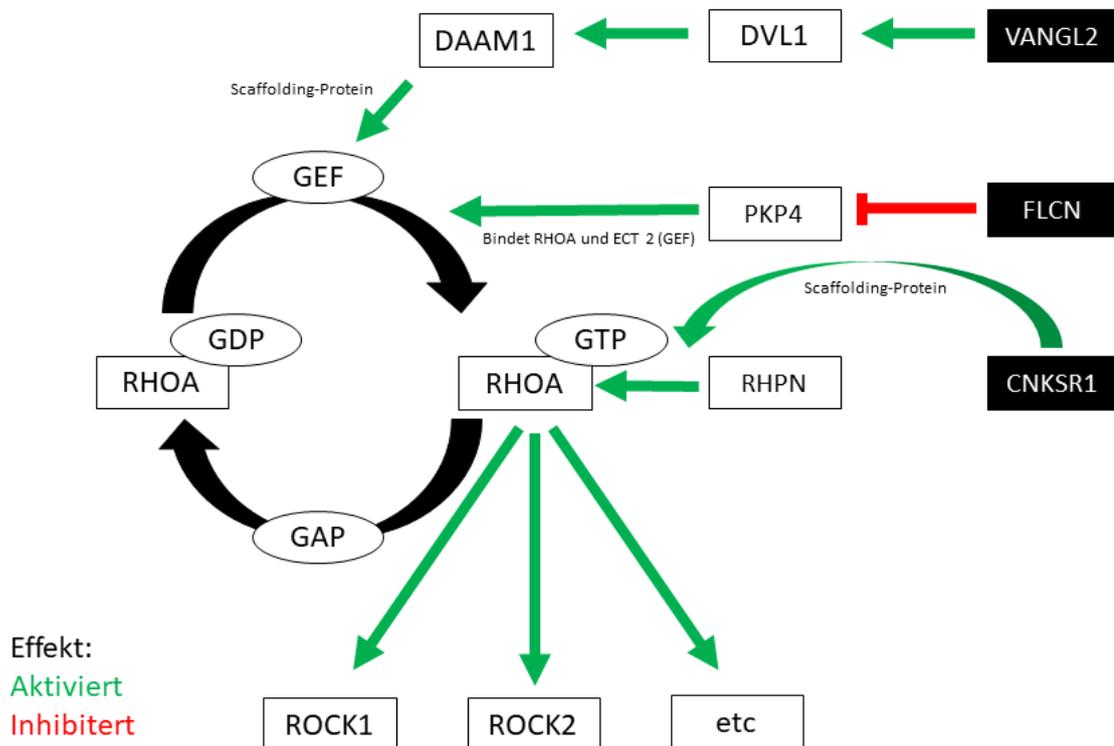
Um die Hypothese zu validieren, sind jedoch weitere Studien erforderlich. Hilfreich wäre eine genauere Analyse durchzuführen, welche Zellart von der geringeren *MICB*-

Produktion genau betroffen ist, beispielsweise im Verlauf mit induzierten pluripotenten Stammzellen bei Betroffenen (Angeles et al., 2021). Da in JuGEx Gewebeblöcke mit gegebenenfalls interindividuell unterschiedlicher Dichte auch an immunrelevanten Zellen analysiert wurde, wäre ein solcher Schritt sinnvoll zur genaueren Zuordnung auf einer zellspezifischen Ebene. Außerdem wäre ein Nachweis dieser Expressionsveränderung in weiteren unabhängigen *post mortem*-Geweben erforderlich.

#### 4.2.2 *CNKS1, FLCN, VANGL2* und der RHO-Signalweg

Einer der wichtigsten Befunde aus der Genanreicherungsanalyse (siehe Kapitel 3.4.1) war die Anreicherung von Genen, die Proteine des RHO-Signalweges kodieren. Der RHO-Signalweg, insbesondere RHOA, sticht im Gegensatz zu anderen angereicherten biologischen Prozessen durch seine vorbekannte hohe Bedeutung für das Zentralnervensystem und neuropsychiatrische Krankheitsbilder hervor: Es werden in jüngster Zeit Assoziationen mit der Alzheimer-Krankheit (R. Cai et al., 2021) und neurodegenerative Bewegungsstörungen wie Parkinson oder Chorea Huntington diskutiert (Schmidt, Blaabjerg, Freude, & Meyer, 2022).

Bei den angereicherten Genen handelt es sich um *FLCN*, *CNKS1* und *VANGL2*. Die Produkte der drei Gene regulieren die GTPase RHOA: *FLCN* reguliert diese negativ, *CNKS1* und *VANGL2* positiv (Siehe Abbildung 13; Bustelo, Sauzeau, & Berenjeno, 2007; Hayes et al., 2018; Jaffe, Aspenstro, & Hall, 2004; Nahorski et al., 2012; Papakrivopoulou, Dean, Copp, & Long, 2013).



**Abbildung 14:** Der Effekt von *VANGL2*, *FLCN* und *CNKS1* auf *RHOA*.

*RHOA* kodiert ein G-Protein, welches in seiner aktivierten Form in Bindung mit Guanosintriphosphat (GTP) zur Aktivierung mehrerer Enzyme, insbesondere ROCK1 und ROCK2 führt. Das Protein von *VANGL2* steigert die Funktion der *RHOA*-GTPase, indem es zur Aktivierung von *DVL1* führt, dessen Protein wiederum *DAAM1* aktiviert, welches ein Scaffolding-Protein für die Phosphorylierung und damit Aktivierung von *RHOA* durch verschiedene GTP-Austauschfaktoren (Guanosine triphosphate exchange factors, GEF)

synthetisiert (Papakrivopoulou et al., 2013). Durch *FLCN* erfolgt eine Inhibition von *PKP4*, welches ein membranassoziiertes Enzym codiert, welches ansonsten ähnlich *DAAM1* funktionieren würde, und senkt somit die *RHOA*-Aktivität (Nahorski et al., 2012). Das Protein von *CNKSR1* wird diskutiert als Scaffold-Protein für Rhoophilin-1, das Protein von *RHPN*, und *RHOA*; hier führt Rhoophilin-1 zu einer direkten Steigerung spezifisch der *RHOA*-vermittelten Transkriptionsmodifikation (Jaffe et al., 2004).

GDP: Guanosindiphosphat; GTP: Guanosintriphosphat; GEF: Guanosinaustauschfaktoren (Guanosin-Exchange-Factors); GAP: GTPase-aktivierende Proteine

Das Protein *RHOA* ist Ausgangspunkt einer Signalkaskade, die Einfluss auf die Zellmigration, die Apoptose und Zellproliferation verschiedener Zellen hat (Julian & Olson, 2014). In Nervenzellen scheint *RHOA* einen negativen regulatorischen Effekt durch Inhibition des Axonwachstums zu haben (Dupraz et al., 2019; Fujita & Yamashita, 2014). Der Effekt der *RHOA*-Expression im Cerebellum wurde bisher im Tiermodell an Mäusen und Ratten erforscht und wies dort einen markanten Effekt auf die Zellmigration von Körnerzellen auf und führte dort insbesondere zu veränderten Fissuren (Mulherkar, Uddin, Couvillon, Sillitoe, & Tolia, 2015; Zanin & Friedman, 2022). In den vorgenannten Studien wurde einmal der Effekt einer Ausschaltung von *RHOA* und einmal die erhöhte Expression von *RHOA* beschrieben; in beiden kam es zu einer mangelhaften Migration der Körnerzellen und damit zu einer veränderten Kleinhirnstruktur mit geringerer Gyrfizierung und entsprechend geringerer Oberfläche. Interessanterweise scheint der Effekt bei einer Negativregulation von *RHOA* im Lobus anterior stärker ausgeprägt zu sein, während keine solche regionale Differenz bei der Hochregulation beobachtet wurde.

Für die Top-eQTLs, die im Kleinhirn die Gene *CNKSR1* und *VANGL2* regulieren, gilt, dass in beiden Fällen das seltenere Allel zu einer Verringerung der Genexpression führt. Hier sticht der eQTL-Effekt des SNPs rs3755898 betreffend *VANGL2* hervor, der singulär im Kleinhirn vorliegt. Es gibt Assoziationen zwischen einer verminderten Genaktivität von *CNKSR1* als auch von *VANGL2* und einer cerebellären Atrophie, wie weiter unten erläutert (Kazeminasab, Najmabadi, & Kahrizi, 2018; Okerlund & Cheyette, 2011). Beide Gene würden über ihre Genprodukte zu einer Aktivierung von *RHOA* führen, weswegen man annehmen kann, dass eine SNP/eQTL-bedingte verminderte Genexpression von *CNKSR1* und *VANGL2* durch eine Inhibition von *RHOA* zur Kleinhirnatrophie führen könne. Entsprechend der Ergebnisse aus JuGEx werden die Gene *VANGL2* und *CNKSR1* betont in den Hemisphären des Kleinhirns, insbesondere im Lobus posterior exprimiert. Eine eQTL-vermittelte Inhibition der Genexpression von *CNKSR1* und *VANGL2* könnte hypothetisch über eine verminderte *RHOA*-Aktivität zu einer verminderten Migration von Körnerzellen und geringeren Oberfläche führen (Mulherkar, Uddin, Couvillon, Sillitoe, & Tolia, 2015; Zanin & Friedman, 2022), was im Lobus anterior zu einer Einschränkung insbesondere der motorischen Kleinhirnfunktionen (Ataxie) und im Lobus posterior zu einer Veränderung der nicht motorischen (kognitiven) Kleinhirnfunktionen führen könnte. Tatsächlich zeigt sich bei der Mutation von *CNKSR1* neben einer Intelligenzminderung auch eine Ataxie und Gangstörung (Kazeminasab, Najmabadi, & Kahrizi, 2018).

Im Kontrast zu den anderen beiden mit dem RHO-Signalweg assoziierten Genen führt *FLCN* zu einer negativen Regulation von *RHOA*. Der zugeordnete Top-eQTL-SNP rs1708618 beeinflusst die Expression von *FLCN*. *FLCN* selbst wird entsprechend JuGEx stärker im Vermis als in anderen Kleinhirnregionen exprimiert, weswegen also bei Veränderungen der Genfunktion zum Beispiel emotionale Veränderungen oder Gang- und Standataxien anzunehmen wären. Zu *FLCN* oder dem zugehörigen SNP sind jedoch bisher noch keine Krankheitsbilder oder kleinhirnbetonten Effekte bekannt, ein

Zusammenhang mit entsprechenden Krankheiten wäre aber wie oben erläutert biologisch plausibel.

Für die beiden anderen genannten Gene sind hingegen einige Krankheitsassoziationen vorbekannt. Hier ist *CNKS1* hervorzuheben: Eine Frameshift-Mutation mit Reduktion der Genfunktion führte zu einem Syndrom mit mentaler Retardation und Aggression, also deutlich psychiatrischen Symptomkomplexen, in Kombination mit einer Gangataxie und cerebellären Hypoplasie (Kazeminasab, Ihsan, et al., 2018; Kazeminasab, Najmabadi, et al., 2018). Der Effekt der veränderten Genaktivität scheint also entsprechend der Symptomatik und Anatomie in besonderer Ausprägung im Kleinhirn vorzuliegen. *VANGL2* wiederum ist Teil des Wnt1-Signalweges: Der Knockout von *Wnt1* führt zu einer cerebellären Atrophie und hängt möglicherweise mit Schizophrenie und bipolarer Störung zusammen (Okerlund & Cheyette, 2011; Thomas & Capecchi, 1990).

Zusammenfassend gibt es mehrere Top-eQTL-SNPs des Kleinhirns, die durch Regulation von *RHOA* die Zellmigration insbesondere von Körnerzellen und damit die Cytoarchitektur des Kleinhirns beeinflussen. Dieser Effekt betrifft wahrscheinlich betont Vermis und Lobus posterior, wodurch funktionell Kognition und Emotionsregulation betroffen wären. Dies wird verstärkt durch vorbekannte Mutationen der Gene, die durch Wirkungsverlust eine entsprechende Symptomatik hervorrufen. Ein direkter Krankheitszusammenhang der eQTL-SNPs oder ihrer Proxies durch GWAS-Studien wurde noch nicht aufgedeckt. Sollte sich dies jedoch mit kommenden Studien ändern, sind die biologischen Effekte des RHO-Signalweges im Kleinhirn ein guter Anhaltspunkt, um die dahinterliegenden Mechanismen aufzuklären.

#### 4.2.3 Andere phänotypische Assoziationen

In der Genanreicherungsanalyse (GSEA) zeigten sich außerdem signifikante Ergebnisse von Genen der DNA-Reparatur sowie der Entwicklung *in utero*. Ebenso gab es eine Anreicherung von Genen, die unspezifischer als Coenzyme in verschiedensten biologischen Prozessen wirkten; dazu gehörten die Biosynthese von Nucleotiden und Cofaktoren sowie die Oxidoreduktion.

DNA-Schäden und mangelnde Reparaturprozesse spielen eine bedeutsame Rolle bei verschiedensten neuropsychiatrischen Krankheitsbildern (Czarny, Bialek, Ziolkowska, & Strycharz, 2020; Maiuri et al., 2019). In der Genliste der cerebellären Expressionsanalyse gab es in der GSEA eine Anreicherung von fünf Genen, die in die DNA-Reparatur eingebunden sind. Diese Gene sind auch sehr prominente Ziele der Genregulation im Kleinhirn: *DDX11* und *POLE* sind die beiden signifikantesten eQTL-regulierten Gene des Kleinhirns. *DDX11* kodiert eine RNA-Helicase und mit ihm assoziierte SNPs wiederum wurden als wahrscheinlicher Risikofaktor für Störungen des Autismus-Spektrums erkannt (Toraman et al., 2021). Neben der sehr prominenten Position, die die eQTL-Regulation von *DDX11* im Kleinhirn einnimmt, wird das Gen selbst ebenso wie die meisten anderen mit DNA-Reparatur assoziierten Gene im Lobus posterior des Kleinhirns exprimiert. Mit Autismus ist außerdem in einer GWAS-Studie der SNP rs3020736 assoziiert (The Autism Spectrum Disorders Working Group of The Psychiatric Genomics Consortium, 2017). Dies ist ein starker LD-SNP von rs7291996, einem der Top-eQTLs des Kleinhirns, welcher das Gen *SMDT1* reguliert. Dieses Gen wird in JuGEX, wenn auch nicht signifikant, ebenso mit einer betonten Expression im Lobus posterior verzeichnet und funktioniert als Regulator mitochondrialer Calciumkanälen. Mitochondriale Dysfunktionen können auch einen Einfluss auf andere

neuropsychiatrische Krankheitsbilder wie Depression, bipolare Störung und Schizophrenie haben (Rezin, Amboni, Zungo, Quevedo, & Streck, 2009). Außerdem ist eine cerebelläre Ataxie häufiges Symptom bei Mitochondriopathien (Lax et al., 2012) wie auch bei eingeschränkter DNA-Reparatur, z. B. bei der Ataxia telangiectasia (Leeson et al., 2022). All dies legt nahe, dass die im Lobus posterior des Kleinhirns hinterlegten kognitiven Funktionen und ihre Beeinflussung durch genetische Veränderungen insbesondere im Bereich des DNA-Reparatur und Mitochondrienfunktion Einfluss auf die Genese von Autismus-Spektrum-Erkrankungen haben könnte.

Außerdem zeigten sich die Gene *NMRK1*, *NAPRT* und *METTL27* als Teile der Oxidoreduktion in der GSEA. Hier sind *NMRK1* und *NAPRT* als Gene hervorzuheben, die Anteil der Genese des für zahlreiche intrazelluläre Redoxreaktionen wichtige NADH haben. Beide Gene zeigen im Kleinhirn eine im Vergleich zu anderen Subregionen stärkere Expression im Vermis, dies jeweils signifikant. Dieses Expressionsmuster weist auf eine hohe Relevanz von Oxidoreduktion im Vermis hin, ein Krankheitsbezug ist aber nicht bekannt.

Mehrere Gene hatten Einfluss auf die Embryonalentwicklung. Insbesondere eine im embryonalen Verlauf immer wieder veränderliches Transkriptom spielt für verschiedene neuropsychiatrische Erkrankungen eine Rolle (Li et al., 2019, Gulsuner et al., 2014). Beispielhaft sei in diesem Zusammenhang auf das Gen *NSUN2* hingewiesen, welches der Literatur entsprechend durch Methylierung von tRNAs und mRNAs Einfluss auf Stammzellendifferenzierung hat und im Kleinhirn zum größten Teil im Vermis exprimiert wird. Mutationen des Gens können eine Intelligenzminderung hervorrufen (Abbasi-moheb et al., 2012; Khan et al., 2012). Ein Zusammenhang mit dem Kleinhirn ist daher auch hier denkbar, wobei einschränkend erwähnt werden muss, dass der Effekt auch in anderen Hirnregionen vorliegt und die Daten aus dieser Arbeit nur adultes Gewebe untersucht haben und somit keine Aussagen zur Embryonalentwicklung gemacht werden können.

Besonders interessant wird es bei Betrachtung der Ergebnisse des GWAS-Katalogs. Von dort ausgehend zeigte sich eine große Zahl an in dieser Arbeit selektierten Genen, die einen Einfluss auf neuropsychiatrische Krankheitsbilder oder physiologische Parameter neurologisch-kognitiver Funktionen hatten. Insbesondere relevant für dieses Projekt waren aber diejenigen der Merkmale, die nicht nur mit den eQTL-Zielgenen assoziiert waren, sondern eher noch mit den eQTL-SNPs, die den eQTLs und der Analyse zugrunde lagen. Auch dort fanden sich mehrere interessante Zusammenhänge.

Dazu gehören erneut Störungen des Autismus-Spektrums und Schizophrenie sowie Nikotinabusus (Mengzhen Liu et al., 2019; The Autism Spectrum Disorders Working Group of The Psychiatric Genomics Consortium, 2017; Wu et al., 2020). Des Weiteren gibt es mehrere andere Krankheitsbilder, die mit den eQTL-SNPs zugehörigen Zielgenen zusammenhängen, bei denen aber noch nicht einer eQTL-SNPs selbst als Risikofaktor ermittelt werden konnte, sondern andere eQTL-SNPs.

Auch mehrere physiologische Phänotypen hängen direkt mit den in dieser Arbeit zerebellär-relevant definierten eQTL-SNPs zusammen. Besonders prominent ist der Bildungsstand und kognitive Leistungsfähigkeit (Kichaev et al., 2019; J. J. Lee et al., 2018; Okbay, Beauchamp, Fontana, Lee, & Pers, 2015). Ebenso werden mehrere neuroanatomische Parameter mit wichtigen Kleinhirn-SNPs assoziiert, wie die Mikrostruktur der weißen Substanz oder subcorticalem Volumen. Besonders ins Auge fiel die für Ausgangs-SNP und zugeordnetes Gen gefundene Bedeutung von rs2242522 und dem Gen *KMT2B* auf die Mikrostruktur der weißen Substanz in der Capsula interna,

die allerdings in den betreffenden Studien nicht spezifisch für das Kleinhirn erforscht wurde (Meer et al., 2020; Zhao et al., 2019). Es gibt allerdings einen relevanten Krankheitsbezug, die *KMT2B*-assoziierte Dystonie, eine Bewegungsstörung einhergehend mit Entwicklungsstörungen und Aspekten der ADHS infolge einer *KMT2B*-Mutation, wobei dieses Gen bekanntermaßen im Kleinhirn am höchsten exprimiert wird (Aksoy, Köken, Ceylan, & Dedeoğlu, Ö, 2022). Sowohl für Ausgangs-SNP und zugeordnetes Gen wurde eine gemeinsame Assoziation bei einem ernährungsbezogenen Merkmal gefunden, namentlich des Konsums von öligem Fisch und Schweinefleisch, allerdings ohne bekanntes strukturelles Korrelat im Kleinhirn (Niarchou et al., 2020). All diese Parameter konnten zwar nicht direkt in Kontext mit neuropsychiatrischen Erkrankungen gesetzt werden, ein Zusammenhang auf Grundlage ihrer Funktionen ist wahrscheinlich.

Die phänotypische Analyse gewährt einen Einblick darauf, dass die wichtigsten SNP-eQTLs des Kleinhirns oft mit relevanten neuropsychiatrischen oder kognitiv-funktionellen Phänotypen zusammenhängen. Dies unterstreicht die kognitiven Funktionen des Kleinhirns abseits von einer rein motorischen Funktion: ein genomweit signifikanter Zusammenhang mit motorisch-neurologischen Erkrankungen wie dem essentiellen Tremor oder ähnlichem konnte im Kontrast zu psychiatrischen Krankheiten nicht aufgedeckt werden.

### 4.3 Limitationen

Diese Arbeit und die in ihr verwendeten Methoden unterliegen gewissen Einschränkungen, die in diesem Kapitel behandelt werden sollen. Dazu gehört neben den intrinsischen Limitationen der verschiedenen verwendeten Tools und Datenbanken insbesondere die Schnittstellen zwischen den Datenbanken, deren Ergebnisse nicht in jedem Fall untereinander übertragbar sind.

Ein wichtiger Punkt ist dabei das Verschränken verschiedener Methoden und Kohorten an Probanden zwischen verschiedenen Tools und Datenbanken. So wurde der erste Entdeckungsschritt an GTEx mittels einer Kohorte durchgeführt, die zu knapp 85% aus Menschen von europäischer Abstammung aus den USA bestand. Die Replikation in Braineac wurde an einer Kohorte durchgeführt, die sämtlich europäisch stämmige Menschen aus dem Vereinigten Königreich umfasste. Dadurch besteht bis zu einem gewissen Grad eine Nichtübereinstimmung der Gruppen im Bereich der Ethnizität, was die genetische Betrachtung etwas unsicherer macht. Auf der anderen Seite ist das aber auch ein Vorteil: Die Heterogenität der Datensätze erlaubt eher, einen überethnischen Effekt zu ermitteln. Insbesondere nicht-europäische Ethnien, z. B. aus Asien, bleiben dennoch in der Testpopulation unterrepräsentiert. Dasselbe gilt für Frauen, da alle benutzten Datenbanken zu einem größeren Anteil Männer als Frauen als Probanden verwendeten.

Auch die Definition des Areals „Kleinhirn“ ist nicht in allen Tools und Datenbanken gleich. In GTEx wurden unter diesem Begriff primär Gewebeproben aus dem Bereich des rechten Kleinhirns aus Rinde und Mark zusammengefasst. In Braineac hingegen lag der Fokus auf der bihemisphärischen Kleinhirnrinde, wodurch Messunterschiede zu GTEx auftreten können, wo die weiße Substanz gemeinsam mit der grauen Substanz analysiert wurde. Die nicht immer einheitlichen Definitionen von Kleinhirn und nicht einheitlichen Probandenkohorten sind Einschränkungen, die sich durch den gesamten Einsatz der zahlreichen unterschiedlichen Datenbanken zieht.

Es gibt aber auch wichtige konzeptionelle Überschneidungen zwischen den Datenquellen, welche die Limitationen relativieren: Bei beiden Datenbanken war das technische Vorgehen ähnlich. So beruhen sowohl GTEx als auch JuGEx auf einer Ganzgenomsequenzierung. Außerdem handelt es sich um die beiden hochwertigsten Datenbanken der eQTLs im Gehirn mit enorm hohen Spenderzahlen. Aus diesem Grund wurden sie als die besten Kandidaten für die Identifizierung von für das Cerebellum relevanten eQTLs angesehen. Dadurch wird der Entdeckung-Replikation-Ansatz zu einem statistisch konservativ auslesenden Verfahren, der eher zu falsch-negativen als falsch-positiven Befunden führt. Dies wird insbesondere auch durch strenge Signifikanzvorgaben wie die erneute Bonferroni-Korrektur der bereits FWE-korrigierten p-Werte erreicht.

