

Diplomarbeit

**Genetische Basis der Aggression und potenzielle
Angriffspunkte für Psycho- und Neuropharmaka**

eingereicht von

Anna Ammer

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde
(Drⁱⁿ. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Lehrstuhl für Pharmakologie

unter der Anleitung von Betreuer*innen

Ass.-Prof. Priv.-Doz. Dr.med.univ. PhD. Florian Reichmann

Graz 13.01.2023

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 13.01.2023

Anna Ammer e.h.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich gerne bei allen bedanken die mich während der Erstellung der Arbeit und während des ganzen Studiums unterstützt haben.

Ein besonderer Dank gilt meinen Diplomarbeitsbetreuer Ass.-Prof. Priv.-Doz. Dr.med.univ. PhD. Florian Reichmann, für die umfangreiche, konstruktive und vor allem geduldige Unterstützung.

Auch allen meinen Freund*innen insbesondere meinen besten Lernpartnerinnen Esther und Claudia (und Korax) möchte ich besonders danken. Vielen Dank, dass ihr das Studium zu einer sehr besonderen Zeit gemacht und ohne euch wäre es nicht möglich gewesen.

Zuletzt möchte ich auch noch meiner Familie, besonders meinen Eltern, für eure bedingungslose Unterstützung während des gesamten Studiums danken.

Zusammenfassung

Einleitung: Aggressives Verhalten ist eine normale, notwendige, in der Evolution erhalten gebliebene Verhaltensweise. Neben Nutzen wie Beschaffung und Verteidigung von Ressourcen bringt es auch Kosten in Form von Zeit, Energie und Verletzungsgefahr mit sich. Die Entstehung von aggressiven Verhalten ist noch nicht geklärt. Beteiligt daran sind Genetik, Umweltbelastung, soziokulturelle Umstände, Epigenetik Geschlecht, Neurotransmitter und Hormone. Ein menschlich lebensbedrohliches Verhalten wird als pathologisch angesehen. Geht das aggressive Verhalten eines Tieres über das arttypische hinaus wird es ebenfalls als pathologische Aggression bezeichnet. Der Zebrafisch ist ein Wirbeltier und weist eine ähnliche Struktur des Nervensystems wie der Mensch auf. Die Basensequenz der Fische stimmt zu etwa 70% mit der menschlichen überein. 84 % der Gene, von denen bekannt ist, dass sie mit menschlichen Krankheiten in Verbindung stehen, haben ein Äquivalent im Zebrafisch. Bei Zebrafischen kann aggressives Verhalten anhand von einem Zweikampf mit einem Artgenossen oder durch die Interaktion eines Fisches mit seinem Spiegelbild verlässlich erfasst werden, was die Möglichkeit eröffnet neue, für den Menschen relevante therapeutische Angriffspunkte zu finden.

Methoden und Ergebnisse: Basierend auf dem RNA-Sequenzierungsdatensatz einer rezent publizierten Studie wurden in dieser Diplomarbeit neue Erkenntnisse hinsichtlich aggressionsrelevanter Gene gewonnen. Es wurde untersucht, welche unterschiedlich exprimierten Gene zwischen hoch- und wenig aggressiven Zebrafischen auch im Menschen vorhanden sind. Jene, welche eine besonders hohe Übereinstimmung in der Basensequenz zum humanen Ortholog aufwiesen und zusätzlich Verbindungen zu neuropsychiatrischen Erkrankungen hatten, wurden mithilfe einer Literaturrecherche genauer betrachtet. Im Detail zeigten 122 Gene des Datensatzes eine 1:1 Orthologie zu einem menschlichen Gen. Keines dieser Gene wurde bereits mit aggressiven Verhalten in Verbindung gebracht. Allerdings stehen 34 der Gene mit neuropsychiatrischen Erkrankungen, welche auch mit aggressiven Verhaltensweisen assoziiert sind, in Zusammenhang. Die 10 gefundenen Gene mit der höchsten Orthologie, *Chimerin 1 (CHN1)*, *Vesicle Amine Transport 1 Like (VAT1L)*, *Arachidonate 5-Lipoxygenase (ALOX5)*, *Nucleotid Binding Protein 1 (NUBP1)*, *Guanidinoacetate N-Methyltransferase (GAMT)*, *G-Protein Coupled Receptor 139 (GPR139)*, *DnaJ Heat Shock Protein Family (Hsp40) Member A1 (DNAJA1)*, *S100*

laCalcium binding Protein A1 (S100A1), Platelet Activating Factor Acetylhydrolase 1b Catalytic Subunit 2 (PAFAH1B2) und Cholinergic Receptor Nicotinic Alpha 6 Subunit (CHRNA6) wurden genauer beschrieben.

Diskussion: Ein Teil der beschriebenen Gene könnten vielversprechende neue Ansatzpunkte in der Behandlung von neuropsychiatrischen Erkrankungen darstellen oder helfen Risikogruppen zu identifizieren. *CHN1* und *ALOX-5* spielen zum Beispiel bei Alzheimer Demenz eine Rolle. Es gibt bereits Präparate, mit *ALOX-5* als Angriffspunkt wie die Isoliqurtigenin-Derivate und das bereits zugelassene Zileuton. *NUPBI* wiederum steht mit Depressionen in Verbindung und *GPRI39* ist für die Regulierung von Suchtverhalten von Bedeutung. All diese Erkrankungen können potentiell zu erhöhter Aggression führen, weshalb Studien diesbezüglich von Interesse wären. Die pharmakologische Therapie der Behandlung von aggressiven Verhalten beläuft sich derzeit hauptsächlich auf atypische Antipsychotika, Antikonvulsiva und Lithium, die aber nicht spezifisch gegen exzessive Aggression entwickelt wurden und daher auch zahlreiche Nebenwirkungen aufweisen. Der Zebrafisch bietet mit seiner hohen genetischen Homologie zur humanen Nukleotidsequenz und seiner Empfindlichkeit gegenüber neurotroper Medikamente als Versuchstier in der Neurowissenschaft gut geeignete Eigenschaften. Unabhängig davon wie