Eine weitere Limitation liegt in der für JuGEx verwendeten Kartenmaterial. Es wurden Gewebsblöcke verschiedener Spenderpersonen verwendet wurden, weshalb ein Vergleich auf Einzelzellebene nicht erfolgen kann und die Dichte möglicher Zellen wie Mikroglia und Neurone interindividuell verschieden sein kann. Die Gewebsblöcke wurden zuvor mittels der Daten des AAL3-Atlas (Kleinhirnrinde) und des Julich-Brain Atlas (Nucleus dentatus) den jeweiligen Kleinhirnsregionen zugeordnet wurden. Dabei kann es jedoch zu einer reduzierten Trennschärfe bei der räumlichen Zuordnung von Gewebsblöcken aus dem Allen-Datensatz kommen: Der sogenannte Semantische Filter von JuGEx verhindert zwar, dass Gewebsblöcke verwendet werden, die in keiner der Vergleichsregionen entsprechend des AAL3-Atlanten vorkommen. Erst eine neuere Version von JuGEx, die bei Durchführung der vorliegenden Arbeit nicht verfügbar war, wird in der Lage sein, zwischen den VOI falsch zugeordnete Gewebsblöcke zu filtern. Dies bedeutet, dass in den Vergleichsregionen eine geringfügige Anzahl von Gewebsblöcken der anderen VOI zugeordnet wurde, was die Berechnung der Genexpressionsaktivität beeinflusste. Die genaue Zahl der Falschzuordnungen wurde in **Tabelle 2** zusammengestellt; hier fällt ins Auge, dass die größte Falschzuordnungsquote bei Vergleichen mit dem Vermis bestand (18,75%). Allerdings haben alle anderen Vergleiche einen nur sehr geringen Anteil von Falschzuordnungen; die höchste Quote bei allen Vergleichen, die den Vermis nicht miteinbezogen, betrug lediglich 1,91%. Damit sind bezüglich der subregionalen Genexpressionsvergleiche, insbesondere die Ergebnisse mit dem Vermis mit größerer statistischer Unsicherheit behaftet. Wünschenswert wäre eine Re-Analyse der Daten mit dem verbesserten Programmalgorithmus der aktualisierten JuGEx-Version.

Aufgrund anatomischer Unterschiede und der Methodik in der Probengewinnung gab es außerdem ein Ungleichgewicht der Gewebsproben je nach in JuGEx verglichener Kleinhirnregion. Diesem Ungleichgewicht, das ebenfalls **Tabelle 2** entnommen werden kann, wurde mittels der n-way-ANOVA von JuGEx Rechnung getragen.

Dennoch verbleibt auch hier die große Stärke von JuGEx mit der Integration wichtiger Datenbanken und den grundsätzlich trennscharf durchgeführten Vergleichen. Daher war JuGEx die bestmögliche Methode zum Vergleich der Kleinhirnsregionen untereinander und wird, gerade bei Neuanalysen mit der neuen Version, noch bessere Ergebnisse liefern.

## 4.4 Ausblick

Das Herzstück dieser Arbeit ist die Identifikation der wichtigsten eQTLs des Kleinhirns auf Basis eines Entdeckungs- und Replikationsschritts mithilfe zweier sehr hochwertiger

Datenbanken sowie die anatomische Zuordnung des eQTL-Zielgenaktivität im Vergleich verschiedener Körpergewebe und verschiedener Kleinhirnsregionen. Dadurch war es möglich, die biologischen Effekte der Kleinhirn-eQTLs darzustellen und zu interpretieren. Dies erfolgte an den zwei wichtigen Beispielen einer phänotypischen Assoziation mit Depression und dem RHO-Signaltransduktionsweg.

Allerdings können die grundlegenden Ergebnisse der Arbeit auch in Zukunft noch vielfältige Anwendungen finden. Mit dem zunehmenden technischen Fortschritt und der größeren Zahl an Probanden werden zukünftige GWAS immer neue SNPs als Krankheitsrisiko- und *in vivo* Bildgebungsassoziationen aufdecken. Handelt es sich dabei um SNPs bzw. Proxy-SNPs aus dieser Arbeit, würde es möglich sein, eine biologische Einordnung hinsichtlich des Kleinhirns vorzunehmen. Dies könnte zu weiteren neuen Hypothesen und Erkenntnissen zu dem zugrundeliegenden Mechanismus zwischen SNP und Phänotyp führen.

Außerdem konnte durch diese Arbeit eine neue Hypothese generiert werden bezüglich des biologischen Mechanismus zwischen dem SNP rs2855812 und dem Phänotyp der Depression in Kombination mit Asthma. Es wird spekuliert, dass diese Assoziation zustande kommt durch die Herunterregulation des immunrelevanten Gens *MICB* und damit einhergehend eine geringere Aktivität von natürlichen Killerzellen und zytotoxischen T-Zellen insbesondere im Bereich des Kleinhirnhinterlappens. Damit handelt es sich um weitere Hinweise auf einen Anteil des Immunsystems an der Genese der Depression sowie eine Beteiligung des Kleinhirns und damit auch eine pathophysiologische Relevanz im Bereich rein kognitiver Funktionen und psychiatrischen Erkrankungen. Eine weitere Verifizierung dieser Hypothese ist notwendig. Dies kann dadurch erzielt werden, dass eine labortechnische Validierung der Expressionsunterschiede in unabhängigen *post mortem*-Studien oder mittels Zellkulturen, z. B. induzierten pluripotenten Stammzellen erfolgt. Relevant wird außerdem der Nachweis einer funktionellen Relevanz der SNPs zum Beispiel durch funktionelle bzw. strukturelle Phänotypen wie aus der 1000BRAINS-Studie (Caspers et al., 2014; Erbel et al., 2012), die auch Teil großer konsortialer Datensätze wie ENIGMA (<https://enigma.ini.usc.edu/>, (Thompson et al., 2014) ist.

Die Ergebnisse bezüglich des RHO-Signalwegs geben Einblick in die Relevanz der RHO-Signaltransduktion im Kleinhirn. Dies gibt Raum für neue Hypothesen im Bereich der verschiedenen Krankheiten, die mit der RHO-Signalübertragung assoziiert sind, zu denen ebenso psychiatrische Phänotypen gehören wie Intelligenzminderung oder Morbus Alzheimer. Auch hierbei sind neue Ergebnisse und eine Bestätigung in unabhängigen Datensätzen erforderlich: Insbesondere, wenn ein direkter Zusammenhang zwischen den eQTLs dieser Arbeit und den Krankheitsphänotypen nachgewiesen kann, ist schon ein deutlicher biologischer Mechanismus im Hintergrund erkennbar.

Trotz der umfassenden Ergebnisse dieser Arbeit ist auch eine erweiterte Untersuchung der relevanten Kleinhirn-SNPs denkbar. Dies umfasst insbesondere eine erneute JuGEx-Analyse mit verbessertem semantischem Filter, um mehr Expressionsunterschiede im Bereich der Kleinhirnsregionen aufzudecken. Über den 1000BRAINS-Datensatz können die aufgedeckten SNPs mit funktionellen Parametern wie kognitiver Funktion assoziiert werden. Und nicht zuletzt kann der hier verwendete Ansatz auf eine noch größere Zahl der kleinhirnspezifischen eQTLs ausgeweitet werden, um noch weitere Kandidaten für phänotypische Assoziationen zu erhalten.

Wie in dieser Arbeit mehrfach gezeigt, gibt es zahlreiche Hinweise auf die kognitive und affektive Funktion des Kleinhirns. Die Assoziationen der SNPs mit entsprechenden funktionellen und pathologischen Phänotypen verstärken diese Ansicht noch weiter. Es ist bedeutsam, einen größeren Fokus in der Forschung auf die Betrachtung des Kleinhirns zu legen, um eine bessere Vorstellung von der Kleinhirnfunktion und der Relevanz im neuropsychiatrischen Bereich zu erhalten. Es handelt sich dabei um eine große und noch wenig erforschte Möglichkeit, viele gesellschaftlich hochrelevante Krankheit besser zu verstehen und möglicherweise Impulse für zukünftige Diagnostik und Therapie zu liefern. Diese Arbeit leistet dazu einen Beitrag, indem sie über die SNP-eQTLs des Kleinhirns das Tor öffnet, künftige GWAS- und ähnliche Studien biologisch im Kontext des Kleinhirns zu interpretieren.

# Literatur- und Quellenverzeichnis

- Abbasi-moheb, L., Mertel, S., Gonsior, M., Nouri-vahid, L., Kahrizi, K., Cirak, S., ... Kuss, A. W. (2012). Mutations in NSUN2 Cause Autosomal- Recessive Intellectual Disability. *The American Journal of Human Genetics*, 90(5), 847–855. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2012.03.021>
- Ahmadian, N., van Baarsen, K., van Zandvoort, M., & Robe, P. A. (2019). The Cerebellar Cognitive Affective Syndrome — a Meta-analysis. *The Cerebellum*, 18(October), 941–950. <https://doi.org/https://doi.org/10.1007/s12311-019-01060-2>
- Aksoy, A., Köken, Y. Ö., Ceylan, A. C., & Dedeoğlu, Ö. T. (2022). KMT2B-Related Dystonia: Challenges in Diagnosis and Treatment. *Molecular Syndromology*, 13(2), 159–164. <https://doi.org/10.1159/000518974>
- Albert, F. W., & Kruglyak, L. (2015). The role of regulatory variation in complex traits and disease. *Nature Reviews Genetics*, 16(February), 197–212. <https://doi.org/10.1038/nrg3891>
- Alliey-Rodriguez, N., Grey, T. A., Shafee, R., Asif, H., Lutz, O., Bolo, N. R., ... Gershon, E. S. (2019). NRXN1 is associated with enlargement of the temporal horns of the lateral ventricles in psychosis. *Translational Psychiatry*, 230. <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0564-9>
- Amunts, K., Mohlberg, H., Bludau, S., & Zilles, K. (2020). Julich-Brain: A 3D probabilistic atlas of the human brain's cytoarchitecture. *Science*, 369(6506), 988–992. <https://doi.org/10.1126/science.abb4588>
- Anand, B. K., Malhotra, C. L., Singh, B., & Dua, S. (1959). Cerebellar Projections to limbic system. *Journal of Neurophysiology*, 22(4), 451–457. <https://doi.org/10.1152/jn.1959.22.4.451>
- Andersen, B. B. O., Korbo, L., & Pakkenberg, B. (1992). A Quantitative Study of the Human Cerebellum With Unbiased Stereological Techniques. *THE JOURNAL OF COMPARATIVE NEUROLOGY*, 326(4), 549–560. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/cne.903260405>
- Angeles, A. D. L., Fernando, M. B., Hall, N. A. L., Brennand, K. J., Harrison, P. J., Maher, B. J., ... Tunbridge, E. M. (2021). Induced Pluripotent Stem Cells in Psychiatry : An Overview and Critical Perspective. *Biological Psychiatry*, 90(6), 362–372. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2021.04.008>
- Baldaçara, L., Guilherme, J., Borgio, F., André, W., Luiz, A., Lacerda, T., ... Jackowski, A. P. (2010). Cerebellar volume in patients with dementia Volume cerebelar em pacientes com demência. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 33(2), 122–129.
- Balsters, J. H., Cussans, E., Diedrichsen, J., Phillips, K. A., Preuss, T. M., Rilling, J. K., & Ramnani, N. (2010). Evolution of the Cerebellar Cortex: The selective expansion of prefrontal-projecting cerebellar lobules. *Neuro*, 49(3), 2045–2052. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.10.045>. Evolution
- Barton, R. A., & Venditti, C. (2014). Report Rapid Evolution of the Cerebellum in Humans and Other Great Apes. *Current Biology*, 24(20), 2440–2444. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2014.08.056>
- Baselmans, B. M. L., Jansen, R., Ip, H. F., Dongen, J. Van, Abdellaoui, A., Weijer, M. P. Van De, ... Bartels, M. (2019). Multivariate genome-wide analyses of the well-being

- spectrum. *Nature Genetics*, 51, 445–451. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0320-8>
- Benninger, D. H., Thees, S., Kollias, S. S., Bassetti, C. L., & Waldvogel, D. (2009). Morphological differences in Parkinson's disease with and without rest tremor. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 256, 256–263. <https://doi.org/10.1007/s00415-009-0092-2>
- Bergen, S. E., Dushlaine, C. T. O., Ripke, S., Lee, P. H., Ruderfer, D. M., Akterin, S., ... Handsaker, R. E. (2012). Genome-wide association study in a Swedish population yields support for greater CNV and MHC involvement in schizophrenia compared with bipolar disorder. *Molecular Psychiatry*, 17, 880–886. <https://doi.org/10.1038/mp.2012.73>
- Bernard, J. A., Orr, J. M., & Mittal, V. A. (2016). NeuroImage Differential motor and prefrontal cerebello-cortical network development: Evidence from multimodal neuroimaging. *NeuroImage*, 124, 591–601. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.09.022>
- Bernard, J. A., Peltier, S. J., Benson, B. L., Wiggins, J. L., Jaeggi, S. M., Buschkuhl, M., ... Seidler, R. D. (2014). Dissociable Functional Networks of the Human Dentate Nucleus. *Cerebral Cortex*, 24(8), 2151–2159. <https://doi.org/10.1093/cercor/bht065>
- Beurel, E., Toups, M., & Nemeroff, C. B. (2021). The Bidirectional Relationship of Depression and Inflammation: Double Trouble. *Neuron*, 107(2), 234–256. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2020.06.002>.The
- Bihan, D. Le, Poupon, C., Clark, C. A., Pappata, S., Molko, N., & Chabriat, H. (2001). Diffusion Tensor Imaging: Concepts and Applications. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 13(4), 534–546. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/jmri.1076>
- Blackwood, N., Simmons, A., Bentall, R., Murray, R., & Howard, R. (2004). The cerebellum and decision making under uncertainty. *Cognitive Brain Research*, 20(1), 46–53. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cogbrainres.2003.12.009>
- Bludau, S., Mühleisen, T. W., Eickhoff, S. B., Hawrylycz, M. J., Cichon, S., & Amunts, K. (2018). Integration of transcriptomic and cytoarchitectonic data implicates a role for MAOA and TAC1 in the limbic-cortical network. *Brain Structure and Function*, 223(June), 2335–2342. <https://doi.org/10.1007/s00429-018-1620-6>
- Buckner, R. L., Andrews-Hanna, J. R., & Schacter, D. L. (2008). The Brain's Default Network Anatomy, Function, and Relevance to Disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1124, 1–38. <https://doi.org/10.1196/annals.1440.011>
- Buckner, R. L., Krienen, F. M., Castellanos, A., Diaz, J. C., & Yeo, B. T. T. (2011). The organization of the human cerebellum estimated by intrinsic functional connectivity. *Journal of Neurophysiology*, 106(5), 2322–2345. <https://doi.org/https://doi.org/10.1152/jn.00339.2011>
- Bumgarner, R. (2013). DNA microarrays: Types, Applications and their future. *Current Protocols in Molecular Biology*, Chapter 22(Unit 22.1). <https://doi.org/10.1002/0471142727.mb2201s101.DNA>
- Buniello, A., MacArthur, J. A. L., Cerezo, M., Harris, L. W., Hayhurst, J., Malangone, C., ... Parkinson, H. (2019). The NHGRI-EBI GWAS Catalog of published genome-wide association studies , targeted arrays and summary statistics 2019. *Nucleic Acids Research*, 47(D1005–D1012), 1005–1012. <https://doi.org/10.1093/nar/gky1120>

- Bustelo, X. R., Sauzeau, V., & Berenjano, I. M. (2007). GTP-binding proteins of the Rho/Rac family: regulation, effectors and functions in vivo. *BioEssays*, 29(4), 356–370. <https://doi.org/10.1002/bies.20558>
- Cai, D. C., Fonteijn, H., Guadalupe, T., Zwiers, M., Wittfeld, K., Teumer, A., ... Haggort, P. (2014). affecting the cortical surface area and thickness of Heschl's gyrus. *Genes, Brain and Behavior*, 13, 675–685. <https://doi.org/10.1111/gbb.12157>
- Cai, R., Wang, Y., Huang, Z., Zou, Q., Pu, Y., Yu, C., & Cai, Z. (2021). Role of RhoA/ROCK signaling in Alzheimer's disease. *Behavioural Brain Research*, 414(149), 113481. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2021.113481>
- Cairo, T. A., Liddle, P. F., Woodward, T. S., & Ngan, E. T. C. (2004). The influence of working memory load on phase specific patterns of cortical activity. *Cognitive Brain Research*, 21(3), 377–387. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cogbrainres.2004.06.014>
- Caspers, S., Moebus, S., Lux, S., Pundt, N., Schütz, H., Mühleisen, T., ... Amunts, K. (2014). Studying variability in human brain aging in a population-based German cohort - rationale and design of 1000BRAINS. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 6(149), 1–14. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2014.00149>
- Chai, J., Raichur, S., Khor, I. W., Torta, F., Chew, W. S., Herr, D. R., ... Sim, X. (2020). Associations with metabolites in Chinese suggest new metabolic roles in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Human Molecular Genetics*, 29(2), 189–201. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddz246>
- Chen, F., Zou, L., Dai, Y., Sun, J., Chen, C., Zhang, Y., ... Wang, K. (2021). Prognostic plasma exosomal microRNA biomarkers in patients with substance use disorders presenting comorbid with anxiety and depression. *Scientific Reports*, 11(6271), 1–14. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-84501-5>
- Chen, S. H. A., & Desmond, J. E. (2005). Cerebrocerebellar networks during articulatory rehearsal and verbal working memory tasks. *NeuroImage*, 24(2), 332–338. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.08.032>
- Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium. (2013). Identification of risk loci with shared effects on five major psychiatric disorders: a genome-wide analysis. *Lancet*, 381(9875), 1371–1379. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)62129-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)62129-1). Identification
- Czarny, P., Bialek, K., Ziolkowska, S., & Strycharz, J. (2020). Review DNA damage and repair in neuropsychiatric disorders. What do we know and what are the future perspectives? *Mutagenesis*, 35(November 2019), 79–105. <https://doi.org/10.1093/mutage/gez035>
- Davies, G., Lam, M., Harris, S. E., Trampush, J. W., Luciano, M., Hill, W. D., ... Deary, I. J. (2018). Study of 300,486 individuals identifies 148 independent genetic loci influencing general cognitive function. *Nature Communications*, 9(2098). <https://doi.org/10.1038/s41467-018-04362-x>
- Depping, M. S., Wolf, N. D., Vasic, N., Sobic-vasic, Z., Schmitgen, M. M., Sambataro, F., & Wolf, R. C. (2018). Aberrant resting-state cerebellar blood flow in major depression. *Journal of Affective Disorders*, 226, 227–231. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.09.028>
- Donati, G., Dumontheil, I., Pain, O., Asbury, K., & Meaburn, E. L. (2021). Evidence for specificity of polygenic contributions to attainment in English, maths and science during adolescence. *Scientific Reports*, 11(3851). <https://doi.org/10.1038/s41598->

- Donnelly, D. A. & P. (2007). A haplotype map of the human genome. *Nature*, 437(7063), 1299–1320. <https://doi.org/https://doi.org/10.1038/nature04226>
- Dum, R. P., Li, C., & Strick, P. L. (2006). Motor and Nonmotor Domains in the Monkey Dentate. *Annals of the New York Academy Of Sciences*, 978(1), 289–301. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2002.tb07575.x>
- Dupraz, S., Hilton, B. J., Husch, A., Stern, S., Brakebusch, C., Bradke, F., ... Bradke, F. (2019). RhoA Controls Axon Extension Independent of Specification in the Developing Brain Article RhoA Controls Axon Extension Independent of Specification in the Developing Brain. *Current Biology*, 29(22), 3874-3886.e9. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2019.09.040>
- Endres, D., Rauer, S., Venhoff, N., Süß, P., Dersch, R., Runge, K., ... Elst, L. T. Van. (2020). Probable Autoimmune Depression in a Patient With Multiple Sclerosis and Antineuronal Antibodies. *Frontiers in Psychiatry*, 11(745), 1–7. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2020.00745>
- Erbel, R., Eisele, L., Moebus, S., Dragano, N., Möhlenkamp, S., Bauer, M., ... Jöckel, K. H. (2012). Die Heinz Nixdorf Recall Studie. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 55(6–7), 809–815. <https://doi.org/10.1007/s00103-012-1490-7>
- Ernst, M., Bolla, K., Mouratidis, M., Contoreggi, C., Matochik, J. A., Kurian, V., ... London, E. D. (2000). Decision-making in a Risk-taking Task: A PET Study. *Neuropsychopharmacology*, 26(5), 682–691. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(01\)00414-6](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0893-133X(01)00414-6)
- Evans, A. C., Janke, A. L., Collins, D. L., & Baillet, S. (2012). Brain templates and atlases. *NeuroImage*, 62(2), 911–922. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.01.024>
- Frazer, K. A., Murray, S. S., Schork, N. J., & Topol, E. J. (2009). Human genetic variation and its contribution to complex traits. *Nature Reviews Genetics*, 10, 241–251. <https://doi.org/10.1038/nrg2554>
- Frings, M., Dimitrova, A., Schorn, C. F., Elles, H., Hein-kropp, C., Gizewski, E. R., ... Timmann, D. (2006). Cerebellar involvement in verb generation: An fMRI study. *Neuroscience Letters*, 409(1), 19–23. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neulet.2006.08.058>
- Fujita, Y., & Yamashita, T. (2014). Axon growth inhibition by RhoA / ROCK in the central nervous system. *Frontiers in Neuroscience*, 8(October), 1–12. <https://doi.org/10.3389/fnins.2014.00338>
- Gellersen, H. M., Guo, C. C., Callaghan, C. O., Tan, R. H., Sami, S., & Hornberger, M. (2017). Cerebellar atrophy in neurodegeneration — a meta- analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 88, 780–788. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-315607>
- Gilad, Y., Rifkin, S. A., & Pritchard, J. K. (2008). Revealing the architecture of gene regulation: the promise of eQTL studies. *Trends in Genetics*, 24(8), 408–415. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2008.06.001>
- Greenwood, T. A., Lazzeroni, L. C., Maihofer, A. X., Swerdlow, N. R., Calkins, M. E., Freedman, R., ... Braff, D. L. (2021). Genome-wide Association of Endophenotypes for Schizophrenia From the Consortium on the Genetics of Schizophrenia (COGS) Study. *JAMA Psychiatry*, 76(12), 1274–1284. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.2850>

- Grosse, L., Carvalho, L. A., Birkenhager, T. K., Hoogendijk, W. J., Kushner, S. A., Drexhage, H. A., & Bergink, V. (2016). Circulating cytotoxic T cells and natural killer cells as potential predictors for antidepressant response in melancholic depression . Restoration of T regulatory cell populations after antidepressant therapy. *Psychopharmacology*, *233*(9), 1679–1688. <https://doi.org/10.1007/s00213-015-3943-9>
- Gruber, O. (2001). Effects of Domain-specific Interference on Brain Activation Associated with Verbal Working Memory Task Performance. *Cerebral Cortex*, *11*(11), 1047–1055. <https://doi.org/https://doi.org/10.1093/cercor/11.11.1047>
- Grundberg, E., Small, K. S., Hedman, Å. K., Nica, A. C., Buil, A., Keildson, S., ... The Multiple Tissue Human Expression Resource (MuTHER) Consortium. (2012). Mapping cis- and trans -regulatory effects across multiple tissues in twins. *Nature Genetics*, *44*(10), 1084–1089. <https://doi.org/10.1038/ng.2394>
- GTEx Consortium. (2013). The Genotype-Tissue Expression ( GTEx ) project. *Nature*, *45*(6), 580–585. <https://doi.org/10.1038/ng.2653>
- GTEx Consortium. (2015). The Genotype-Tissue Expression (GTEx) pilot analysis: Multitissue gene regulation in humans. *Science*, *348*(6235), 648–660. <https://doi.org/10.1126/science.1262110>.The
- GTEx Consortium. (2020). The GTEx Consortium atlas of genetic regulatory effects across human tissues. *Science*, *369*(6509), 1318–1330. <https://doi.org/10.1126/science.aaz1776>.Author
- GTEx Consortium, Carithers, L. J., Ardlie, K., Barcus, M., Branton, P. A., Britton, A., ... Moore, H. M. (2015). A Novel Approach to High-Quality Postmortem Tissue Procurement: The GTEx Project. *BIOPRESERVATION AND BIOBANKING*, *13*(5), 311–319. <https://doi.org/10.1089/bio.2015.0032>
- Guénard, F., Bouchard-Mercier, A., Rudkowska, I., Lemieux, S., Couture, P., & Vohl, M.-C. (2017). Genome-Wide Association Study of Dietary Pattern Scores. *Nutrients*, *9*(649). <https://doi.org/10.3390/nu9070649>
- Gulsuner, S., Walsh, T., Watts, A. C., Lee, M. K., Anne, M., Casadei, S., ... McClellan, J. M. (2014). Spatial and Temporal Mapping of De novo Mutations in Schizophrenia to a fetal prefrontal cortical network. *Cell*, *154*(3), 518–529. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.06.049>.Spatial
- Gündel, H., O'Connor, M.-F., Littrell, L., Fort, C., & Lane, R. D. (2003). Functional Neuroanatomy of Grief: An fMRI Study. *The American Journal of Psychiatry*, *160*(11), 1946–1953. <https://doi.org/https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.11.1946>
- Habel, U., Klein, T. M., Kellermann, T., Shah, N. J., & Schneider, F. (2005). Same or different ? Neural correlates of happy and sad mood in healthy males. *NeuroImage*, *26*(1), 206–214. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.01.014>
- Hadjikhani, N., & Roland, P. E. (1998). Cross-Modal Transfer of Information between the Tactile and the Visual Representations in the Human Brain: A Positron Emission Tomographic Study. *The Journal of Neuroscience*, *18*(3), 1072–1084. <https://doi.org/https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.18-03-01072.1998>
- Han, B., & Eskin, E. (2011). Random-Effects Model Aimed at Discovering Associations in Meta-Analysis of Genome-wide Association Studies. *The American Journal of Human Genetics*, *88*(5), 586–598. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2011.04.014>
- Han, B., & Eskin, E. (2012). Interpreting Meta-Analyses of Genome-Wide Association Studies. *PLOS Genetics*, *8*(3), e1002555.

<https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1002555>

- Hawrylycz, M. J., Lein, E. S., Guillozet-Bongaarts, A. L., Shen, E. H., Ng, L., Miller, J. A., ... Jones, A. R. (2014). An anatomically comprehensive atlas of the adult human brain transcriptome. *Nature*, 489(7416), 391–399. <https://doi.org/10.1038/nature11405>
- Hawrylycz, M., Miller, J. A., Menon, V., Feng, D., Dolbeare, T., Guillozet-bongaarts, A. L., ... Lein, E. (2015). Canonical genetic signatures of the adult human brain. *Nature Neuroscience*, 18(12), 1832–1844. <https://doi.org/10.1038/nn.4171>
- Hayes, M. N., Mccarthy, K., Jin, A., Oliveira, M. L., Iyer, S., Garcia, S. P., ... Langenau, D. M. (2018). Vangl2/RhoA Signaling Pathway Regulates Stem Cell Self-Renewal Programs and Growth in Article Vangl2/RhoA Signaling Pathway Regulates Stem Cell Self-Renewal Programs and Growth in Rhabdomyosarcoma. *Cell Stem Cell*, 22(3), 414-427.e6. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2018.02.002>
- Herculano-Houzel, S. (2009). The human brain in numbers : a linearly scaled-up primate brain. *Frontiers in Human Neuroscience*, 3(November), 1–11. <https://doi.org/10.3389/neuro.09.031.2009>
- Herold, C., Hooli, B. V., Mullin, K., Liu, T., Roehr, J. T., Mattheisen, M., ... Tanzi, R. E. (2016). Family-based association analyses of imputed genotypes reveal genome-wide significant association of Alzheimer ' s disease. *Molecular Psychiatry*, 21, 1608–1612. <https://doi.org/10.1038/mp.2015.218>
- Heuvel, M. P. Van Den, & Pol, H. E. H. (2010). Exploring the brain network : A review on resting-state fMRI functional connectivity. *European Neuropsychopharmacology*, 20(8), 519–534. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2010.03.008>
- Hillary, R. F., Mccartney, D. L., Harris, S. E., Stevenson, A. J., Seeboth, A., Zhang, Q., ... Marioni, R. E. (2019). Genome and epigenome wide studies of neurological protein biomarkers in the Lothian Birth Cohort 1936. *Nature Communications*, 10(3160). <https://doi.org/10.1038/s41467-019-11177-x>
- Hoche, F., Guell, X., Vangel, M. G., Sherman, J. C., & Schmahmann, J. D. (2018). The cerebellar cognitive affective/Schmahmann syndrome scale. *Brain*, 141(1), 248–270. <https://doi.org/10.1093/brain/awx317>
- Honey, G. D., Bullmore, E. T., & Sharma, T. (2000). Prolonged Reaction Time to a Verbal Working Memory Task Predicts Increased Power of Posterior Parietal Cortical Activation. *NeuroImage*, 12(5), 495–503. <https://doi.org/https://doi.org/10.1006/nimg.2000.0624>
- Horwitz, T., Lam, K., Chen, Y., Xia, Y., & Liu, C. (2019). A Decade in Psychiatric GWAS Research. *Molecular Psychiatry*, 24(3), 378–389. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0055-z.A>
- Ichimiya, T., Okubo, Y., Suhara, T., & Sudo, Y. (2001). Reduced Volume of the Cerebellar Vermis in Neuroleptic-Naive Schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 49(1), 20–27. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(00\)01081-7](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0006-3223(00)01081-7)
- Ino, T., Inoue, Y., Kage, M., Hirose, S., Kimura, T., & Fukuyama, H. (2002). Mental navigation in humans is processed in the anterior bank of the parieto-occipital sulcus. *Neuroscience Letters*, 322(3), 182–186. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(02\)00019-8](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0304-3940(02)00019-8)
- International Multiple Sclerosis Consortium. (2019). Multiple sclerosis genomic map implicates peripheral immune cells and microglia in susceptibility. *Science*, 365(1417). <https://doi.org/10.1126/science.aav7188>

- Jacobi, H., & Klockgether, T. (2020). Ataxien des Erwachsenenalters. *DGNeurologie*, 3, 223–226. <https://doi.org/10.1007/s42451-020-00165-x>
- Jaffe, A. B., Aspenstro, P., & Hall, A. (2004). Human CNK1 Acts as a Scaffold Protein , Linking Rho and Ras Signal Transduction Pathways. *Molecular and Cellular Biology*, 24(4), 1736–1746. <https://doi.org/10.1128/MCB.24.4.1736>
- Jansen, I. E., Savage, J. E., Watanabe, K., Bryois, J., Williams, D. M., Steinberg, S., ... Aarsland, D. (2019). Genome-wide meta-analysis identifies new loci and functional pathways influencing Alzheimer’s disease risk. *Nature Genetics*, 51, 404–412. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0311-9>
- Jansen, P. R., Watanabe, K., Stringer, S., Skene, N., Bryois, J., Hammerschlag, A. R., ... Posthuma, D. (2019). Genome-wide analysis of insomnia in 1,331,010 individuals identifies new risk loci and functional pathways. *Nature Genetics*, 51, 394–403. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0333-3>
- Jones, S. E., Lane, J. M., Wood, A. R., Hees, V. T. Van, Tyrrell, J., Beaumont, R. N., ... Weedon, M. N. (2019). Genome-wide association analyses of chronotype in 697,828 individuals provides insights into circadian rhythms. *Nature Communications*, 10(343). <https://doi.org/10.1038/s41467-018-08259-7>
- Julian, L., & Olson, M. F. (2014). Rho-associated coiled-coil containing kinases (ROCK) Structure, regulation, and functions. *Small GTPases*, 5(2). <https://doi.org/10.4161/sgtp.29846>
- Kazeminasab, S., Ihsan, I., Zohreh, T., Bazazzadegan, N., Hosseini, M., Rahimi, M., ... Kahrizi, K. (2018). CNKSR1 gene defect can cause syndromic autosomal recessive intellectual disability. *American Journal of Medical Genetics*, 177(8), 691–699. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32648>
- Kazeminasab, S., Najmabadi, H., & Kahrizi, K. (2018). Intellectual Disability and Ataxia: Genetic Collisions. *Archives of Iranian Medicine*, 21(January), 29–40. Retrieved from <https://www.proquest.com/docview/2086260650?accountid=14532>
- Keen, J. C., & Moore, H. M. (2015). The Genotype-Tissue Expression (GTEx) Project : Linking Clinical Data with Molecular Analysis to Advance Personalized Medicine. *Journal of Personalized Medicine*, 5, 22–29. <https://doi.org/10.3390/jpm5010022>
- Khan, M. A., Rafiq, M. A., Noor, A., Hussain, S., Flores, J. V, Rupp, V., ... Vincent, J. B. (2012). Mutation in NSUN2 , which Encodes an RNA Methyltransferase , Causes Autosomal- Recessive Intellectual Disability. *The American Journal of Human Genetics*, 90(5), 856–863. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2012.03.023>
- Kheradpour, P., & Kellis, M. (2014). Systematic discovery and characterization of regulatory motifs in ENCODE TF binding experiments. *Nucleic Acids Research*, 42(5), 2976–2987. <https://doi.org/10.1093/nar/gkt1249>
- Kichaev, G., Bhatia, G., Loh, P., Gazal, S., Burch, K., Freund, M. K., ... Price, A. L. (2019). Leveraging Polygenic Functional Enrichment to Improve GWAS Power. *The American Journal of Human Genetics*, 104, 65–75. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2018.11.008>
- Kirschen, M. P., Chen, S. H. A., Schraedley-desmond, P., & Desmond, J. E. (2005). Load- and practice-dependent increases in cerebro-cerebellar activation in verbal working memory: an fMRI study. *NeuroImage*, 24(2), 462–472. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.08.036>
- Klockgether, T. (2018). Ataxien des Erwachsenenalters, S1-Leitlinie, 2018.

- Konarski, J. Z., McIntyre, R. S., Grupp, L. A., & Kennedy, S. H. (2005). Is the cerebellum relevant in the circuitry of neuropsychiatric disorders? *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, *30*(3), 178–186.
- Kranzler, H. R., Zhou, H., Kember, R. L., Smith, R. V., Justice, A. C., Damrauer, S., ... Gelernter, J. (2019). Genome-wide association study of alcohol consumption and use disorder in 274,424 individuals from multiple populations. *Nature Communications*, *10*(1499). <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09480-8>
- Kruglyak, L., & Nickerson, D. A. (2001). Variation is the spice of life. *Nature Genetics*, *27*(March), 234–236. <https://doi.org/https://doi.org/10.1038/85776>
- Laidi, C., D'Albis, M.-A., Wessa, M., Linke, J., Phillips, M., Delavest, M., ... Houenou, J. (2015). Cerebellar volume in schizophrenia and bipolar I disorder with and without psychotic features. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *131*, 223–233. <https://doi.org/10.1111/acps.12363>
- Lam, M., Hill, W. D., Trampush, J. W., Yu, J., Knowles, E., Davies, G., ... Need, A. C. (2019). Pleiotropic Meta-Analysis of Cognition, Education, and Schizophrenia Differentiates Roles of Early Neurodevelopmental and Adult Synaptic Pathways. *The American Journal of Human Genetics*, *105*, 334–350. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2019.06.012>
- Lane, R. D., Reiman, E. M., Bradley, M. M., Lang, P. J., Ahern, G. L., Davidson, R. J., & Schwartz, G. E. (1997). Neuroanatomical correlates of pleasant and unpleasant emotion. *Neuropsychologia*, *35*(11), 1437–1444. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0028-3932\(97\)00070-5](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0028-3932(97)00070-5)
- Larsell, O., & Jansen, J. (1972). The comparative anatomy and histology of the cerebellum: the human cerebellum, cerebellar connections, and cerebellar cortex. *University of Minnesota Press*, 3.
- Lasky-su, J., Neale, B. M., Franke, B., Anney, R. J. L., Zhou, K., Maller, J. B., ... Faraone, S. V. (2008). Genome-Wide Association Scan of Quantitative Traits for Attention Deficit Hyperactivity Disorder Identifies Novel Associations and Confirms Candidate Gene Associations. *American Journal of Medical Genetics*, *147B*, 1345–1354. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30867>
- Lax, N. Z., Hepplewhite, P. D., Reeve, A. K., Nesbitt, V., McFarland, R., Jaros, E., ... Turnbull, D. M. (2012). Cerebellar Ataxia in Patients with Mitochondrial DNA Disease: A Molecular Clinicopathological Study. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, *71*(2), 148–161. <https://doi.org/10.1097/NEN.0b013e318244477d.Cerebellar>
- Lazar, M. (2010). Mapping brain anatomical connectivity using white matter tractography. *NMR in Biomedicine*, *23*(7), 821–835. <https://doi.org/10.1002/nbm.1579>
- Lazar, M., Weinstein, D. M., Tsuruda, J. S., Hasan, K. M., Arfanakis, K., Meyerand, M. E., ... Alexander, A. L. (2003). White Matter Tractography Using Diffusion Tensor Deflection. *Human Brain Mapping*, *32*(4), 306–321. <https://doi.org/10.1002/hbm.10102>
- Lee, G. P., Meador, K. J., Loring, D. W., Allison, J. D., Brown, W. S., Paul, L. K., ... Lavin, T. B. (2004). Neural Substrates of Emotion as Revealed by Functional Magnetic Resonance Imaging. *Cognitive Behavioral Neurology*, *17*(1), 9–17. <https://doi.org/10.1097/00146965-200403000-00002>
- Lee, J. J., Wedow, R., Okbay, A., Kong, E., Maghziyan, O., Zacher, M., ... Cesarini, D.

- (2018). Gene discovery and polygenic prediction from a genome-wide association study of educational attainment in 1.1 million individuals. *Nature Genetics*, 50(August), 1112–1121. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0147-3>
- Lee, T. M. C., Liu, H., Hung, K. N., Pu, J., Ng, Y., Mak, A. K. Y., ... Chan, C. C. H. (2005). The cerebellum's involvement in the judgment of spatial orientation: A functional magnetic resonance imaging study. *Neuropsychologia*, 43(13), 1870–1877. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2005.03.025>
- Leeson, H. C., Lavin, M. F., Shiloh, Y., Aguado, J., Cecilia, G., & Wolvetang, E. J. (2022). The hallmarks of aging in Ataxia-Telangiectasia. *Ageing Research Reviews*, 79(101653). <https://doi.org/10.1016/j.arr.2022.101653>
- Leiner, H. C., Leiner, A. L., & Dow, R. S. (1986). Does the Cerebellum Contribute to Mental Skills? *Behavioral Neuroscience*, 100(4), 443–454. <https://doi.org/https://doi.org/10.1037/0735-7044.100.4.443>
- Li, M., Santpere, G., Kawasawa, Y. I., Evgrafov, O. V, Gulden, F. O., Pochareddy, S., ... Sestan, N. (2019). Integrative functional genomic analysis of human brain development and neuropsychiatric risks. *Science*, 362(6420), 1–31. <https://doi.org/10.1126/science.aat7615>. Integrative
- Li, Q., Wineinger, N. E., Fu, D., Libiger, O., Alphas, L., Savitz, A., ... Schork, N. J. (2017). Genome-wide association study of paliperidone efficacy. *Pharmacogenetics and Genomics*, 27(1), 7–18. <https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000250>
- Liao, W., Wang, Z., Zhang, X., Shu, H., Wang, Z., & Liu, D. (2017). Cerebral blood flow changes in remitted early- and late-onset depression patients. *Oncotarget*, 8(44), 76214–76222.
- Linnér, R. K., Biroli, P., Kong, E., Meddens, S. F. W., Wedow, R., Fontana, M. A., ... Beauchamp, J. P. (2019). Genome-wide association analyses of risk tolerance and risky behaviors in over 1 million individuals identify hundreds of loci and shared genetic influences. *Nature Genetics*, 51, 245–257. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0309-3>
- Liu, Mengzhen, Jiang, Y., Wedow, R., Li, Y., Brazel, D. M., Chen, Fa., ... Vrieze, S. (2019). Association studies of up to 1.2 million individuals yield new insights into the genetic etiology of tobacco and alcohol use. *Nature Genetics*, 51, 237–244. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0307-5>
- Liu, Min, He, E., Fu, X., Gong, S., Han, Y., & Deng, F. (2022). Cerebral blood flow self-regulation in depression. *Journal of Affective Disorders*, 302, 324–331. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.01.057>
- Liu, Q., Liu, C., Chen, Y., & Zhang, Y. (2022). Cognitive Dysfunction following Cerebellar Stroke: Insights Gained from Neuropsychological and Neuroimaging Research. *Neural Plasticity*, 2022(3148739). <https://doi.org/10.1155/2022/3148739>
- Llinás, R., & Welsh, J. P. (1993). On the cerebellum and motor learning. *Current Opinion in Neurobiology*, 3(6), 958–965. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0959-4388\(93\)90168-X](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0959-4388(93)90168-X)
- Loeber, Russel T., Cintron, C. M. B., & Yurgelun-Todd, D. A. (2001). Morphometry of Individual Cerebellar Lobules in Schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, 158(6), 952–954. <https://doi.org/https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.6.952>
- Loeber, Russell T, Sherwood, A. R., Renshaw, P. F., Cohen, B. M., & Yurgelun-todd, D. A. (1999). Differences in cerebellar blood volume in schizophrenia and bipolar

- disorder. *Schizophrenia Research*, 37(1), 81–89. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(98\)00137-6](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0920-9964(98)00137-6)
- Lowry, C. A., Smith, D. G., Siebler, P. H., Schmidt, D., Stamper, C. E., Jr, J. E. H., ... Rook, G. A. W. (2016). The Microbiota, Immunoregulation, and Mental Health: Implications for Public Health. *Current Environmental Health Report*, 3(3), 270–286. <https://doi.org/10.1007/s40572-016-0100-5>.The
- Maas, R. P. P. W. M., Helmich, R. C. G., & van der Warrenburg, B. P. C. (2020). The Role of the Cerebellum in Degenerative Ataxias and Essential Tremor: Insights From Noninvasive Modulation of Cerebellar Activity. *Movement Disorders*, 35(2), 215–227. <https://doi.org/10.1002/mds.27919>
- Machiela, M. J., & Chanock, S. J. (2015). LDlink : a web-based application for exploring population-specific haplotype structure and linking correlated alleles of possible functional variants. *Bioinformatics*, 31(21), 3555–3557. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btv402>
- Maes, M., Meltzer, H. Y., Stevens, W., Calabrese, J., & Cosyns, P. (1994). Natural killer cell activity in major depression: relation to circulating natural killer cells, cellular indices of the immune response, and depressive phenomenology. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 18(4), 717–730. [https://doi.org/10.1016/0278-5846\(94\)90079-5](https://doi.org/10.1016/0278-5846(94)90079-5)
- Maiuri, T., Suart, C. E., Hung, C. L. K., Graham, K. J., Bazan, C. A. B., & Truant, R. (2019). DNA Damage Repair in Huntington’s Disease and Other Neurodegenerative Diseases. *Neurotherapeutics*, 16, 948–956. <https://doi.org/https://doi.org/10.1007/s13311-019-00768-7>
- Manni, E., & Petrosini, L. (2004). A century of cerebellar somatotopy: a debated representation Ermanno. *Nature Reviews Neuroscience*, 5(March), 241–249. <https://doi.org/https://doi.org/10.1038/nm1347>
- Manolio, T. A., Collins, F. S., Cox, N. J., Goldstein, D. B., Hindorff, L. A., Hunter, D. J., ... Visscher, P. M. (2009). Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature*, 461(October), 747–753. <https://doi.org/10.1038/nature08494>
- Marioni, R. E., Harris, S. E., Zhang, Q., Mcrae, A. F., Hagenaars, S. P., Hill, W. D., ... Visscher, P. M. (2018). GWAS on family history of Alzheimer’s disease. *Translational Psychiatry*, 8(99). <https://doi.org/10.1038/s41398-018-0150-6>
- Matano, S. (2001). Brief Communication : Proportions of the Ventral Half of the Cerebellar Dentate Nucleus in Humans. *American Journal of Physical Anthropology*, 114(2), 163–165. [https://doi.org/https://doi.org/10.1002/1096-8644\(200102\)114:2<163::AID-AJPA1016>3.0.CO;2-F](https://doi.org/https://doi.org/10.1002/1096-8644(200102)114:2<163::AID-AJPA1016>3.0.CO;2-F)
- Meer, D. Van Der, Frei, O., Kaufmann, T., Shadrin, A. A., Devor, A., Smeland, O. B., ... Dale, A. M. (2020). Understanding the genetic determinants of the brain with MOSTest. *Nature Communications*, 11(3512). <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17368-1>
- Mense, S. (2014). Kleinhirn (Cerebellum). In G. Aumüller, G. Aust, J. Engele, J. Kirsch, A. Mayerhofer, S. Mense, ... H.-G. Zilch (Eds.), *Duale Reihe Anatomie*, 3. aktualisierte Auflage (3., aktual). Georg Thieme Verlag. <https://doi.org/10.1055/b-002-99154>
- Miller, A. H., & Raison, C. L. (2016). The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nature Reviews Immunology*, 16(1), 22–34. <https://doi.org/10.1038/nri.2015.5>.The

- Moberget, T., Doan, N. T., Alnæs, D., Kaufmann, T., Lagerberg, T. V., Diedrichsen, J., ... Westlye, L. (2017). Cerebellar volume and cerebellocerebral structural covariance in schizophrenia: a multisite mega-analysis of 983 patients and 1349 healthy controls. *Molecular Psychiatry*, 23(6), 1512–1520. <https://doi.org/10.1038/mp.2017.106>
- Mohammadi, P., Castel, S. E., Brown, A. A., & Lappalainen, T. (2017). Quantifying the regulatory effect size of cis -acting genetic variation using allelic fold change. *Genome Research*, 27(11), 1872–1884. <https://doi.org/10.1101/gr.216747.116>
- Mulherkar, S., Uddin, M. D., Couvillon, A. D., Sillitoe, R. V., & Tolia, K. F. (2015). The Small GTPases RhoA and Rac1 Regulate Cerebellar Development by Controlling Cell Morphogenesis, Migration and Foliation. *Developmental Biology*, 394(1), 39–53. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2014.08.004>.The
- Nagel, M., Watanabe, K., Stringer, S., Posthuma, D., & Sluis, S. van der. (2018). Item-level analyses reveal genetic heterogeneity in neuroticism. *Nature Communications*, 9(905). <https://doi.org/10.1038/s41467-018-03242-8>
- Nahorski, M. S., Seabra, L., Straatman-iwanowska, A., Wingenfeld, A., Reiman, A., Lu, X., ... Maher, E. R. (2012). Folliculin interacts with p0071 ( plakophilin-4 ) and deficiency is associated with disordered RhoA signalling , epithelial polarization and cytokinesis. *Human Molecular Genetics*, 21(24), 5268–5279. <https://doi.org/10.1093/hmg/dds378>
- Need, A. C., Attix, D. K., Mcevoy, J. M., Cirulli, E. T., Linney, K. L., Hunt, P., ... Goldstein, D. B. (2009). A genome-wide study of common SNPs and CNVs in cognitive performance in the CANTAB. *Human Molecular Genetics*, 18(23), 4650–4661. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddp413>
- Niarchou, M., Byrne, E. M., Trzaskowski, M., Sidorenko, J., Kemper, K. E., Mcgrath, J. J., ... Wray, N. R. (2020). Genome-wide association study of dietary intake in the UK biobank study and its associations with schizophrenia and other traits. *Translational Psychiatry*, 10(51). <https://doi.org/10.1038/s41398-020-0688-y>
- Nopoulos, P. C., Ceilley, J. W., Gailis, E. A., & Andreasen, N. C. (1999). An MRI Study of Cerebellar Vermis Morphology in Patients with Schizophrenia: Evidence in Support of the Cognitive Dysmetria Concept. *Biological Psychiatry*, 46(5), 703–711. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(99\)00093-1](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0006-3223(99)00093-1)
- Nuño, L., Juana, G., Carmona, V. R., & Pino, O. (2021). A Systematic Review of Executive Function and Information Processing Speed in Major Depression Disorder. *Brain Sciences*, 11(147). <https://doi.org//doi.org/10.3390/brainsci11020147>
- Okbay, A., Beauchamp, J. B., Fontana, M. A., Lee, J. J., & Pers, T. H. (2015). Genetic variants associated with education are linked to brain function and disorders. *Manuscript Submitted for Publication*, 1–34.
- Okerlund, N. D., & Cheyette, B. N. R. (2011). Synaptic Wnt signaling — a contributor to major psychiatric disorders? *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 3, 162–174. <https://doi.org/10.1007/s11689-011-9083-6>
- Pan, M., & Kuo, S. (2022). Journal of the Neurological Sciences Essential tremor: Clinical perspectives and pathophysiology. *Journal of the Neurological Sciences*, 435, 120198. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2022.120198>
- Papakrivopoulou, E., Dean, C. H., Copp, A. J., & Long, D. A. (2013). Planar cell polarity and the kidney. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 29, 1320–1326.

<https://doi.org/10.1093/ndt/gft484>

- Paradiso, S., Johnson, D. L., Andreasen, N. C., O'Leary, D. S., Watkins, G. L., Boles Ponto, L. L., & Hichwa, R. D. (1999). Cerebral Blood Flow Changes to Pleasant, Unpleasant, and Neutral Visual Stimuli in a PET Study of Normal Subjects. *The American Journal of Psychiatry*, *156*(10), 1618–1629. <https://doi.org/https://doi.org/10.1176/ajp.156.10.1618>
- Pardiñas, A. F., Holmans, P., Pocklington, A. J., Escott-price, V., Ripke, S., Carrera, N., ... Walters, J. T. R. (2018). Common schizophrenia alleles are enriched in mutation-intolerant genes and in regions under strong background selection. *Nature Genetics*, *50*, 381–389. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0059-2>
- Passingham R, E. (1975). Changes in the Size and Organisation of the Brain in Man and his Ancestors. *Brain, Behaviour and Evolution*, *11*, 73–90. <https://doi.org/10.1159/000123626>
- Petersen, S E, Fox, P. T., Posner, M. I., Minton, M., & Raichle, M. E. (1988). Positron emission tomographic studies of the cortical anatomy of single-word processing. *Nature*, *331*, 585–589. <https://doi.org/https://doi.org/10.1038/331585a0>
- Petersen, Steven E., Fox, P. T., Posner, M. I., Mintun, M., & Marcus, E. R. (1986). Positron Emission Tomographic Studies of the Processing of Single Words. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *1*(2), 153–170.
- Petersen, Steven E., Peter, T., Posner, M. I., Mintun, M., & Marcus, E. (1986). Positron Emission Tomographic Studies of the Processing of Single Words. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *1*(2), 153–170. <https://doi.org/https://doi.org/10.1162/jocn.1989.1.2.153>
- Petretto, E., Bottolo, L., Langley, S. R., Heinig, M., Mcdermott-roe, C., Aitman, T. J., ... Richardsson, S. (2010). New Insights into the Genetic Control of Gene Expression using a Bayesian Multi-tissue Approach. *PLoS Computational Biology*, *6*(4). <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1000737>
- Phillips, J. R., Hewedi, D. H., Eissa, A. M., & Moustafa, A. A. (2015). The cerebellum and psychiatric disorders. *Frontiers in Public Health*, *3*(66), 281–289. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2015.00066>
- Polygenic Risk Score Task Force of the International Common Disease Alliance. (2021). Responsible use of polygenic risk scores in the clinic: potential benefits, risks and gaps. *Nature Medicine*, *27*(November), 1876–1884. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01549-6>
- Raichle, M. E., Fiez, J. A., Tom, O., Macleod, A.-M. K., Pardo, J. V, Fox, P. T., & Petersen, S. E. (1994). Practice-related Changes in Human Brain Functional Anatomy during Nonmotor Learning. *Cerebral Cortex*, *4*(1), 8–26. <https://doi.org/https://doi.org/10.1093/cercor/4.1.8>
- Ramasamy, A., Trabzuni, D., Guelfi, S., Varghese, V., Smith, C., Walker, R., ... Consortium, N. A. B. E. (2014). Genetic variability in the regulation of gene expression in ten regions of the human brain. *Nature Neuroscience*, *17*(10), 1418–1427. <https://doi.org/10.1038/nn.3801>
- Rayner, C., Coleman, J. R. I., Purves, K. L., Hodsoll, J., Goldsmith, K., Alpers, G. W., ... Eley, T. C. (2019). A genome-wide association meta-analysis of prognostic outcomes following cognitive behavioural therapy in individuals with anxiety and depressive disorders. *Translational Psychiatry*, *9*(150). <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0481-y>

- Reich, D. E., Schaffner, S. F., Daly, M. J., Mcvean, G., Mullikin, J. C., Higgins, J. M., ... Altshuler, D. (2002). Human genome sequence variation and the influence of gene history, mutation and recombination. *Nature Genetics*, 32(september), 135–142. <https://doi.org/10.1038/ng947>
- Rezin, G. T., Amboni, Æ. G., Zungo, A. I., Quevedo, J., & Streck, E. L. (2009). Mitochondrial Dysfunction and Psychiatric Disorders. *Neurochemical Research*, 34(1021), 1021–1029. <https://doi.org/10.1007/s11064-008-9865-8>
- Ripke, S., Dushlaine, C. O., Chambert, K., Moran, J. L., Kähler, A. K., Akterin, S., ... Sullivan, P. F. (2013). Genome-wide association analysis identifies 13 new risk loci for schizophrenia. *Nature Genetics*, 45(10), 1150–1159. <https://doi.org/10.1038/ng.2742>
- Ripke, S., Neale, B. M., Corvin, A., Walters, J. T. R., Farh, K.-H., Holmans, P. A., ... Bacanu, S. A. (2014). Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*, 511, 421–427. <https://doi.org/10.1038/nature13595>
- Rolls, E. T., Huang, C., Lin, C., Feng, J., & Joliot, M. (2020). Automated anatomical labelling atlas 3. *NeuroImage*, 206(116189), 1–5. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.116189>
- Russell, A. E., Ford, T., Gunnell, D., Heron, J., Joinson, C., Moran, P., ... Mars, B. (2020). Brain , Behavior , and Immunity Investigating evidence for a causal association between in fl ammation and self-harm : A multivariable Mendelian Randomisation study. *Brain Behavior and Immunity*, 89, 43–50. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.05.065>
- Saito, D. N., Okada, T., Morita, Y., Yonekura, Y., & Sadato, N. (2003). Tactile – visual cross-modal shape matching: a functional MRI study. *Cognitive Brain Research*, 17(1), 14–25. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0926-6410\(03\)00076-4](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0926-6410(03)00076-4)
- Satizabal, C. L., Adams, H. H. H., Hibar, D. P., White, C. C., Knol, M. J., Stein, J. L., ... Ikram, M. A. (2019). Genetic architecture of subcortical brain structures in 38,851 individuals. *Nature Genetics*, 51, 1624–1636. <https://doi.org/10.1038/s41588-019-0511-y>
- Schall, U., Johnston, P., Lagopoulos, J., Ju, M., Jentzen, W., Thienel, R., ... Ward, P. B. (2003). Functional brain maps of Tower of London performance : a positron emission tomography and functional magnetic resonance imaging study. *NeuroImage*, 20(2), 1154–1161. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1053-8119\(03\)00338-0](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1053-8119(03)00338-0)
- Schmahmann, J. D. (2000). The role of the cerebellum in a affect and psychosis. *Journal of Neurolinguistics*, 13(2–3), 189–214. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0911-6044\(00\)00011-7](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0911-6044(00)00011-7)
- Schmahmann, J. D. (2004). Disorders of the Cerebellum: Ataxia, Dysmetria of Thought, and the Cerebellar Cognitive Affective Syndrome. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Nerosciences*, 16(3), 367–378. <https://doi.org/10.1176/jnp.16.3.367>
- Schmahmann, J. D., Doyon, J., Evans, A., & Petrides, M. (2000). *MRI atlas of the human cerebellum*.
- Schmahmann, J. D., & Sherman, J. C. (1998). The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain*, 121(4), 561–579. <https://doi.org/https://doi.org/10.1093/brain/121.4.561>
- Schmidt, S. I., Blaabjerg, M., Freude, K., & Meyer, M. (2022). RhoA Signaling in Neurodegenerative Diseases. *Cells*, 11(1520), 1–32.

<https://doi.org/https://doi.org/10.3390/cells11091520>

- Schork, A. J., Thompson, W. K., Pham, P., Torkamani, A., Roddey, J. C., Sullivan, P. F., ... Dale, A. M. (2013). All SNPs Are Not Created Equal : Genome-Wide Association Studies Reveal a Consistent Pattern of Enrichment among Functionally Annotated SNPs. *PLOS Genetics*, 9(4), e1003449. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1003449>
- Seidel, A., Arolt, V., Hunstiger, M., Rink, L., Behnisch, A., & Kirchner, H. (1996). Increased CD56 + Natural Killer Cells and Related Cytokines in Major Depression. *Clinical Immunology and Immunopathology*, 78(1), 83–85. <https://doi.org/10.1006/clin.1996.0012>
- Sherva, R., Gross, A., Mukherjee, S., Koesterer, R., Amouyel, P., Bellenguez, C., ... Green, R. C. (2020). Genome-wide association study of rate of cognitive decline in Alzheimer' s disease patients identifies novel genes and pathways. *Alzheimer's & Dementia*, 16, 1134–1145. <https://doi.org/10.1002/alz.12106>
- Shi, F., Ljunggren, H., Cava, A. La, & Kaer, L. Van. (2011). Organ-specific features of natural killer cells. *Nature Reviews Immunology*, 11(10), 658–671. <https://doi.org/10.1038/nri3065>
- Snider, R. s., & Stowell, A. (1944). RECEIVING AREAS OF THE TACTILE, AUDITORY, AND VISUAL SYSTEMS IN THE CEREBELLUM. *Journal of Neurophysiology*, 7(6), 331–357. <https://doi.org/https://doi.org/10.1152/jn.1944.7.6.331>
- Sørensen, N. V., Frandsen, B. H., Orlovskaa-waast, S., Buus, T. B., Odum, N., Christensen, R. H., & Benros, M. E. (2022). Immune cell composition in unipolar depression : a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Molecular Psychiatry*, 28(391), 391–401. <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01905-z>
- Spada, J., Scholz, M., Kirsten, H., Hensch, T., Horn, K., Jawinski, P., ... Wirkner, K. (2016). GWAS and sleep phenotypes Genome-wide association analysis of actigraphic sleep phenotypes in the LIFE Adult Study. *Journal of Sleep Research*, 25, 690–701. <https://doi.org/10.1111/jsr.12421>
- Steinle, A., Li, P., Morris, D. L., Groh, V., Lanier, L. L., Strong, R. K., & Spies, T. (2001). Interactions of human NKG2D with its ligands MICA , MICB , and homologs of the mouse RAE-1 protein family. *Immunogenetics*, 53(4), 279–287. <https://doi.org/10.1007/s002510100325>
- Stephan, H., & Andy, J. (1969). Quantitativ comparative Neuroanatomy of Primates: An attempt at a phylogenetic Interpretation. *Annals of the New York Academy Of Sciences*, 167(1), 370–387. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1969.tb20457.x>
- Stezin, A., Bhardwaj, S., Hegde, S., Jain, S., Bharath, R. D., Saini, J., & Pal, P. K. (2021). Cognitive impairment and its neuroimaging correlates in spinocerebellar ataxia 2. *Parkinsonsm & Related Disorders*, 85, 78–83. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2021.02.028>.Cognitive
- Stoodley, C. J., & Schmahmann, J. D. (2009). NeuroImage Functional topography in the human cerebellum : A meta-analysis of neuroimaging studies. *NeuroImage*, 44(2), 489–501. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.08.039>
- Stoodley, C. J., & Schmahmann, J. D. (2018). *Functional topography of the human cerebellum. The Cerebellum: From Embryology to Diagnostic Investigations* (1st ed., Vol. 154). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63956-1.00004-7>
- Stranger, B. E., Nica, A. C., Forrest, M. S., Dimas, A., Bird, C. P., Beazley, C., ...

- Dermitzakis, E. T. (2007). Population genomics of human gene expression. *Nature Genetics*, 39(10), 1217–1224. <https://doi.org/10.1038/ng2142>. Population
- Subramanian, A., Tamayo, P., Mootha, V. K., Mukherjee, S., Ebert, B. L., Gillette, M. A., ... Mesirov, J. P. (2005). Gene set enrichment analysis: A knowledge-based approach for interpreting genome-wide. *PNAS*, 102(43), 15545–15550. <https://doi.org/https://doi.org/10.1073/pnas.0506580102>
- Sullivan, P. (2012). Don't give up on GWAS. *Molecular Psychiatry*, 17(January), 2. <https://doi.org/10.1038/mp.2011.94>
- Sun, J., Du, Z., Ma, Y., Guo, C., Gao, S., Luo, Y., ... Fang, J. (2022). Characterization of Resting-State Striatal Differences in First-Episode Depression and Recurrent Depression. *Brain Sciences*, 12(1603). <https://doi.org/https://doi.org/10.3390/brainsci12121603>
- Syvänen, A.-C. (2005). Toward genome-wide SNP genotyping. *Nature Genetics*, 37(June), 5–10. <https://doi.org/https://doi.org/10.1038/ng1558>
- Tellmann, S., Bludau, S., Eickhoff, S. B., Mohlberg, H., Minnerop, M., & Amunts, K. (2015). Cytoarchitectonic mapping of the human brain cerebellar nuclei in stereotaxic space and delineation of their co-activation patterns. *Frontiers in Neuroanatomy*, 9(54), 1–14. <https://doi.org/10.3389/fnana.2015.00054>
- Terhune, K. P., Liu, G. T., Modestino, E. J., Miki, A., Sheth, K. N., Liu, C. J., ... Haselgrove, J. C. (2005). Recognition of Objects in Non-Canonical Views: A Functional MRI Study. *Journal of Neuroophthalmology*, 25(4), 273–279. <https://doi.org/10.1097/01.wno.0000189826.62010.48>
- The 1000 Genomes Project Consortium. (2010). A map of human genome variation from population scale sequencing. *Nature*, 467(7319), 1061–1073. <https://doi.org/10.1038/nature09534>.A
- The Autism Spectrum Disorders Working Group of The Psychiatric Genomics Consortium. (2017). Meta-analysis of GWAS of over 16,000 individuals with autism spectrum disorder highlights a novel locus at 10q24.32 and a significant overlap with schizophrenia. *Molecular Autism*, 8(21), 1–17. <https://doi.org/10.1186/s13229-017-0137-9>
- The Gene Ontology Consortium, Ashburner, M., Ball, C. A., Blake, J. A., Botstein, D., Butler, H., ... Sherlock, G. (2011). Gene Ontology: tool for the unification of biology. *Nature Genetics*, 25(1), 25–29. <https://doi.org/10.1038/75556>.Gene
- Thomas, K. R., & Capecchi, M. R. (1990). Targeted disruption of the murine int-1 proto-oncogene resulting in severe abnormalities in midbrain and cerebellar development. *Nature*, 346(6287), 847–850.
- Thompson, P. M., Stein, J. L., Medland, S. E., Hibar, D. P., Vasquez, A. A., Renteria, M. E., ... Saguenay Youth Study (SYS) Group. (2014). The ENIGMA Consortium: large-scale collaborative analyses of neuroimaging and genetic data. *Brain Imaging and Behavior*, 8, 153–182. <https://doi.org/10.1007/s11682-013-9269-5>
- Tiemeier, H., Lenroot, R. K., Greenstein, D. K., Tran, L., Pierson, R., & Giedd, J. N. (2010). NeuroImage Cerebellum development during childhood and adolescence : A longitudinal morphometric MRI study. *NeuroImage*, 49(1), 63–70. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.08.016>
- Timmann, D. (2012). Kognitive Funktionen des Kleinhirns. *Fortschritte Neurologie Psychiatrie*, 80(1), 44–52. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1282022>

- Toraman, B., Göker, Z., Okan, H., Bekir, S., Tuba, E., Gökhan, Y., ... Kalay, E. (2021). Finding underlying genetic mechanisms of two patients with autism spectrum disorder carrying familial apparently balanced chromosomal translocations. *The Journal of Gene Medicine*, 23(3322), 1–12. <https://doi.org/10.1002/jgm.3322>
- Trabzuni, D., Ryten, M., Walker, R., Smith, C., Imran, S., Ramasamy, A., ... Hardy, J. (2011). Quality control parameters on a large dataset of regionally dissected human control brains for whole genome expression studies. *Journal of Neurochemistry*, 119(2), 275–282. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2011.07432.x>
- Visscher, P. M., Wray, N. R., Zhang, Q., Sklar, P., McCarthy, M. I., Brown, M. A., & Yang, J. (2017). 10 Years of GWAS Discovery : Biology, Function, and Translation. *The American Journal of Human Genetics*, 101(1), 5–22. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2017.06.005>
- Volz, H.-P., Gaser, C., & Sauer, H. (2000). Supporting evidence for the model of cognitive dysmetria in schizophrenia — a structural magnetic resonance imaging study using deformation-based morphometry. *Schizophrenia Research*, 46(1), 45–56. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(99\)00236-4](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0920-9964(99)00236-4)
- Wang, H., Yang, J., Schneider, J. A., Jager, P. L. De, Bennett, D. A., & Zhang, H.-Y. (2020). Genome-wide interaction analysis of pathological hallmarks in Alzheimer ' s disease. *Neurobiology of Aging*, 93, 61–68.
- Wassink, T. H., Andreasen, N. C., Nopoulos, P., & Flaum, M. (1999). Cerebellar Morphology as a Predictor of Symptom and Psychosocial Outcome in Schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 45(1), 41–48. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(98\)00175-9](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0006-3223(98)00175-9)
- Watson, P. J. (1978). Nonmotor Functions of the Cerebellum. *Psychological Bulletin*, 85(5), 944–967.
- Wray, N. R., Goddard, M. E., & Visscher, P. M. (2007). Prediction of individual genetic risk to disease from genome-wide association studies. *Genome Research*, 17(September), 1520–1528. <https://doi.org/10.1101/gr.6665407.1520>
- Wu, Y., Cao, H., Baranova, A., Huang, H., Li, S., Cai, L., ... Wang, Q. (2020). Multi-trait analysis for genome-wide association study of five psychiatric disorders. *Translational Psychiatry*, 10(209). <https://doi.org/10.1038/s41398-020-00902-6>
- Xiang, H., Lin, C., Ma, X., Zhang, Z., Bower, J. M., Weng, X., & Gao, J. (2003). Involvement of the Cerebellum in Semantic Discrimination : An fMRI Study. *Human Brain Mapping*, 18(3), 208–214. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/hbm.10095>
- Zacks, J. M., Ollinger, J. M., Sheridan, M. A., & Tversky, B. (2002). A Parametric Study of Mental Spatial Transformations of Bodies. *NeuroImage*, 16, 857–872. <https://doi.org/10.1006/nimg.2002.1129>
- Zanin, J. P., & Friedman, W. J. (2022). p75NTR prevents the onset of cerebellar granule cell migration via RhoA activation. *ELife*, 11(e79934). <https://doi.org/10.7554/eLife.79934>
- Zhang, N., Yao, L., Wang, P., & Liu, Z. (2021). Immunoregulation and antidepressant effect of ketamine. *Translational Neuroscience*, 12(1), 218–236. <https://doi.org/10.1515/tnsci-2020-0167>
- Zhang, Y., Yang, Y., Wang, Z., Bian, R., Jiang, W., Yin, Y., ... Yuan, Y. (2018). Altered Regional Cerebral Blood Flow of Right Cerebellum Posterior Lobe in Asthmatic Patients With or Without Depressive Symptoms. *Frontiers in Psychiatry*, 9(May), 1–7. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00225>

- Zhao, B., Zhang, J., Ibrahim, J. G., Luo, T., Santelli, R. C., Li, Y., ... Zhu, H. (2019). Large-scale GWAS reveals genetic architecture of brain white matter microstructure and genetic overlap with cognitive and mental health traits ( n = 17,706). *Molecular Psychiatry*, 26, 3943–3955. <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0569-z>
- Zhong, H., Beaulaurier, J., Lum, P. Y., Molony, C., Yang, X., Macneil, D. J., ... Schadt, E. E. (2010). Liver and Adipose Expression Associated SNPs Are Enriched for Association to Type 2 Diabetes. *PLOS Genetics*, 6(5). <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1000932>
- Zhou, Y., Zhou, B., Pache, L., Chang, M., Benner, C., Chanda, S. K., ... Chanda, S. K. (2019). Metascape provides a biologist-oriented resource for the analysis of systems-level datasets. *Nature Communications*, 10(1), 1523. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09234-6>
- Zhu, Z., Zhu, X., Liu, C.-L., Shi, H., Shen, S., Yang, Y., ... Liang, L. (2019). Shared genetics of asthma and mental health disorders: a large-scale genome-wide cross-trait analysis. *European Respiratory Journal*, 54(6), 1901507. <https://doi.org/10.1183/13993003.01507-2019>

# Anhang

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Cerebellum im Blick von cranial.....	10
<b>Abbildung 2:</b> Funktionelle Topographie des Kleinhirns, modifiziert nach Timmann (2012), mit freundlicher Genehmigung von Macmillan Publishers Ltd.....	14
<b>Abbildung 3:</b> Die Gewebsspezifität eines eQTL-Effekts.....	23
<b>Abbildung 4:</b> Workflow des Projekts.....	28
<b>Abbildung 5:</b> Vergleichsregionen des Kleinhirns mit funktioneller Zuordnung.....	33
<b>Abbildung 6:</b> Überblick über Auswahl der eQTL-Zielgene.....	36
<b>Abbildung 7:</b> Exemplarischer Vergleich und Replikation zweier eQTL-Effekte, entnommen Braineac ( <a href="https://www.braineac.org/">https://www.braineac.org/</a> ) und GTEx.....	37
<b>Abbildung 8:</b> Zusammensetzung und Verteilung der wegen fehlender Relevanz für die Proteinkodierung ausgeschlossenen eQTL-Zielgene (N=73).....	38
<b>Abbildung 9:</b> Anzahl der eQTL-Zielgene der 56 signifikantesten eQTL-SNPs des Kleinhirns mit Effekt auf die Proteinkodierung (N=56).....	39
<b>Abbildung 10:</b> eQTL-Spezifität und Effektstärken in verschiedenen Geweben.....	40
<b>Abbildung 11:</b> Beispiel der Auswertung einer Multi-Tissue-Analyse für einen einzelnen eQTL (m-Wert-Kategorie 3, NES-Kategorie A), entnommen aus GTEx.....	41
<b>Abbildung 12:</b> Exemplarische Darstellung der Auswertung einer Multi-Tissue-Analyse für eQTLs verschiedener Kategorisierung nach m-Value und NES, entnommen aus GTEx.....	42
<b>Abbildung 13:</b> Der Effekt von rs2855812 auf MICB und Depression.....	50
<b>Abbildung 14:</b> Der Effekt von VANGL2, FLCN und CNKSR1 auf RHOA.....	53

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Volumes of Interest in JuGEx.....	33
<b>Tabelle 2:</b> Vergleich der Genexpression zwischen den Kleinhirnsregionen.....	44
<b>Tabelle 3:</b> Ergebnis der Genanreicherungsanalyse (vom 16.10.2020).....	45
<b>Tabelle 4:</b> Physiologischen Phänotypen der Genanreicherungsanalyse.....	47
<b>Tabelle 5:</b> Pathologischen Phänotypen der Genanreicherungsanalyse.....	47

## Anhangstabellen

<b>Anhang 1:</b> Initiale Genliste mit entsprechenden eQTL-SNPs aus GTEx, entnommen am 27.02.2020.....	79
<b>Anhang 2:</b> Vollständige Genliste mit Angabe der Kategorisierung nach m-Value und NES, Stand vom 19.06.2020.....	82
<b>Anhang 3:</b> JuGEx-Vergleich zwischen Lobus anterior und Lobus posterior vom 10.07.2020.....	84
<b>Anhang 4:</b> JuGEx-Vergleich zwischen Lobus anterior und Vermis vom 10.07.2020.....	87
<b>Anhang 5:</b> JuGEx-Vergleich zwischen Vermis und Lobus posterior vom 10.07.2020.....	90
<b>Anhang 6:</b> JuGEx-Vergleich zwischen den Kleinhirnhemisphären und dem Nucleus dentatus vom 21.07.2020.....	92
<b>Anhang 7:</b> JuGEx-Vergleich zwischen den Kleinhirnhemisphären und dem Vermis vom 21.07.2020.....	95
<b>Anhang 8:</b> JuGEx-Vergleich zwischen den Lobus posterior rechts und Lobus posterior links vom 15.10.2020.....	98
<b>Anhang 9:</b> Ergebnisse der GWAS-Auswertung vom 05.07.2021.....	100

**Anhang 1:** Initiale Genliste mit entsprechenden eQTL-SNPs aus GTEx, entnommen am 27.02.2020.

Rangliste GTEx	Gename (Multi-Gen-Effekt)	top eQTL	p-Wert GTEx	p-Wert braineac	Ref </> Alt Allel	aFC	NES GTEx
2	<i>DDX11</i>	rs7953706	5,48E-84	4,50E-12	T>A	-2,892311	0,87
3	<i>POLE</i> <small>P2RX2, ANKLE2</small>	rs7973007	8,81E-84	1,60E-27	T>C	-1,642497	1,5
4	<i>ZNF266</i> <small>ZNF559, ZNF177</small>	rs7258023	1,66E-70	1,20E-09	G<A	1,052989	1
7	<i>CCDC163</i>	rs945179	4,06E-69	1,80E-20	C>T	-2,861789	-1,3
9	<i>TMEM50B</i>	rs8134200	4,57E-67	4,30E-07	C>T	-0,72841	-1,1
13	<i>MGRN1</i> <small>NUDT16L1, ZNF500, NMRAL1</small>	rs841225	3,11E-66	5,70E-10	C<T	0,824501	1,1
14	<i>MRPL21</i> <small>MRGPRD, MRGPRF-AS1, IGHMBP2</small>	rs636049	4,17E-66	3,60E-12	A>C	-0,937998	-1,1
15	<i>CPSF1</i> <small>RFLP2</small>	rs2977834	6,46E-66	6,60E-11	C<T	1,016369	1,1
17	<i>FLYWCH1</i>	rs9928222	7,71E-64	2,20E-12	T<C	1,067674	1,1
18	<i>PILRB</i> <small>PILRA, STAG3L5P, PMS2P1</small>	rs111312383	2,39E-63	6,80E-10	C<T	0,86505	1,1
26	<i>NSUN2</i>	rs2303711	3,04E-59	1,10E-06	T>C	-0,583356	-1,1
30	<i>C2orf74</i> <small>AHSA2, KIAA1841</small>	rs3213944	1,49E-58	5,60E-09	C<G	0,792662	1,1
33	<i>PILRA</i> <small>PILRB, STAG3L5P, PMS2P1</small>	rs147248866	3,23E-56	1,40E-05	C<T	1,148964	1,3
44	<i>MTRF1L</i> <small>MYCT1</small>	rs9322407	1,73E-53	7,30E-06	C>A	-0,870945	-1,2
45	<i>DNAJC15</i>	rs17553284	1,76E-53	1,00E-10	C>T	-1,586753	-1,1
48	<i>C17orf97</i>	rs7503725	7,57E-53	9,00E-28	G<T	1,812726	1,3
50	<i>PLPP4</i> <small>LINC01561, WDR11-AS1, WDR11</small>	rs4751791	1,02E-52	1,90E-44	C<T	3,283102	1,3

Rangliste GTEEx	Gename (Multi-Gen-Effekt)	top eQTL	p-Wert GTEEx	p-Wert braineac	Ref </> Alt Allel	aFC	NES GTEEx
57	<b>ERAP2</b>	rs2927608	7,12E-51	1,30E-07	G<A	2,135641	1,2
58	<b>STEAP2</b> <i>DPY19L2P4</i>	rs194503	1,12E-50	4,00E-06	G<A	0,77625	0,99
59	<b>GSTM3</b> <i>GSTM5</i>	rs1332018	1,13E-50	1,20E-13	G<T	1,183722	1,1
61	<b>SMC2</b> <i>SMC2-AS1</i>	rs4743687	2,08E-50	2,70E-07	C>T	-0,633362	-0,89
63	<b>NMRAL1</b> <i>CDIP1, HMOX2, VASN</i>	rs4786500	4,18E-50	8,00E-05	C>T	-1,019648	-1,1
72	<b>ATP6AP1L</b> <i>RPS23, ATG10</i>	rs226202	7,82E-49	6,00E-13	C>T	-1,032902	-1,2
77	<b>MICB</b> <i>C4A, CYP21A2</i>	rs2534685	2,23E-48	7,10E-14	C<T	2,980551	1,3
80	<b>LY6G5C</b> <i>LY6G5B, DDAH2</i>	rs707920	2,81E-48	1,40E-12	T>C	-1,426995	-1,2
89	<b>GLIPR1L2</b> <i>KRR1</i>	rs12369556	2,15E-47	1,80E-11	G>A	-1,918898	-1
94	<b>TNS2</b>	rs11170385	4,11E-47	1,40E-07	T<G	0,664882	0,83
99	<b>NAPRT</b> <i>MROH6, ZNF623</i>	rs10094377	1,01E-46	6,90E-08	T<C	1,592118	1,2
100	<b>GNA15</b>	rs170159	1,13E-46	7,90E-32	G>C	-3,159543	-1,4
101	<b>GCDH</b> <i>RPS6P25, RTBDN, DNASE2</i>	rs8012	1,26E-41	1,30E-06	A<G	0,672755	0,93
104	<b>UPK1A</b> <i>COX6B1, ZBTB32, PROSER 3, KMT2B</i>	rs4806187	2,29E-42	1,40E-06	A<G	3.686.779	0,98
112	<b>CNKSR1</b> <i>CATSPER4, CEP85</i>	rs8768	1,02E-40	1,40E-06	A<C	0,990658	0,98
117	<b>NRG4</b> <i>FBXO22</i>	rs4886747	3,71E-29	3,90E-20	G<A	191.219	1,3
120	<b>EAF1</b> <i>COLQ, EAF1-AS1, METTL6, ANKRD28, CAPN7</i>	rs6762233	6,13E-40	1,30E-04	T<C	0,48441	0,86

Rangliste GTEx	Gename (Multi-Gen-Effekt)	top eQTL	p-Wert GTEx	p-Wert brainac	Ref </> Alt Allel	aFC	NES GTEx
122	<b>CERS5</b> <i>GPD1, COX14</i>	rs6580728	8,53E-30	2,10E-06	A>G	-0.634274	-1
123	<b>SGCA</b> <i>HILS1, PPP1R9B</i>	rs2412299	9,36E-30	1,70E-13	G>A	-1.647.261	-1
126	<b>LRRC61</b>	rs1962004	2,26E-40	1,20E-11	G<A	1.083.858	1,3
128	<b>METTL27</b> <i>CLDN4, ABHD11</i>	rs6974182	4,43E-39	1,40E-10	T>C	-16.741	-1,2
134	<b>ITPR2</b>	rs4322504	1,22E-38	1,20E-08	C<T	1.375.233	1,2
139	<b>CHST11</b>	rs1922261	2,10E-38	1,10E-14	G<A	1.514.894	1,3
140	<b>PDZD7</b>	rs11190803	3,37E-38	1,50E-10	C>A	-0.904731	-0,97
142	<b>ALDH8A1</b>	rs4440481	5,89E-27	1,70E-11	T>C	-1.289.017	-0,91
144	<b>EFHB</b>	rs11128927	6,21E-28	2,60E-10	G<C	2.636.804	1,1
149	<b>FOXRED1</b>	rs492154	2,16E-39	2,40E-04	C<T	0.4749	0,89
153	<b>LCA5L</b> <i>WRB, HMGNI</i>	rs2837002	6,59E-27	7,00E-05	T>G	-1.400.567	-1,2
154	<b>SNX19</b>	rs57336947	6,92E-37	8,10E-05	T<C	0.550002	1,1
158	<b>AMACR</b>	rs3195676	1,59E-25	6,40E-11	C<T	0.621559	0,82
162	<b>ATP5G2</b>	rs4759278	3,31E-36	3,60E-23	T<C	0.416996	0,84
167	<b>RPS23</b> <i>ATP6AP1L, ATG10</i>	rs111772743	5,68E-36	1,20E-16	C>T	-0.602583	-0,94
170	<b>LCN8</b> <i>LCN6, LCN10, FAM69B, LCN15</i>	rs2811732	8,25E-36	1,20E-11	C>T	-1.525.491	-1,2
172	<b>SMDT1</b> <i>CYP2D7, NDUFA6-AS1</i>	rs7291996	9,97E-36	3,00E-07	C>T	-0.416924	-0,89
173	<b>FTSJ3</b> <i>CSH2, TCAM1PP, DDX42, STRADA</i>	rs8066754	1,01E-24	2,70E-10	T<C	0.528646	0,85
174	<b>FLCN</b> <i>PLD6</i>	rs1708618	1,36E-35	1,80E-04	T<C	0.656653	0,81
183	<b>VANGL2</b>	rs3755898	3,49E-24	5,70E-05	T>C	-0.608667	-0,93

Rangliste GTEX	Genname (Multi-Gen-Effekt)	top eQTL	p-Wert GTEX	p-Wert braineac	Ref </> Alt Allel	aFC	NES GTEX
	<i>NHLH1</i>						
190	<i>TPM1</i>	rs1994533	8,52E-35	5,70E-14	C>T	-0.819777	-1,1
199	<i>NMRK1</i> <small><i>CARNMT1, C9orf40</i></small>	rs3752955	2,29E-23	2,90E-06	A>C	-0.640171	-1

**Beschreibung:** Initiale Genliste mit entsprechenden eQTL-SNPs aus GTEX, entnommen am 27.02.2020.

Abgebildet werden die jeweiligen Gen-eQTL-Paare nach Rangfolge ihrer Signifikanz aus GTEX. Unter den jeweiligen Genen werden in Klammern die Gene aufgelistet, auf die der entsprechende eQTL-SNP einen Multi-Gen-Effekt entwickelt und die daher in die endgültige Analyse mit übernommen wurden. Danach erfolgt die Angabe der p-Werte aus der Entdeckungskohorte von GTEX und der Replikationsgruppe von Braineac. In der dritten Spalte von rechts wird das Referenzallel des betreffenden eQTL-SNPs sowie das Alternativallel aufgeführt, mit einem Zeichen dazwischen, das anzeigt, bei welchem der Allele eine höhere Expression des betreffenden Gens vorliegt. Diese Allele sind in GTEX und Braineac jeweils identisch. Diese Information findet sich ebenso in den Effektstärkemaßen aFC (allelic fold change) und der normalisierten Effektstärke (NES, normalized effect size). Ausgeschlossen wurden bereits diejenigen Gene, die entweder für keine Proteine kodierten oder in Braineac nicht repliziert werden konnten.

*The Genotype-Tissue Expression (GTEX) Project was supported by the Common Fund of the Office of the Director of the National Institutes of Health, and by NCI, NHGRI, NHLBI, NIDA, NIMH, and NINDS. The data used for the analyses described in this manuscript were obtained from: the GTEX Portal on 02/27/2020.*

## Anhang 2: Vollständige Genliste mit Angabe der Kategorisierung nach m-Value und NES, Stand vom 19.06.2020.

Genname	Kategorie	
	m-value	NES
<i>ABHD11</i>	3	C
<i>AHSA2</i>	3	C
<i>ALDH8A1</i>	3	C
<i>AMACR</i>	3	C
<i>ANKLE2</i>	2	B
<i>ANKRD28</i>	3	C
<i>ATG10</i>	3	C
<i>ATG10</i>	3	C

Genname	Kategorie	
	m-value	NES
<i>FBXO22</i>	2	B
<i>FLCN</i>	3	C
<i>FLYWCH1</i>	3	C
<i>FOXRED1</i>	3	C
<i>FTSJ3</i>	3	C
<i>GCDH</i>	3	A
<i>GLIPR1L2</i>	3	C
<i>GNA15</i>	2	A

Genname	Kategorie	
	m-value	NES
<i>NMRAL1</i>	3	A
<i>NMRK1</i>	3	C
<i>NRG4</i>	3	A
<i>NSUN2</i>	3	C
<i>NUDT16L1</i>	3	A
<i>P2RX2</i>	3	C
<i>PDZD7</i>	3	A
<i>PILRA</i>	3	C

Genname	Kategorie	
	m-value	NES
<i>ATP5G2</i>	3	B
<i>ATP6AP1L</i>	3	C
<i>CARNMT1</i>	1	A
<i>COX14</i>	3	C
<i>C16orf5</i>	2	A
<i>C17orf97</i>	3	C
<i>C19orf55</i>	3	C
<i>C2orf74</i>	3	C
<i>C4A</i>	3	C
<i>CERS5</i>	3	A
<i>C9orf40</i>	3	C
<i>CERS5</i>	3	A
<i>CAPN7</i>	1	A
<i>CATSPER4</i>	3	A
<i>CCDC21</i>	3	C
<i>CHST11</i>	1	A
<i>CLDN4</i>	3	B
<i>CNKSR1</i>	3	C
<i>COLQ</i>	1	A
<i>COX6B1</i>	3	B
<i>CSH2</i>	3	C
<i>CYP21A2</i>	3	C
<i>DDAH2</i>	3	C
<i>DDX11</i>	3	C
<i>DDX42</i>	3	C

Genname	Kategorie	
	m-value	NES
<i>GPD1</i>	1	A
<i>GSTM3</i>	3	C
<i>GSTM5</i>	3	C
<i>HILS1</i>	3	C
<i>HMGN1</i>	1	A
<i>HMOX2</i>	3	C
<i>IGHMBP2</i>	3	C
<i>ITPR2</i>	1	A
<i>KIAA1841</i>	1	A
<i>KRR1</i>	3	C
<i>CERS5</i>	3	A
<i>LCA5L</i>	3	C
<i>LCN10</i>	3	C
<i>LCN15</i>	3	C
<i>LCN6</i>	3	C
<i>LCN8</i>	3	A
<i>LRRC61</i>	3	C
<i>LY6G5B</i>	3	C
<i>LY6G5C</i>	3	C
<i>MEPCE</i>	2	B
<i>METTL6</i>	3	C
<i>METTL27</i>	3	C
<i>MGRN1</i>	3	A
<i>MICB</i>	3	A
<i>MRGPRD</i>	3	C

Genname	Kategorie	
	m-value	NES
<i>PILRB</i>	3	C
<i>PLD6</i>	3	C
<i>PMS2P1</i>	3	C
<i>PMS2P1</i>	3	C
<i>POLE</i>	2	A
<i>PLPP4</i>	3	A
<i>PPP1R9B</i>	3	C
<i>RPS23</i>	3	B
<i>RTBDN</i>	1	C
<i>SGCA</i>	3	B
<i>SMC2</i>	3	B
<i>SMDT1</i>	3	C
<i>SNX19</i>	3	C
<i>STEAP2</i>	3	A
<i>STRADA</i>	3	C
<i>TCAM1P</i>	3	C
<i>TENC1</i>	3	A
<i>TMEM50B</i>	3	A
<i>TPM1</i>	1	A
<i>UPK1A</i>	3	A
<i>VANGL2</i>	1	A
<i>VASN</i>	3	C
<i>WDR11</i>	1	A
<i>WRB</i>	2	B
<i>ZBTB32</i>	3	C

Genname	Kategorie	
	m-value	NES
<i>DNAJC15</i>	3	C
<i>DPY19L2P4</i>	3	C
<i>EAF1</i>	1	A
<i>EFHB</i>	3	C
<i>ERAP2</i>	3	C
<i>FAM69B</i>	3	C

Genname	Kategorie	
	m-value	NES
<i>MRPL21</i>	3	C
<i>MROH6</i>	3	A
<i>MTRF1L</i>	3	C
<i>MYCT1</i>	1	A
<i>NAPRT1</i>	3	C
<i>NHLH1</i>	1	A

Genname	Kategorie	
	m-value	NES
<i>ZCWPW1</i>	3	C
<i>ZNF177</i>	3	A
<i>ZNF266</i>	3	C
<i>ZNF500</i>	3	C
<i>ZNF559</i>	3	C
<i>ZNF623</i>	3	C

**Beschreibung:** Vollständige Genliste mit Angabe der Kategorisierung nach m-Value und NES, Stand vom 19.06.2020.

Sämtliche aus GTEx übernommene Gene inklusive der Gene, die über einen Multi-Gen-Effekt der SNPs addiert wurden, in alphabetischer Reihenfolge. Ergänzt wurden sie jeweils um die Information, welche Kategorisierung nach m-Value und NES dem eQTL-Effekt ihrer entsprechenden eQTL-SNPs sie zugehörig sind. Kategorie 1: eQTLs, für die kein Effekt in Geweben außerhalb des Kleinhirns nachgewiesen ist. Kategorie 2: eQTLs, die im Kleinhirn und anderen ZNS-Geweben einen Effekt besitzen, nicht jedoch in Geweben außerhalb des ZNS. Kategorie 3: eQTLs, die auch in anderen Geweben einen Effekt haben. Kategorie A: eQTLs, deren Effektstärke im Kleinhirn signifikant unterschiedlich von allen anderen Geweben sind. Kategorie B: eQTLs, deren Effektstärke im Kleinhirn signifikant unterschiedlich von nicht-ZNS-Geweben sind. Kategorie C: eQTLs, deren Effektstärke im Kleinhirn nicht signifikant von Geweben außerhalb des ZNS abweichen.

### Anhang 3: JuGEx-Vergleich zwischen Lobus anterior und Lobus posterior vom 10.07.2020.

<i>Genname</i>	<i>p-Wert (unkorrigiert)</i>	<i>p-Wert (FWE-korrigiert)</i>	<i>Z-Score (Lobus anterior)</i>		<i>Z-Score (Lobus posterior)</i>		<i>Höhere Expression</i>
<i>MICB</i>	0,0001	0,0024	1,3522	+/- 0,5609	0,6995	+/- 0,7162	Lobus anterior
<i>DPY19L2P4</i>	0,0047	0,1152	0,8526	+/- 0,3869	0,3997	+/- 0,6083	Lobus anterior
<i>ZCWPW1</i>	0,0112	0,3753	0,6567	+/- 0,4186	0,8874	+/- 0,4546	Lobus posterior
<i>GCDH</i>	0,0135	0,3468	0,3662	+/- 0,4117	0,6039	+/- 0,4725	Lobus posterior
<i>PILRA</i>	0,0521	0,8054	1,6964	+/- 0,9127	1,9630	+/- 0,5351	Lobus posterior
<i>NUDT16L1</i>	0,0546	0,8011	0,3980	+/- 0,6477	0,6532	+/- 0,5903	Lobus posterior
<i>PILRB</i>	0,0562	0,7474	1,8884	+/- 1,0244	2,1390	+/- 0,5342	Lobus posterior

<i>Gencode</i>	<i>p-Wert (unkorrigiert)</i>	<i>p-Wert (FWE-korrigiert)</i>	<i>Z-Score (Lobus anterior)</i>		<i>Z-Score (Lobus posterior)</i>		<i>Höhere Expression</i>	
<i>KMT2B</i>	0,0637	0,887	1,1344	+/-	0,9029	1,4339	+/-	0,6375 Lobus posterior
<i>LY6G5C</i>	0,0681	0,8743	0,4485	+/-	0,4809	0,2291	+/-	0,4207 Lobus anterior
<i>COLQ</i>	0,0723	0,8922	0,6890	+/-	0,8487	0,4065	+/-	0,6347 Lobus anterior
<i>HMGN1</i>	0,0911	0,9534	0,8667	+/-	0,3671	1,0151	+/-	0,3382 Lobus posterior
<i>CNKS1</i>	0,0975	0,9638	0,9181	+/-	0,6834	1,1047	+/-	0,5507 Lobus posterior
<i>MRGPRD</i>	0,0998	0,9626	-0,0043	+/-	0,4109	0,2381	+/-	0,7237 Lobus posterior
<i>ZNF177</i>	0,1197	0,9824	0,9613	+/-	0,4937	1,0929	+/-	0,3284 Lobus posterior
<i>CERS5</i>	0,1233	0,9846	0,7692	+/-	0,2703	0,9250	+/-	0,4432 Lobus posterior
<i>ZNF500</i>	0,1274	0,9855	0,9836	+/-	0,4177	1,1177	+/-	0,4503 Lobus posterior
<i>TMEM50B</i>	0,131	0,9869	0,4504	+/-	0,3573	0,3403	+/-	0,3800 Lobus anterior
<i>LY6G5B</i>	0,1458	0,9929	1,5724	+/-	0,7185	1,7065	+/-	0,5064 Lobus posterior
<i>MGRN1</i>	0,1665	0,9973	0,5328	+/-	0,7684	0,7074	+/-	0,4854 Lobus posterior
<i>POLE</i>	0,2067	0,9992	1,3585	+/-	0,6864	1,5884	+/-	0,6797 Lobus posterior
<i>MEPCE</i>	0,2211	0,9996	0,7292	+/-	0,5432	0,9478	+/-	0,6745 Lobus posterior
<i>SMDT1</i>	0,2278	1	0,8980	+/-	0,3204	1,0128	+/-	0,5283 Lobus posterior
<i>ZNF266</i>	0,2532	1	1,6778	+/-	0,4535	1,7925	+/-	0,5009 Lobus posterior
<i>DDX11</i>	0,2547	1	1,1308	+/-	0,6109	1,2169	+/-	0,6062 Lobus posterior
<i>NSUN2</i>	0,2655	1	0,3591	+/-	0,6354	0,4787	+/-	0,7000 Lobus posterior
<i>COX14</i>	0,2919	1	0,1105	+/-	0,3312	0,0783	+/-	0,4355 Lobus anterior
<i>CLDN4</i>	0,2957	1	0,1620	+/-	0,2918	0,2329	+/-	0,4994 Lobus posterior
<i>LCN10</i>	0,358	1	0,2536	+/-	0,8108	0,3044	+/-	1,0184 Lobus posterior
<i>METTL27</i>	0,3603	1	1,1335	+/-	0,5458	1,2238	+/-	0,5527 Lobus posterior
<i>FLYWCH1</i>	0,4176	1	0,6448	+/-	0,8807	0,7891	+/-	0,6414 Lobus posterior
<i>MROH6</i>	0,4407	1	0,5156	+/-	0,5693	0,6658	+/-	0,5722 Lobus posterior
<i>NMRK1</i>	0,4564	1	0,8206	+/-	0,5081	0,9148	+/-	0,4923 Lobus posterior

<i>Genname</i>	<i>p-Wert (unkorrigiert)</i>	<i>p-Wert (FWE-korrigiert)</i>	<i>Z-Score (Lobus anterior)</i>		<i>Z-Score (Lobus posterior)</i>		<i>Höhere Expression</i>		
<i>UPK1A</i>	0,4771	1	0,4127	+/-	0,5926	0,4281	+/-	0,8216	Lobus posterior
<i>CSH2</i>	0,4892	1	0,5799	+/-	0,7162	0,3869	+/-	1,1086	Lobus anterior
<i>ANKLE2</i>	0,505	1	0,8438	+/-	0,4081	0,9150	+/-	0,5787	Lobus posterior
<i>TPM1</i>	0,5571	1	0,2982	+/-	0,3640	0,3509	+/-	0,4184	Lobus posterior
<i>WDR11</i>	0,5641	1	0,9015	+/-	0,5334	0,8994	+/-	0,4868	Lobus anterior
<i>VANGL2</i>	0,5761	1	0,7881	+/-	0,4940	0,7269	+/-	0,4074	Lobus anterior
<i>CAPN7</i>	0,5915	1	1,7491	+/-	0,2135	1,6355	+/-	0,4085	Lobus anterior
<i>CARNMT1</i>	0,5971	1	1,0238	+/-	0,4523	0,8900	+/-	0,6189	Lobus anterior
<i>ZNF559</i>	0,6542	1	1,2896	+/-	0,6271	1,3582	+/-	0,6392	Lobus posterior
<i>STRADA</i>	0,6628	1	0,2539	+/-	0,4366	0,1955	+/-	0,3735	Lobus anterior
<i>FOXRED1</i>	0,7309	1	0,3238	+/-	0,4439	0,3530	+/-	0,7032	Lobus posterior
<i>RPS23</i>	0,7612	1	0,4214	+/-	0,3290	0,4047	+/-	0,5419	Lobus anterior
<i>ANKRD28</i>	0,7667	1	1,6931	+/-	0,2561	1,6733	+/-	0,3818	Lobus anterior
<i>LCN8</i>	0,7838	1	2,5723	+/-	0,5051	2,4695	+/-	0,4962	Lobus anterior
<i>NRG4</i>	0,7903	1	2,0678	+/-	0,4636	2,0753	+/-	0,3951	Lobus posterior
<i>PLPP4</i>	0,8113	1	0,4406	+/-	1,0362	0,6677	+/-	1,0145	Lobus posterior
<i>ZBTB32</i>	0,8302	1	0,5487	+/-	0,7728	0,4502	+/-	0,6664	Lobus anterior
<i>SGCA</i>	0,836	1	2,2725	+/-	0,3252	2,2556	+/-	0,4162	Lobus anterior
<i>FLCN</i>	0,8363	1	1,1532	+/-	0,6035	1,1252	+/-	0,4029	Lobus anterior
<i>TCAM1P</i>	0,844	1	0,9225	+/-	0,3858	0,8986	+/-	0,6806	Lobus anterior
<i>PDZD7</i>	0,9002	1	0,8608	+/-	0,5380	0,8272	+/-	0,4611	Lobus anterior
<i>ATG10</i>	0,901	1	0,4262	+/-	0,4075	0,4515	+/-	0,4325	Lobus posterior
<i>MTRF1L</i>	0,9187	1	0,5540	+/-	0,2194	0,5602	+/-	0,3663	Lobus posterior
<i>GSTM5</i>	0,919	1	0,4709	+/-	0,5647	0,3790	+/-	0,6262	Lobus anterior
<i>NAPRT1</i>	0,9453	1	1,2762	+/-	0,5003	1,2192	+/-	0,5268	Lobus anterior

<i>Genname</i>	<i>p-Wert (unkorrigiert)</i>	<i>p-Wert (FWE-korrigiert)</i>	<i>Z-Score (Lobus anterior)</i>		<i>Z-Score (Lobus posterior)</i>		<i>Höhere Expression</i>	
<i>IGHMBP2</i>	0,9473	1	1,2059	+/- 0,7186	1,2133	+/- 0,4372	Lobus posterior	
<i>FBXO22</i>	0,9478	1	0,5909	+/- 0,7384	0,6126	+/- 0,6247	Lobus posterior	
<i>LCN6</i>	0,9792	1	0,3215	+/- 0,4021	0,2276	+/- 0,6673	Lobus anterior	

**Anhang 3:** JuGEx-Vergleich zwischen Lobus anterior und Lobus posterior vom 10.07.2020.

Die Gene aus der Genliste

) im Vergleich ihres Expressionsniveau zwischen dem Lobus anterior des Kleinhirns und des Lobus posterior. Ausgenommen sind jene Gene, die im Durchschnitt nicht stärker im Kleinhirn als in der gesamten grauen Substanz des Gehirns exprimiert werden. Das Expressionsniveaus wird anhand des Z-Scores bestimmt, in der letzten Spalte wird angegeben, in welcher Kleinhirnsregion somit die höhere Expression vorliegt. Die Sortierung erfolgte gemäß der Signifikanz des Expressionsunterschieds anhand des p-Wertes.

**Anhang 4:** JuGEx-Vergleich zwischen Lobus anterior und Vermis vom 10.07.2020.

<i>Genname</i>	<i>p-Wert (unkorrigiert)</i>	<i>p-Wert (FWE-korrigiert)</i>	<i>Z-Score (Lobus anterior)</i>		<i>Z-Score (Vermis)</i>		<i>Höhere Expression</i>	
<i>VANGL2</i>	0,0054	0,1599	0,7612	+/- 0,2962	0,4568	+/- 0,5117	Lobus anterior	
<i>MICB</i>	0,0139	0,4035	1,2667	+/- 0,9606	0,6546	+/- 1,0392	Lobus anterior	
<i>NMRK1</i>	0,0147	0,3955	0,8573	+/- 0,6186	0,9656	+/- 0,5446	Vermis	
<i>NRG4</i>	0,0159	0,443	2,0309	+/- 0,5880	1,7558	+/- 0,4802	Lobus anterior	
<i>COX14</i>	0,0218	0,5213	0,0965	+/- 0,3686	0,3502	+/- 0,5285	Vermis	
<i>HMGN1</i>	0,0283	0,6495	0,9239	+/- 0,3432	0,9530	+/- 0,2993	Vermis	
<i>SGCA</i>	0,0288	0,6634	2,2180	+/- 0,8240	2,3773	+/- 0,3861	Vermis	
<i>TCAM1P</i>	0,0387	0,7239	0,9287	+/- 0,4268	0,5178	+/- 0,4647	Lobus anterior	
<i>LCN6</i>	0,0513	0,8156	0,2584	+/- 0,6419	0,0231	+/- 0,6654	Lobus anterior	
<i>COLQ</i>	0,0693	0,8967	0,7878	+/- 0,5511	1,1148	+/- 0,5083	Vermis	
<i>TPM1</i>	0,084	0,937	0,2963	+/- 0,2590	0,4609	+/- 0,4658	Vermis	
<i>MEPCE</i>	0,0916	0,9497	0,7390	+/- 0,4753	0,9450	+/- 0,5534	Vermis	
<i>FLYWCH1</i>	0,0924	0,9557	0,6380	+/- 0,6511	0,8082	+/- 0,6743	Vermis	
<i>NSUN2</i>	0,0981	0,9609	0,3657	+/- 0,4529	0,5410	+/- 0,4493	Vermis	

<i>Gencode</i>	<i>p-Wert (unkorrigiert)</i>	<i>p-Wert (FWE-korrigiert)</i>	<i>Z-Score (Lobus anterior)</i>			<i>Z-Score (Vermis)</i>			<i>Höhere Expression</i>
<i>LCN8</i>	0,1028	0,9652	2,4974	+/-	0,4618	2,5681	+/-	0,5184	Vermis
<i>ZNF177</i>	0,1075	0,9706	1,0111	+/-	0,4014	1,1023	+/-	0,3872	Vermis
<i>CARNMT1</i>	0,1545	0,9957	1,0829	+/-	0,4878	0,8943	+/-	0,5933	Lobus anterior
<i>NUDT16L1</i>	0,1559	0,9953	0,3432	+/-	0,4676	0,7274	+/-	0,7315	Vermis
<i>METTL27</i>	0,1568	0,996	1,1504	+/-	0,3404	0,9381	+/-	0,5930	Lobus anterior
<i>ATG10</i>	0,2014	0,9992	0,3698	+/-	0,4120	0,5938	+/-	0,6597	Vermis
<i>NAPRT1</i>	0,2048	0,9993	1,2562	+/-	0,3917	1,3035	+/-	0,3524	Vermis
<i>IGHMBP2</i>	0,3103	1	1,2346	+/-	0,6500	0,9213	+/-	0,5781	Lobus anterior
<i>ZNF559</i>	0,3269	1	1,3043	+/-	0,1542	1,3460	+/-	0,6141	Vermis
<i>CAPN7</i>	0,3456	1	1,7162	+/-	0,3266	1,6300	+/-	0,4577	Lobus anterior
<i>PLPP4</i>	0,3551	1	0,3003	+/-	0,2625	0,4812	+/-	1,0704	Vermis
<i>CERS5</i>	0,4183	1	0,7409	+/-	0,5413	0,7322	+/-	0,4534	Lobus anterior
<i>TMEM50B</i>	0,4197	1	0,4684	+/-	0,5636	0,6871	+/-	0,6332	Vermis
<i>MROH6</i>	0,4197	1	0,3591	+/-	0,2331	0,5475	+/-	0,5287	Vermis
<i>PILRB</i>	0,4258	1	1,8750	+/-	0,5104	1,9807	+/-	0,5517	Vermis
<i>GCDH</i>	0,4266	1	0,3852	+/-	0,8292	0,4785	+/-	0,6721	Vermis
<i>ZCWPW1</i>	0,4274	1	0,6437	+/-	0,4135	0,6476	+/-	0,4801	Vermis
<i>WDR11</i>	0,43	1	0,7978	+/-	0,5302	0,9170	+/-	0,5268	Vermis
<i>CNKSR1</i>	0,4312	1	0,9381	+/-	0,6680	0,8499	+/-	0,6961	Lobus anterior
<i>DDX11</i>	0,4809	1	1,1656	+/-	0,5486	1,2155	+/-	0,5294	Vermis
<i>LY6G5C</i>	0,4819	1	0,4028	+/-	0,3646	0,2013	+/-	0,3898	Lobus anterior
<i>FOXRED1</i>	0,4842	1	0,2941	+/-	0,4758	0,2663	+/-	0,3979	Lobus anterior
<i>STRADA</i>	0,489	1	0,2240	+/-	0,3183	0,2192	+/-	0,4708	Lobus anterior
<i>FLCN</i>	0,4989	1	1,0796	+/-	0,5444	1,1385	+/-	0,4834	Vermis
<i>ZNF266</i>	0,5158	1	1,7266	+/-	0,4987	1,6604	+/-	0,4759	Lobus anterior

<i>Genname</i>	<i>p-Wert (unkorrigiert)</i>	<i>p-Wert (FWE-korrigiert)</i>	<i>Z-Score (Lobus anterior)</i>			<i>Z-Score (Vermis)</i>			<i>Höhere Expression</i>
<i>LCN10</i>	0,5266	1	0,1422	+/-	0,6935	0,3635	+/-	0,8228	Vermis
<i>MTRF1L</i>	0,5421	1	0,5352	+/-	0,4837	0,6400	+/-	0,5090	Vermis
<i>MRGPRD</i>	0,5532	1	0,1515	+/-	0,3447	0,0974	+/-	0,4161	Lobus anterior
<i>PILRA</i>	0,5838	1	1,6619	+/-	0,3791	1,6163	+/-	0,5487	Lobus anterior
<i>KMT2B</i>	0,6705	1	1,1721	+/-	0,8342	1,1235	+/-	0,7914	Lobus anterior
<i>MGRN1</i>	0,6844	1	0,5035	+/-	0,8493	0,3105	+/-	0,7580	Lobus anterior
<i>SMDT1</i>	0,6928	1	0,8287	+/-	0,3950	0,9724	+/-	0,4284	Vermis
<i>RPS23</i>	0,736	1	0,3611	+/-	0,2552	0,4442	+/-	0,3743	Vermis
<i>ZBTB32</i>	0,7371	1	0,5083	+/-	0,1796	0,4645	+/-	0,8109	Lobus anterior
<i>CSH2</i>	0,7778	1	0,4956	+/-	0,8783	0,5491	+/-	0,8890	Vermis
<i>PDZD7</i>	0,7812	1	0,8401	+/-	0,3534	0,7707	+/-	0,5800	Lobus anterior
<i>GSTM5</i>	0,7973	1	0,5224	+/-	0,6987	0,6588	+/-	0,7107	Vermis
<i>DPY19L2P4</i>	0,8053	1	0,8659	+/-	0,4856	0,9673	+/-	0,5407	Vermis
<i>LY6G5B</i>	0,8171	1	1,5474	+/-	0,6661	1,4070	+/-	0,7082	Lobus anterior
<i>ANKLE2</i>	0,842	1	0,7892	+/-	0,4040	0,7607	+/-	0,4541	Lobus anterior
<i>ANKRD28</i>	0,851	1	1,7241	+/-	0,2945	1,6618	+/-	0,3354	Lobus anterior
<i>CLDN4</i>	0,8589	1	0,1404	+/-	0,4544	0,1822	+/-	0,5608	Vermis
<i>UPK1A</i>	0,8852	1	0,4197	+/-	0,3936	0,6487	+/-	0,6441	Vermis
<i>POLE</i>	0,9132	1	1,3784	+/-	0,6453	1,5034	+/-	0,7255	Vermis
<i>FBXO22</i>	0,9256	1	0,5708	+/-	0,8159	0,6622	+/-	0,9241	Vermis
<i>ZNF500</i>	0,9472	1	0,9871	+/-	0,0344	0,9127	+/-	0,5971	Lobus anterior

**Beschreibung:** JuGEx-Vergleich zwischen Lobus anterior und Vermis vom 10.07.2020.

Die Gene aus der Genliste (**Anhang 1**) im Vergleich ihres Expressionsniveau zwischen dem Lobus anterior des Kleinhirns und des Vermis. Ausgenommen sind jene Gene, die im Durchschnitt nicht stärker im Kleinhirn als in der gesamten grauen Substanz des Gehirns exprimiert werden. Das Expressionsniveau wird anhand des Z-Scores bestimmt, in der letzten Spalte wird angegeben, in welcher Kleinhirnsregion somit die höhere Expression vorliegt. Die Sortierung erfolgte gemäß der Signifikanz des Expressionsunterschieds anhand des p-Wertes.

**Anhang 5:** JuGEx-Vergleich zwischen Vermis und Lobus posterior vom 10.07.2020.

<i>Genname</i>	<i>p-Wert (unkorrigiert)</i>	<i>p-Wert (FWE-korrigiert)</i>	<i>Z-Score (Vermis)</i>			<i>Z-Score (Lobus posterior)</i>			<i>Höhere Expression</i>
<i>COX14</i>	0,0001	0,0002	0,3502	+/-	0,5285	0,0847	+/-	0,4243	Vermis
<i>COLQ</i>	0,0001	0,0002	1,1148	+/-	0,5083	0,4883	+/-	0,6638	Vermis
<i>NMRK1</i>	0,0001	0,012	0,9656	+/-	0,5446	0,9231	+/-	0,4729	Vermis
<i>TMEM50B</i>	0,0002	0,001	0,5475	+/-	0,5287	0,3048	+/-	0,3807	Vermis
<i>DPY19L2P4</i>	0,0002	0,0014	0,9673	+/-	0,5407	0,4491	+/-	0,6112	Vermis
<i>ZCWPW1</i>	0,0002	0,0066	0,6476	+/-	0,4801	0,8877	+/-	0,4514	Lobus posterior
<i>MGRN1</i>	0,0003	0,0069	0,3105	+/-	0,7580	0,6897	+/-	0,4778	Lobus posterior
<i>VANGL2</i>	0,0005	0,0275	0,4568	+/-	0,5117	0,7170	+/-	0,4117	Lobus posterior
<i>NRG4</i>	0,0009	0,0451	1,7558	+/-	0,4802	2,0458	+/-	0,4163	Lobus posterior
<i>TPM1</i>	0,0017	0,0636	0,4609	+/-	0,4658	0,3240	+/-	0,4286	Vermis
<i>PILRA</i>	0,003	0,0992	1,6163	+/-	0,5487	1,9539	+/-	0,5173	Lobus posterior
<i>ATG10</i>	0,0042	0,1621	0,5938	+/-	0,6597	0,4321	+/-	0,4206	Vermis
<i>LCN6</i>	0,0089	0,3076	0,0231	+/-	0,6654	0,2057	+/-	0,6422	Lobus posterior
<i>LY6G5B</i>	0,0099	0,3068	1,4070	+/-	0,7082	1,6971	+/-	0,5007	Lobus posterior
<i>MTRF1L</i>	0,0101	0,2902	0,6400	+/-	0,5090	0,5590	+/-	0,3612	Vermis
<i>METTL27</i>	0,0112	0,3241	0,9381	+/-	0,5930	1,2091	+/-	0,5475	Lobus posterior
<i>PILRB</i>	0,0145	0,38	1,9807	+/-	0,5517	2,1331	+/-	0,5175	Lobus posterior
<i>ZNF500</i>	0,0155	0,4367	0,9127	+/-	0,5971	1,1122	+/-	0,4453	Lobus posterior
<i>KMT2B</i>	0,0156	0,4612	1,1235	+/-	0,7914	1,4299	+/-	0,6254	Lobus posterior
<i>IGHMBP2</i>	0,0214	0,5536	0,9213	+/-	0,5781	1,1863	+/-	0,4389	Lobus posterior
<i>NAPRT1</i>	0,0218	0,5589	1,3035	+/-	0,3524	1,1979	+/-	0,5183	Vermis
<i>TCAM1P</i>	0,0276	0,6173	0,5178	+/-	0,4647	0,8700	+/-	0,6619	Lobus posterior
<i>PLPP4</i>	0,0346	0,7037	0,4812	+/-	1,0704	0,6080	+/-	1,0277	Lobus posterior
<i>WDR11</i>	0,0496	0,836	0,9170	+/-	0,5268	0,8785	+/-	0,4795	Vermis

<i>Genname</i>	<i>p-Wert (unkorrigiert)</i>	<i>p-Wert (FWE-korrigiert)</i>	<i>Z-Score (Vermis)</i>		<i>Z-Score (Lobus posterior)</i>			<i>Höhere Expression</i>	
<i>CNKS1R1</i>	0,0501	0,8495	0,8499	+/-	0,6961	1,1119	+/-	0,5359	Lobus posterior
<i>CLDN4</i>	0,052	0,838	0,1822	+/-	0,5608	0,2252	+/-	0,4959	Lobus posterior
<i>FLYWCH1</i>	0,0833	0,9518	0,8082	+/-	0,6743	0,7937	+/-	0,6392	Vermis
<i>GSTM5</i>	0,097	0,972	0,6588	+/-	0,7107	0,3733	+/-	0,6400	Vermis
<i>MRGPRD</i>	0,1203	0,9878	0,0974	+/-	0,4161	0,2214	+/-	0,6988	Lobus posterior
<i>MEPCE</i>	0,1268	0,9908	0,9450	+/-	0,5534	0,9446	+/-	0,6503	Vermis
<i>PDZD7</i>	0,2579	1	0,7707	+/-	0,5800	0,8125	+/-	0,4543	Lobus posterior
<i>CERS5</i>	0,2588	1	0,7322	+/-	0,4534	0,9009	+/-	0,4531	Lobus posterior
<i>FBXO22</i>	0,2625	1	0,6622	+/-	0,9241	0,5985	+/-	0,6125	Vermis
<i>ZNF266</i>	0,2656	1	1,6604	+/-	0,4759	1,7787	+/-	0,4813	Lobus posterior
<i>STRADA</i>	0,2856	1	0,2192	+/-	0,4708	0,1731	+/-	0,3812	Vermis
<i>GCDH</i>	0,2961	1	0,4785	+/-	0,6721	0,5881	+/-	0,4690	Lobus posterior
<i>ZNF559</i>	0,3372	1	1,3460	+/-	0,6141	1,3346	+/-	0,6389	Vermis
<i>SGCA</i>	0,3426	1	2,3773	+/-	0,3861	2,2678	+/-	0,4072	Vermis
<i>DDX11</i>	0,3589	1	1,2155	+/-	0,5294	1,2542	+/-	0,5905	Lobus posterior
<i>SMDT1</i>	0,4005	1	0,9724	+/-	0,4284	0,9880	+/-	0,5087	Lobus posterior
<i>UPK1A</i>	0,4791	1	0,6487	+/-	0,6441	0,3932	+/-	0,8027	Vermis
<i>MICB</i>	0,4953	1	0,6546	+/-	1,0392	0,6331	+/-	0,7542	Vermis
<i>ANKLE2</i>	0,4987	1	0,7607	+/-	0,4541	0,8654	+/-	0,5752	Lobus posterior
<i>LY6G5C</i>	0,5004	1	0,2013	+/-	0,3898	0,1922	+/-	0,4472	Vermis
<i>MROH6</i>	0,5005	1	0,6871	+/-	0,6332	0,6333	+/-	0,6105	Vermis
<i>NUDT16L1</i>	0,5851	1	0,7274	+/-	0,7315	0,6319	+/-	0,5699	Vermis
<i>ANKRD28</i>	0,6343	1	1,6618	+/-	0,3354	1,6719	+/-	0,3719	Lobus posterior
<i>HMG1N1</i>	0,6707	1	0,9530	+/-	0,2993	1,0179	+/-	0,3335	Lobus posterior
<i>POLE</i>	0,6723	1	1,5034	+/-	0,7255	1,5707	+/-	0,6696	Lobus posterior

<i>Genname</i>	<i>p-Wert (unkorrigiert)</i>	<i>p-Wert (FWE-korrigiert)</i>	<i>Z-Score (Vermis)</i>			<i>Z-Score (Lobus posterior)</i>			<i>Höhere Expression</i>
<i>ZNF177</i>	0,6999	1	1,1023	+/-	0,3872	1,1176	+/-	0,3303	Lobus posterior
<i>LCN10</i>	0,7189	1	0,3635	+/-	0,8228	0,3024	+/-	1,0026	Vermis
<i>CSH2</i>	0,7781	1	0,5491	+/-	0,8890	0,3930	+/-	1,0669	Vermis
<i>NSUN2</i>	0,7859	1	0,5410	+/-	0,4493	0,4848	+/-	0,6747	Vermis
<i>ZBTB32</i>	0,8274	1	0,4645	+/-	0,8109	0,4552	+/-	0,6571	Vermis
<i>LCN8</i>	0,8592	1	2,5681	+/-	0,5184	2,4561	+/-	0,4933	Vermis
<i>CARNMT1</i>	0,8775	1	0,8943	+/-	0,5933	0,8769	+/-	0,6118	Vermis
<i>CAPN7</i>	0,8849	1	1,6300	+/-	0,4577	1,6264	+/-	0,4032	Vermis
<i>FLCN</i>	0,8903	1	1,1385	+/-	0,4834	1,1118	+/-	0,4087	Vermis
<i>FOXRED1</i>	0,9159	1	0,2663	+/-	0,3979	0,3615	+/-	0,7038	Lobus posterior
<i>RPS23</i>	0,9564	1	0,4442	+/-	0,3743	0,3840	+/-	0,5252	Vermis

**Beschreibung:** JuGEx-Vergleich zwischen Vermis und Lobus posterior vom 10.07.2020.

Die Gene aus der Genliste (**Anhang 1**) im Vergleich ihres Expressionsniveau zwischen dem Vermis des Kleinhirns und des Lobus posterior. Ausgenommen sind jene Gene, die im Durchschnitt nicht stärker im Kleinhirn als in der gesamten grauen Substanz des Gehirns exprimiert werden. Das Expressionsniveau wird anhand des Z-Scores bestimmt, in der letzten Spalte wird angegeben, in welcher Kleinhirnsregion somit die höhere Expression vorliegt. Die Sortierung erfolgte gemäß der Signifikanz des Expressionsunterschieds anhand des p-Wertes.

**Anhang 6:** JuGEx-Vergleich zwischen den Kleinhirnhemisphären und dem Nucleus dentatus vom 21.07.2020.

<i>Genname</i>	<i>p-Wert (unkorrigiert)</i>	<i>p-Wert (FWE-korrigiert)</i>	<i>Z-Score (Hemisphären)</i>			<i>Z-Score (Nucleus dentatus)</i>			<i>Höhere Expression</i>
<i>KMT2B</i>	0,0001	0,0001	1,1991	+/-	0,9054	-1,0407	+/-	0,9036	Hemisphären
<i>ANKLE2</i>	0,0001	0,0001	0,7047	+/-	0,7093	-0,6392	+/-	0,8221	Hemisphären
<i>ANKRD28</i>	0,0001	0,0001	1,4202	+/-	0,8077	-0,9828	+/-	0,6553	Hemisphären
<i>ATG10</i>	0,0001	0,0001	0,3030	+/-	0,6724	-0,8626	+/-	1,0203	Hemisphären
<i>WDR11</i>	0,0001	0,0001	0,8039	+/-	0,5920	-0,4471	+/-	1,0231	Hemisphären

<i>Genname</i>	<i>p-Wert (unkorrigiert)</i>	<i>p-Wert (FWE-korrigiert)</i>	<i>Z-Score (Hemisphären)</i>			<i>Z-Score (Nucleus dentatus)</i>			<i>Höhere Expression</i>
<i>COX14</i>	0,0001	0,0001	0,1146	+/-	0,4957	1,0218	+/-	0,7689	Nucleus Dentatus
<i>SMDT1</i>	0,0001	0,0001	0,8316	+/-	0,6583	-0,5832	+/-	0,8962	Hemisphären
<i>NMRK1</i>	0,0001	0,0001	0,7849	+/-	0,6397	-0,3426	+/-	1,0947	Hemisphären
<i>CAPN7</i>	0,0001	0,0001	1,4490	+/-	0,4924	-0,0631	+/-	0,4883	Hemisphären
<i>FLCN</i>	0,0001	0,0001	0,9116	+/-	0,7296	-0,5590	+/-	0,5657	Hemisphären
<i>GCDH</i>	0,0001	0,0001	0,4700	+/-	0,6001	-0,5904	+/-	1,0849	Hemisphären
<i>GSTM5</i>	0,0001	0,0001	0,2952	+/-	0,7043	-1,2883	+/-	0,4424	Hemisphären
<i>HMGN1</i>	0,0001	0,0001	0,8909	+/-	0,4793	-0,4196	+/-	0,4221	Hemisphären
<i>IGHMBP2</i>	0,0001	0,0001	0,9795	+/-	0,7705	-0,5278	+/-	0,8241	Hemisphären
<i>CERS5</i>	0,0001	0,0001	0,7719	+/-	0,5821	-0,4295	+/-	0,7081	Hemisphären
<i>LCN8</i>	0,0001	0,0001	2,1304	+/-	1,0159	-0,3419	+/-	0,4415	Hemisphären
<i>LY6G5B</i>	0,0001	0,0001	1,4612	+/-	0,8248	-0,5422	+/-	0,7448	Hemisphären
<i>MGRN1</i>	0,0001	0,0001	0,5294	+/-	0,6911	-0,5413	+/-	1,0122	Hemisphären
<i>NAPRT1</i>	0,0001	0,0001	1,0742	+/-	0,6617	-0,3115	+/-	1,4059	Hemisphären
<i>NRG4</i>	0,0001	0,0001	1,7941	+/-	0,8159	-0,0813	+/-	0,7617	Hemisphären
<i>PDZD7</i>	0,0001	0,0001	0,6929	+/-	0,5996	-0,4129	+/-	0,7666	Hemisphären
<i>PILRA</i>	0,0001	0,0001	1,6759	+/-	0,8906	-0,7281	+/-	0,7621	Hemisphären
<i>PILRB</i>	0,0001	0,0001	1,8162	+/-	1,0166	-0,9919	+/-	0,7605	Hemisphären
<i>POLE</i>	0,0001	0,0001	1,3482	+/-	0,8657	-0,1819	+/-	0,3739	Hemisphären
<i>SGCA</i>	0,0001	0,0001	1,9835	+/-	0,8644	0,1326	+/-	0,4340	Hemisphären
<i>TCAM1P</i>	0,0001	0,0001	0,7761	+/-	0,6749	-0,3692	+/-	0,4535	Hemisphären
<i>METTL27</i>	0,0001	0,0001	1,0153	+/-	0,7598	-0,4819	+/-	0,8323	Hemisphären
<i>ZNF177</i>	0,0001	0,0001	0,9491	+/-	0,5935	-0,8358	+/-	1,0163	Hemisphären
<i>ZNF266</i>	0,0001	0,0001	1,5377	+/-	0,8129	-0,7940	+/-	0,7807	Hemisphären

<i>Gencode</i>	<i>p-Wert (unkorrigiert)</i>	<i>p-Wert (FWE-korrigiert)</i>	<i>Z-Score (Hemisphären)</i>		<i>Z-Score (Nucleus dentatus)</i>			<i>Höhere Expression</i>
<i>ZNF500</i>	0,0001	0,0001	0,9015	+/- 0,7613	-0,9685	+/- 0,5306	Hemisphären	
<i>ZNF559</i>	0,0001	0,0001	1,1588	+/- 0,7955	-0,4870	+/- 0,5976	Hemisphären	
<i>CARNMT1</i>	0,0001	0,0002	0,7628	+/- 0,7116	-0,1160	+/- 0,5849	Hemisphären	
<i>CNKS1R</i>	0,0001	0,0002	0,9348	+/- 0,7012	0,0239	+/- 0,5362	Hemisphären	
<i>COLQ</i>	0,0001	0,0002	0,4983	+/- 0,7609	-0,5308	+/- 0,7104	Hemisphären	
<i>NUDT16L1</i>	0,0001	0,0002	0,4728	+/- 0,7044	-0,6156	+/- 1,0130	Hemisphären	
<i>STRADA</i>	0,0001	0,0002	0,1592	+/- 0,4126	0,7596	+/- 0,5646	Nucleus Dentatus	
<i>TPM1</i>	0,0001	0,0002	0,2655	+/- 0,4748	-0,2712	+/- 0,6495	Hemisphären	
<i>MTRF1L</i>	0,0001	0,0008	0,5129	+/- 0,4817	1,0902	+/- 0,8129	Nucleus Dentatus	
<i>RPS23</i>	0,0001	0,0023	0,3324	+/- 0,5366	-0,2242	+/- 0,5522	Hemisphären	
<i>CLDN4</i>	0,0001	0,004	0,1995	+/- 0,4924	-0,2207	+/- 0,4883	Hemisphären	
<i>MEPCE</i>	0,001	0,0211	0,7935	+/- 0,7938	0,0336	+/- 0,9471	Hemisphären	
<i>VANGL2</i>	0,0011	0,048	0,6422	+/- 0,4964	0,2770	+/- 0,6343	Hemisphären	
<i>PLPP4</i>	0,0014	0,0654	0,5535	+/- 1,0377	-0,2495	+/- 0,6763	Hemisphären	
<i>FOXRED1</i>	0,0016	0,031	0,2757	+/- 0,7366	-0,3760	+/- 1,0178	Hemisphären	
<i>DDX11</i>	0,0019	0,053	1,1663	+/- 0,7131	0,6079	+/- 0,4214	Hemisphären	
<i>UPK1A</i>	0,0023	0,0793	0,3262	+/- 0,8031	-0,1381	+/- 0,5207	Hemisphären	
<i>MICB</i>	0,0024	0,0943	0,6371	+/- 0,7717	0,3817	+/- 0,4792	Hemisphären	
<i>TMEM50B</i>	0,0081	0,2227	0,2855	+/- 0,4403	0,6256	+/- 0,8862	Nucleus Dentatus	
<i>LCN6</i>	0,0096	0,2072	0,1957	+/- 0,6087	0,6371	+/- 0,8797	Nucleus Dentatus	
<i>NSUN2</i>	0,0215	0,4149	0,4538	+/- 0,6855	0,0305	+/- 0,7850	Hemisphären	
<i>MROH6</i>	0,0487	0,7276	0,5866	+/- 0,6494	0,4051	+/- 0,8860	Hemisphären	
<i>ZBTB32</i>	0,077	0,8586	0,3627	+/- 0,7123	0,0297	+/- 0,9416	Hemisphären	
<i>FLYWCH1</i>	0,1026	0,9356	0,6960	+/- 0,7242	0,3163	+/- 0,8670	Hemisphären	

<i>Genname</i>	<i>p-Wert (unkorrigiert)</i>	<i>p-Wert (FWE-korrigiert)</i>	<i>Z-Score (Hemisphären)</i>			<i>Z-Score (Nucleus dentatus)</i>			<i>Höhere Expression</i>
<i>FBXO22</i>	0,1044	0,9389	0,5074	+/-	0,6530	0,4130	+/-	0,5460	Hemisphären
<i>LCN10</i>	0,1077	0,9332	0,2352	+/-	0,9763	-0,0261	+/-	0,5690	Hemisphären
<i>MRGPRD</i>	0,1574	0,989	0,1826	+/-	0,7045	-0,0068	+/-	0,4295	Hemisphären
<i>LY6G5C</i>	0,1653	0,9896	0,2144	+/-	0,5308	0,4135	+/-	0,6490	Nucleus Dentatus
<i>CSH2</i>	0,3612	1	0,3056	+/-	1,0385	0,0521	+/-	1,2360	Hemisphären
<i>DPY19L2P4</i>	0,669	1	0,4418	+/-	0,6799	0,3150	+/-	0,7915	Hemisphären
<i>ZCWPW1</i>	0,831	1	0,7666	+/-	0,5724	0,8739	+/-	0,8146	Nucleus Dentatus

**Beschreibung:** JuGEx-Vergleich zwischen den Kleinhirnhemisphären und dem Nucleus dentatus vom 21.07.2020.

Die Gene aus der Genliste (**Anhang 1**) im Vergleich ihres Expressionsniveau zwischen der Gesamtheit der Kleinhirnhemisphären und des Nucleus dentatus. Ausgenommen sind jene Gene, die im Durchschnitt nicht stärker im Kleinhirn als in der gesamten grauen Substanz des Gehirns exprimiert werden. Das Expressionsniveaus wird anhand des Z-Scores bestimmt, in der letzten Spalte wird angegeben, in welcher Kleinhirnsregion somit die höhere Expression vorliegt. Die Sortierung erfolgte gemäß der Signifikanz des Expressionsunterschieds anhand des p-Wertes.

**Anhang 7:** JuGEx-Vergleich zwischen den Kleinhirnhemisphären und dem Vermis vom 21.07.2020.

<i>Genname</i>	<i>p-Wert (unkorrigiert)</i>	<i>p-Wert (FWE-korrigiert)</i>	<i>Z-Score (Hemisphären)</i>			<i>Z-Score (Vermis)</i>			<i>Höhere Expression</i>
<i>COX14</i>	0,0001	0,0007	0,1146	+/-	0,4957	0,4866	+/-	0,7121	Vermis
<i>DPY19L2P4</i>	0,0004	0,0175	0,4418	+/-	0,6799	0,8758	+/-	0,6475	Vermis
<i>COLQ</i>	0,0007	0,0522	0,4983	+/-	0,7609	0,8807	+/-	0,7570	Vermis
<i>TMEM50B</i>	0,0008	0,0244	0,2855	+/-	0,4403	0,5396	+/-	0,6495	Vermis
<i>VANGL2</i>	0,0041	0,1514	0,6422	+/-	0,4964	0,4294	+/-	0,5326	Hemisphären
<i>TCAM1P</i>	0,0084	0,2591	0,7761	+/-	0,6749	0,3970	+/-	0,5319	Hemisphären
<i>MTRF1L</i>	0,0091	0,2545	0,5129	+/-	0,4817	0,6700	+/-	0,6029	Vermis
<i>TPM1</i>	0,014	0,3476	0,2655	+/-	0,4748	0,3965	+/-	0,5695	Vermis
<i>MGRN1</i>	0,0184	0,4576	0,5294	+/-	0,6911	0,2702	+/-	0,7443	Hemisphären
<i>KMT2B</i>	0,0361	0,6587	1,1991	+/-	0,9054	0,8116	+/-	1,0801	Hemisphären

<i>Gencode</i>	<i>p-Wert (unkorrigiert)</i>	<i>p-Wert (FWE-korrigiert)</i>	<i>Z-Score (Hemisphären)</i>			<i>Z-Score (Vermis)</i>			<i>Höhere Expression</i>
<i>PILRA</i>	0,0487	0,765	1,6759	+/-	0,8906	1,3440	+/-	0,8512	Hemisphären
<i>LY6G5C</i>	0,0525	0,7681	0,2144	+/-	0,5308	0,3413	+/-	0,6532	Vermis
<i>FLYWCH1</i>	0,0533	0,8048	0,6960	+/-	0,7242	0,7508	+/-	0,6746	Vermis
<i>NRG4</i>	0,0584	0,8366	1,7941	+/-	0,8159	1,4924	+/-	0,8146	Hemisphären
<i>METTL27</i>	0,0681	0,8821	1,0153	+/-	0,7598	0,7672	+/-	0,7750	Hemisphären
<i>CLDN4</i>	0,0782	0,8999	0,1995	+/-	0,4924	0,1647	+/-	0,5424	Hemisphären
<i>ZNF500</i>	0,0874	0,9208	0,9015	+/-	0,7613	0,6651	+/-	0,8496	Hemisphären
<i>IGHMBP2</i>	0,094	0,9359	0,9795	+/-	0,7705	0,6844	+/-	0,8086	Hemisphären
<i>LY6G5B</i>	0,1089	0,9582	1,4612	+/-	0,8248	1,1720	+/-	0,8878	Hemisphären
<i>ZCWPW1</i>	0,1177	0,9714	0,7666	+/-	0,5724	0,6873	+/-	0,5199	Hemisphären
<i>PILRB</i>	0,1232	0,9763	1,8162	+/-	1,0166	1,6027	+/-	1,0699	Hemisphären
<i>ANKLE2</i>	0,1513	0,9892	0,7047	+/-	0,7093	0,5062	+/-	0,8294	Hemisphären
<i>STRADA</i>	0,1531	0,9912	0,1592	+/-	0,4126	0,2321	+/-	0,5154	Vermis
<i>CARNMT1</i>	0,1756	0,9965	0,7628	+/-	0,7116	0,6398	+/-	0,9415	Hemisphären
<i>ZNF266</i>	0,1922	0,9982	1,5377	+/-	0,8129	1,2968	+/-	1,0637	Hemisphären
<i>SMDT1</i>	0,204	0,9988	0,8316	+/-	0,6583	0,7616	+/-	0,7706	Hemisphären
<i>NUDT16L1</i>	0,212	0,9991	0,4728	+/-	0,7044	0,6422	+/-	0,7916	Vermis
<i>LCN6</i>	0,2123	0,9988	0,1957	+/-	0,6087	0,1284	+/-	0,6912	Hemisphären
<i>NSUN2</i>	0,2585	0,9998	0,4538	+/-	0,6855	0,5574	+/-	0,4648	Vermis
<i>PDZD7</i>	0,3204	1	0,6929	+/-	0,5996	0,6351	+/-	0,6464	Hemisphären
<i>MROH6</i>	0,3752	1	0,5866	+/-	0,6494	0,7314	+/-	0,7338	Vermis
<i>HMGN1</i>	0,3817	1	0,8909	+/-	0,4793	0,8758	+/-	0,3692	Hemisphären
<i>CNKS1</i>	0,4136	1	0,9348	+/-	0,7012	0,7413	+/-	0,7871	Hemisphären
<i>MRGPRD</i>	0,4194	1	0,1826	+/-	0,7045	0,1445	+/-	0,4757	Hemisphären
<i>NMRK1</i>	0,4617	1	0,7849	+/-	0,6397	0,7707	+/-	0,8726	Hemisphären

<i>Gencode</i>	<i>p-Wert (unkorrigiert)</i>	<i>p-Wert (FWE-korrigiert)</i>	<i>Z-Score (Hemisphären)</i>			<i>Z-Score (Vermis)</i>			<i>Höhere Expression</i>
<i>GSTM5</i>	0,471	1	0,2952	+/-	0,7043	0,4811	+/-	0,7977	Vermis
<i>LCN8</i>	0,5048	1	2,1304	+/-	1,0159	2,1501	+/-	1,1346	Vermis
<i>FLCN</i>	0,531	1	0,9116	+/-	0,7296	0,8564	+/-	0,9396	Hemisphären
<i>UPK1A</i>	0,5394	1	0,3262	+/-	0,8031	0,5440	+/-	0,6532	Vermis
<i>PLPP4</i>	0,5515	1	0,5535	+/-	1,0377	0,4281	+/-	1,0169	Hemisphären
<i>GCDH</i>	0,5525	1	0,4700	+/-	0,6001	0,3556	+/-	0,8659	Hemisphären
<i>ATG10</i>	0,5766	1	0,3030	+/-	0,6724	0,3939	+/-	0,8698	Vermis
<i>ANKRD28</i>	0,6113	1	1,4202	+/-	0,8077	1,3629	+/-	0,8151	Hemisphären
<i>ZNF177</i>	0,6545	1	0,9491	+/-	0,5935	0,9489	+/-	0,6040	Hemisphären
<i>MEPCE</i>	0,6596	1	0,7935	+/-	0,7938	0,7266	+/-	0,7666	Hemisphären
<i>WDR11</i>	0,7064	1	0,8039	+/-	0,5920	0,7740	+/-	0,7657	Hemisphären
<i>DDX11</i>	0,722	1	1,1663	+/-	0,7131	1,1470	+/-	0,5341	Hemisphären
<i>RPS23</i>	0,7351	1	0,3324	+/-	0,5366	0,4322	+/-	0,4078	Vermis
<i>POLE</i>	0,7533	1	1,3482	+/-	0,8657	1,2917	+/-	0,8736	Hemisphären
<i>NAPRT1</i>	0,7657	1	1,0742	+/-	0,6617	1,0306	+/-	0,8310	Hemisphären
<i>FBXO22</i>	0,7721	1	0,5074	+/-	0,6530	0,5820	+/-	0,9476	Vermis
<i>CERS5</i>	0,7799	1	0,7719	+/-	0,5821	0,6810	+/-	0,5511	Hemisphären
<i>LCN10</i>	0,7827	1	0,2352	+/-	0,9763	0,3162	+/-	0,7869	Vermis
<i>CSH2</i>	0,7937	1	0,3056	+/-	1,0385	0,4320	+/-	0,8953	Vermis
<i>FOXRED1</i>	0,7945	1	0,2757	+/-	0,7366	0,1597	+/-	0,5376	Hemisphären
<i>SGCA</i>	0,8311	1	1,9835	+/-	0,8644	2,0579	+/-	0,8653	Vermis
<i>CAPN7</i>	0,9556	1	1,4490	+/-	0,6872	1,4682	+/-	0,6251	Vermis
<i>MICB</i>	0,9672	1	0,6371	+/-	0,7717	0,6111	+/-	0,9793	Hemisphären
<i>ZBTB32</i>	0,9723	1	0,3627	+/-	0,7123	0,3303	+/-	0,8233	Hemisphären
<i>ZNF559</i>	0,9966	1	1,1588	+/-	0,7955	1,0927	+/-	0,8685	Hemisphären

**Beschreibung:** JuGEx-Vergleich zwischen den Kleinhirnhemisphären und dem Vermis vom 21.07.2020.

Die Gene aus der Genliste (**Anhang 1**) im Vergleich ihres Expressionsniveau zwischen der Gesamtheit der Kleinhirnhemisphären und des Vermis. Ausgenommen sind jene Gene, die im Durchschnitt nicht stärker im Kleinhirn als in der gesamten grauen Substanz des Gehirns exprimiert werden. Das Expressionsniveaus wird anhand des Z-Scores bestimmt, in der letzten Spalte wird angegeben, in welcher Kleinhirnsregion somit die höhere Expression vorliegt. Die Sortierung erfolgte gemäß der Signifikanz des Expressionsunterschieds anhand des p-Wertes.

**Anhang 8:** JuGEx-Vergleich zwischen den Lobus posterior rechts und Lobus posterior links vom 15.10.2020.

<i>Genname</i>	<i>p-Wert (unkorrigiert)</i>	<i>p-Wert (FWE-korrigiert)</i>	<i>Z-Score (Lobus posterior links)</i>			<i>Z-Score (Lobus posterior rechts)</i>			<i>Höhere Expression</i>
<i>PLPP4</i>	0,0118	0,3719	0,7418	+/-	1,0206	0,4201	+/-	0,9590	Links
<i>DDX11</i>	0,0166	0,4611	1,1422	+/-	0,4980	1,5177	+/-	0,8285	Rechts
<i>SMDT1</i>	0,0201	0,3995	0,9161	+/-	0,2338	1,3831	+/-	0,9558	Rechts
<i>TCAM1P</i>	0,0216	0,5578	0,8685	+/-	0,4681	1,0495	+/-	1,1446	Rechts
<i>ANKLE2</i>	0,0359	0,7579	0,8531	+/-	0,3877	1,2073	+/-	0,9137	Rechts
<i>ANKRD28</i>	0,0464	0,8159	1,6845	+/-	0,3425	1,6677	+/-	0,4538	Links
<i>NRG4</i>	0,0497	0,8287	2,0880	+/-	0,3725	2,0625	+/-	0,4664	Links
<i>NMRK1</i>	0,0538	0,8752	1,0460	+/-	0,3648	0,4520	+/-	0,6065	Links
<i>DPY19L2P4</i>	0,0683	0,9034	0,3662	+/-	0,6073	0,4405	+/-	0,4911	Rechts
<i>RPS23</i>	0,0791	0,9488	0,4508	+/-	0,4547	0,2083	+/-	0,7420	Links
<i>FOXRED1</i>	0,0877	0,9861	0,3339	+/-	0,4205	0,4879	+/-	1,2589	Rechts
<i>CAPN7</i>	0,0993	0,9766	1,6334	+/-	0,3767	1,6744	+/-	0,4987	Rechts
<i>ZCWPW1</i>	0,1031	0,9815	0,9179	+/-	0,3920	0,7499	+/-	0,5741	Links
<i>PDZD7</i>	0,1151	0,9872	0,7430	+/-	0,4100	1,1709	+/-	0,4218	Rechts
<i>TMEM50B</i>	0,117	0,9896	0,3659	+/-	0,3904	0,2356	+/-	0,3225	Links
<i>POLE</i>	0,1333	0,9939	1,6316	+/-	0,6590	1,5172	+/-	0,7105	Links
<i>NSUN2</i>	0,206	0,9997	0,4025	+/-	0,5002	0,7975	+/-	1,0955	Rechts
<i>MROH6</i>	0,2123	0,9998	0,6965	+/-	0,5396	0,5542	+/-	0,6736	Links

<i>Genname</i>	<i>p-Wert (unkorrigiert)</i>	<i>p-Wert (FWE-korrigiert)</i>	<i>Z-Score (Lobus posterior links)</i>		<i>Z-Score (Lobus posterior rechts)</i>		<i>Höhere Expression</i>		
<i>CERS5</i>	0,2193	0,9998	0,9135	+/-	0,3804	0,9964	+/-	0,6111	Rechts
<i>GCDH</i>	0,2564	1	0,5851	+/-	0,4376	0,6924	+/-	0,5565	Rechts
<i>ZNF266</i>	0,2689	1	1,7572	+/-	0,2886	1,9682	+/-	0,8904	Rechts
<i>NUDT16L1</i>	0,2847	1	0,5752	+/-	0,4312	0,9268	+/-	0,9093	Rechts
<i>ZNF559</i>	0,2991	1	1,4349	+/-	0,6014	1,1033	+/-	0,7191	Links
<i>GSTM5</i>	0,2992	1	0,3316	+/-	0,6057	0,4661	+/-	0,6230	Rechts
<i>CSH2</i>	0,3057	1	0,2909	+/-	0,8967	0,7718	+/-	1,6016	Rechts
<i>IGHMBP2</i>	0,3139	1	1,2343	+/-	0,4392	1,1691	+/-	0,4198	Links
<i>CLDN4</i>	0,3147	1	0,1449	+/-	0,4933	0,5401	+/-	0,3884	Rechts
<i>COLQ</i>	0,32	1	0,3574	+/-	0,6275	0,5982	+/-	0,6267	Rechts
<i>VANGL2</i>	0,3214	1	0,7324	+/-	0,4206	0,7166	+/-	0,3382	Links
<i>MEPCE</i>	0,322	1	1,0663	+/-	0,5767	0,5537	+/-	0,8109	Links
<i>UPK1A</i>	0,3328	1	0,2831	+/-	0,6991	0,9528	+/-	0,9944	Rechts
<i>STRADA</i>	0,3528	1	0,2024	+/-	0,3585	0,2092	+/-	0,3888	Rechts
<i>FBXO22</i>	0,3853	1	0,6503	+/-	0,5806	0,4423	+/-	0,7450	Links
<i>HMGN1</i>	0,3854	1	1,0809	+/-	0,2969	0,7930	+/-	0,3811	Links
<i>ATG10</i>	0,3903	1	0,5114	+/-	0,3739	0,2174	+/-	0,5415	Links
<i>PILRB</i>	0,3991	1	2,0697	+/-	0,4660	2,4430	+/-	0,5877	Rechts
<i>COX14</i>	0,4256	1	0,1317	+/-	0,3829	-0,1219	+/-	0,5482	Links
<i>MRGPRD</i>	0,4609	1	0,1683	+/-	0,6179	0,4986	+/-	0,9704	Rechts
<i>METTL27</i>	0,4661	1	1,2019	+/-	0,5029	1,3704	+/-	0,6619	Rechts
<i>LCN8</i>	0,5548	1	2,3621	+/-	0,4763	2,8618	+/-	0,3346	Rechts
<i>LCN6</i>	0,5704	1	0,1179	+/-	0,6430	0,5736	+/-	0,3812	Rechts
<i>WDR11</i>	0,5713	1	0,9601	+/-	0,4549	0,7107	+/-	0,5406	Links

<i>Genname</i>	<i>p-Wert (unkorrigiert)</i>	<i>p-Wert (FWE-korrigiert)</i>	<i>Z-Score (Lobus posterior links)</i>			<i>Z-Score (Lobus posterior rechts)</i>			<i>Höhere Expression</i>
<i>PILRA</i>	0,6215	1	1,9794	+/-	0,5871	1,9572	+/-	0,2164	Links
<i>LY6G5B</i>	0,6396	1	1,7364	+/-	0,4978	1,6598	+/-	0,5142	Links
<i>CARNMT1</i>	0,6627	1	0,9279	+/-	0,6303	0,7374	+/-	0,5618	Links
<i>MTRF1L</i>	0,6922	1	0,6029	+/-	0,3074	0,4504	+/-	0,4268	Links
<i>TPM1</i>	0,7069	1	0,3770	+/-	0,4103	0,2691	+/-	0,4461	Links
<i>LY6G5C</i>	0,708	1	0,1874	+/-	0,4429	0,3824	+/-	0,3011	Rechts
<i>SGCA</i>	0,7445	1	2,2125	+/-	0,4146	2,4558	+/-	0,3416	Rechts
<i>LCN10</i>	0,7595	1	0,1096	+/-	0,8410	1,0002	+/-	1,2537	Rechts
<i>ZNF500</i>	0,7942	1	1,1116	+/-	0,4717	1,2068	+/-	0,2733	Rechts
<i>CNKS1</i>	0,833	1	1,1218	+/-	0,5103	1,1619	+/-	0,5401	Rechts
<i>NAPRT1</i>	0,8382	1	1,2178	+/-	0,4958	1,2405	+/-	0,6224	Rechts
<i>FLYWCH1</i>	0,8674	1	0,8186	+/-	0,6199	0,7599	+/-	0,6765	Links
<i>MGRN1</i>	0,895	1	0,7108	+/-	0,4890	0,7547	+/-	0,3114	Rechts
<i>ZNF177</i>	0,9099	1	1,1050	+/-	0,3310	1,0819	+/-	0,2882	Links
<i>KMT2B</i>	0,9313	1	1,4403	+/-	0,6623	1,5127	+/-	0,3321	Rechts
<i>FLCN</i>	0,9798	1	1,0820	+/-	0,4066	1,3239	+/-	0,2520	Rechts
<i>MICB</i>	0,9943	1	0,6471	+/-	0,6919	0,8180	+/-	0,7629	Rechts
<i>ZBTB32</i>	0,9998	1	0,4292	+/-	0,6953	0,5594	+/-	0,5346	Rechts

**Beschreibung:** JuGEx-Vergleich zwischen den Lobus posterior rechts und Lobus posterior links vom 15.10.2020.

Die Gene aus der Genliste (**Anhang 1**) im Vergleich ihres Expressionsniveau zwischen dem rechten und dem linken Lobus posterior. Ausgenommen sind jene Gene, die im Durchschnitt nicht stärker im Kleinhirn als in der gesamten grauen Substanz des Gehirns exprimiert werden. Das Expressionsniveau wird anhand des Z-Scores bestimmt, in der letzten Spalte wird angegeben, in welcher Kleinhirnsregion somit die höhere Expression vorliegt. Die Sortierung erfolgte gemäß der Signifikanz des Expressionsunterschieds anhand des p-Wertes.

**Anhang 9:** Ergebnisse der GWAS-Auswertung vom 05.07.2021.

BEZUG	SNP	GEN	MERKMALSOBERBEGRIFF	P-WERT	PAPER	PUBMED-ID
LD-SNP	rs38029	<i>LNPEP</i>	Nikotinabusus	$8 \times 10^{-7}$	(Mengzhen Liu et al., 2019)	30643251
LD-SNP	rs73022874	<i>LINC02551</i>	Schizophrenie	$5 \times 10^{-10}$	(Wu et al., 2020)	32606422
LD-SNP	rs3020736	<i>CYP2D7</i>	Autismus-Spektrum	$4 \times 10^{-9}$	(The Autism Spectrum Disorders Working Group of The Psychiatric Genomics Consortium, 2017)	28540026
GEN	rs2290416	<i>NAPRT</i>	ADHS	$9 \times 10^{-6}$	(Lasky-su et al., 2008)	18821565
GEN	rs1859788	<i>PILRA</i>	Alzheimer-Demenz	$3 \times 10^{-18}$	(J. J. Lee et al., 2018)	30038396
GEN	rs7384878	<i>PMS2P1</i>	Alzheimer-Demenz	$1 \times 10^{-10}$	(Marioni et al., 2018)	29777097
GEN	rs35305377	<i>PMS2P1</i>	Alzheimer-Demenz	$5 \times 10^{-8}$	(Marioni et al., 2018)	29777097
GEN	rs34919929	<i>ZCWPW1</i>	Alzheimer-Demenz	$7 \times 10^{-7}$	(Sherva et al., 2020)	23535033
GEN	rs1476679	<i>ZCWPW1</i>	Alzheimer-Demenz	$6 \times 10^{-14}$	(I. E. Jansen et al., 2019)	30617256
GEN	rs12784542	<i>PDZD7</i>	Nikotinabusus	$4 \times 10^{-8}$	(Mengzhen Liu et al., 2019)	30643251
GEN	rs10785192	<i>KRR1</i>	Alzheimer-Demenz	$2 \times 10^{-6}$	(Sherva et al., 2020)	23535033
GEN	rs35305377	<i>PILRB</i>	Alzheimer-Demenz	$5 \times 10^{-8}$	(Marioni et al., 2018)	29777097
GEN	rs56686332	<i>DNAJC15</i>	Depression	$5 \times 10^{-6}$	(Rayner et al., 2019)	31123309
GEN	rs147692810	<i>STEAP2</i>	Schizophrenie	$5 \times 10^{-6}$	(Q. Li et al., 2017)	27846195
GEN	rs527329038	<i>ATG10</i>	Allgemeiner Affekt	$5 \times 10^{-6}$	(Russell et al., 2020)	32473944
GEN	rs543749957	<i>ATG10</i>	Allgemeiner Affekt	$5 \times 10^{-7}$	(Russell et al., 2020)	32473944
LD-SNP + GEN	rs2855812	<i>MICB</i>	Depression	$2 \times 10^{-16}$	(Zhu et al., 2019)	31619474
GEN	rs3130614	<i>MICB</i>	Depression	$1 \times 10^{-11}$	(Baselmans et al., 2019)	30643256
GEN	rs9378160	<i>MICB</i>	Alkoholabusus	$2 \times 10^{-8}$	(Kranzler et al., 2019)	30940813
GEN	rs2811727	<i>LCN6</i>	Multiple Sklerose	$7 \times 10^{-6}$	(International Multiple Sclerosis Consortium, 2019)	31604244
GEN	rs10791111	<i>SNX19</i>	Autismus-Spektrum und Schizophrenie	$1 \times 10^{-8}$	(The Autism Spectrum Disorders Working Group of The Psychiatric Genomics Consortium, 2017)	28540026
GEN	rs10791106	<i>SNX19</i>	Schizophrenie	$1 \times 10^{-15}$	(Lam et al., 2019)	31374203
GEN	rs35774874	<i>SNX19</i>	Schizophrenie	$2 \times 10^{-11}$	(Pardiñas et al., 2018)	29483656

BEZUG	SNP	GEN	MERKMALSOBERBEGRIFF	P-WERT	PAPER	PUBMED-ID
GEN	rs7940866	<i>SNX19</i>	Schizophrenie	$2 \times 10^{-9}$	(Ripke et al., 2013)	23974872
GEN	rs10894294	<i>SNX19</i>	Schizophrenie	$3 \times 10^{-7}$	(Bergen et al., 2012)	22688191
GEN	rs34111070	<i>STRADA</i>	Alzheimer-Demenz	$1 \times 10^{-6}$	(Herold et al., 2016)	26830138
LD-SNP	rs2406253	<i>AC092849.2, TSC22D6</i>	Kognitive Leistungsfähigkeit	$1 \times 10^{-14}$	Okbay et al. (Manuscript: <a href="https://spiral.imperial.ac.uk/bitstream/10044/1/45793/5/main%20text%20final.pdf">https://spiral.imperial.ac.uk/bitstream/10044/1/45793/5/main%20text%20final.pdf</a> )	
LD-SNP	rs1047586	<i>RARRES2, AC005586.2</i>	Kognitive Leistungsfähigkeit	$4 \times 10^{-8}$	(J. J. Lee et al., 2018)	30038396
LD-SNP + GEN	rs201939016	<i>SMC2</i>	Ernährungsweise	$4 \times 10^{-9}$	(Niarchou et al., 2020)	32066663
LD-SNP + GEN	rs2242522	<i>KMT2B</i>	ZNS-Mikrostruktur	$4 \times 10^{-12}$	(Zhao et al., 2019)	31666681
LD-SNP	rs173003	<i>AD000671.3, LIN37, KMT2B</i>	ZNS-Mikrostruktur	$1 \times 10^{-10}$	(Zhao et al., 2019)	31666681
LD-SNP	rs807478	<i>PROSER3</i>	Kognitive Leistungsfähigkeit	$1 \times 10^{-8}$	(Kichaev et al., 2019)	30595370
LD-SNP	rs179570	<i>PROSER3</i>	ZNS-Volumen	$8 \times 10^{-13}$	(Meer et al., 2020)	32665545
LD-SNP	rs10870505	<i>CPXM2 x ANKLE2</i>	Neurologische Labormarker	$9 \times 10^{-8}$	(Wang et al., 2020)	32450446
LD-SNP	rs7212196	<i>CCDC47</i>	Kognitive Leistungsfähigkeit	$2 \times 10^{-8}$	(J. J. Lee et al., 2018)	30038396
GEN	rs658912	<i>ATP6AP1L</i>	Kognitive Leistungsfähigkeit	$4 \times 10^{-13}$	(J. J. Lee et al., 2018)	30038396
GEN	rs11180559	<i>KRR1</i>	Schlafverhalten	$8 \times 10^{-6}$	(Spada et al., 2016)	27126917
GEN	rs1324015	<i>DNAJC15</i>	Kognitive Leistungsfähigkeit	$9 \times 10^{-6}$	(Need et al., 2009)	19734545
GEN	rs187656674	<i>STEAP2</i>	Kognitive Leistungsfähigkeit	$5 \times 10^{-6}$	(Davies et al., 2018)	29844566
GEN	rs7709194	<i>ATG10</i>	Kognitive Leistungsfähigkeit	$2 \times 10^{-10}$	(J. J. Lee et al., 2018)	30038396
GEN	rs2173934	<i>ATG10</i>	Allgemeiner Affekt	$7 \times 10^{-10}$	(Linnér et al., 2019)	30643258
GEN	rs114707880	<i>C4A</i>	Kognitive Leistungsfähigkeit	$4 \times 10^{-9}$	(J. J. Lee et al., 2018)	30038396
GEN	rs431204	<i>CYP21A2</i>	Kognitive Leistungsfähigkeit	$1 \times 10^{-6}$	(Davies et al., 2018)	29844566
GEN	rs3130614	<i>MICB</i>	Allgemeiner Affekt	$1 \times 10^{-11}$	(Baselmans et al., 2019)	30643256
GEN	rs2534681	<i>MICB</i>	Kognitive Leistungsfähigkeit	$1 \times 10^{-10}$	(J. J. Lee et al., 2018)	30038396
GEN	rs62397979	<i>MICB</i>	Neurologische Labormarker	$1 \times 10^{-26}$	(Hillary et al., 2019)	31320639
GEN	rs3131638	<i>MICB</i>	Schlafverhalten	$8 \times 10^{-10}$	(P. R. Jansen et al., 2019)	30804565

BEZUG	SNP	GEN	MERKMALSOBERBEGRIFF	P-WERT	PAPER	PUBMED-ID
GEN	rs10401695	<i>UPK1A</i>	ZNS-Mikrostruktur	$6 \times 10^{-10}$	(Zhao et al., 2019)	31666681
GEN	rs23595	<i>ZBTB32</i>	ZNS-Mikrostruktur	$1 \times 10^{-10}$	(Zhao et al., 2019)	31666681
GEN	rs707916	<i>DDAH2</i>	Allgemeiner Affekt	$2 \times 10^{-13}$	(Nagel, Watanabe, Stringer, Posthuma, & Sluis, 2018)	29500382
GEN	rs11545332	<i>DDX11</i>	Kognitive Leistungsfähigkeit	$3 \times 10^{-6}$	(Donati, Dumontheil, Pain, Asbury, & Meaburn, 2021)	33594131
GEN	rs9479479	<i>MTRF1L</i>	ZNS-Volumen	$9 \times 10^{-6}$	(Alliey-Rodriguez et al., 9AD)	31530798
GEN	rs62436127	<i>MTRF1L</i>	Schlafverhalten	$3 \times 10^{-27}$	(Jones et al., 2019)	30696823
LD-SNP	rs28386778	<i>AC040958.1, CSH1</i>	Ernährungsweise	$6 \times 10^{-6}$	(Guénard et al., 2017)	28644415
GEN	rs35305377	<i>PMS2P1</i>	ZNS-Volumen	$1 \times 10^{-8}$	(Satizabal et al., 2019)	31636452
GEN	rs35305377	<i>PILRB</i>	ZNS-Volumen	$1 \times 10^{-8}$	(Satizabal et al., 2019)	31636452
GEN	rs73215715	<i>STEAP2</i>	ZNS-Volumen	$9 \times 10^{-6}$	(D. C. Cai et al., 2014)	25130324
GEN	rs199619373	<i>C4A</i>	Neurologische Labormarker	$4 \times 10^{-8}$	(Chai et al., 2020)	31628463
GEN	rs1349375	<i>SMC2</i>	Sensorimotor dexterity	$2 \times 10^{-7}$	(Greenwood et al., 2021)	31596458
GEN	rs23595	<i>ZBTB32</i>	ZNS-Mikrostruktur	$2 \times 10^{-15}$	(Meer et al., 2020)	32665545
GEN	rs9889815	<i>C17orf97</i>	ZNS-Volumen	$4 \times 10^{-7}$	(Alliey-Rodriguez et al., 9AD)	31530798

**Beschreibung:** Ergebnisse der GWAS-Auswertung vom 05.07.2021.

Als Suchbegriff in GTE<sub>x</sub> wurde jeweils der Name jedes Gens und jedes zu diesem Gen gehörigen eQTL-SNP mit einem Kopplungsungleichgewicht mit  $r^2 > 0,8$  verwendet. In der ersten Spalte wird jeweils angegeben, ob es sich bei dem in der GWAS-Studie erwähnten Gen oder LD-SNP um denjenigen Bezugspunkt handelt, der ursprünglich als Suchbegriff fungierte; es gibt zwei Verbindungen, bei denen sowohl für den in dieser Arbeit beschriebenen eQTL-SNP als auch das zugehörige Gen bereits klar ein Zusammenhang zu einem Merkmal definiert wurde. Die Merkmale wurden nach Oberbegriffen geordnet, der entsprechende p-Wert angegeben und die jeweils zugehörige Studie zusammen mit ihrer Pubmed-ID angegeben.

# Danksagung

Viele Menschen hatten an dieser Arbeit ihren direkten Anteil. Ich möchte mich bei Martina und Thomas bedanken, die die beste Betreuungsarbeit geleistet haben, die ich mir hätte vorstellen können. Es hat unheimlichen Spaß gemacht und ich freue mich auf weitere Projekte. Besonders möchte ich mich auch bei Domi bedanken, weil sie nicht nur auch die Betreuung mit übernommen hat, sondern ich ihr auch zahlreiche tolle Abbildungen in der Arbeit zu verdanken habe. Ich danke auch Frau Prof. Wieczorek, die sich als Zweitgutachterin zur Verfügung gestellt hat und an deren Institut für Humangenetik ich dieses Projekt präsentieren durfte, und Herrn Prof. Seitz, der mir mehr über Neurologie beigebracht hat, als jeder andere, und der sich bereits als Drittgutachter bereiterklärt hat. Ebenso bedanke ich mich bei Jens Kirchhoff, ohne dessen technische Unterstützung die Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Auch möchte ich den anderen Mitgliedern der Forschungsgruppe „Klinische Neuroanatomie“ sowie Frau Prof. Amunts und sämtlichen weiteren Mitarbeitern des INM-1-Instituts in Jülich und meinen Arbeitskollegen aus der Neurologie der LVR-Klinik Düsseldorf für ein wirklich tolles Arbeitsumfeld danken.

Es haben mir eine Menge Menschen im persönlichen Umfeld mit Rat und Motivation zur Seite gestanden. Mein besonderer Dank und die Widmung dieser Arbeit gehört meinen Eltern, die mich auch in sehr schwierigen Zeiten begleitet, mir immer mit Motivation zur Seite gestanden haben und nicht zuletzt das gesamte Studium mitsamt der Dissertation ermöglicht haben. Ich bedanke mich außerdem bei meinem Bruder, der mich besser kennt als die meisten und trotzdem immer hinter mir stand und bei meinen Großeltern, die mich zu einem guten Teil mit großgezogen haben.

Ich bedanke mich auch bei all meinen Freunden, die mir in den Jahren der Arbeit zur Seite standen. Hervorheben möchte ich Fritz, meinen ältesten Freund, der mir seine Hilfe als Lektor zur Verfügung gestellt hat; Dominik, mit dem ich die Energie für diese Arbeit tanken konnte; Max und Felix, die mich immer motiviert und angespornt haben, und die mir gemeinsam mit Philip und Phillip als DSA-Gruppe die größte und wichtigste Ablenkung geschenkt haben; Katta und Torben, die mir immer beigestanden haben und mit mir die Erfahrung geteilt haben, so eine Arbeit zu schreiben.

Ich danke euch und Ihnen allen vom Herzen. Ich bin froh, diese Arbeit geschrieben zu haben, und umso froher um alle, die mich dabei begleitet haben.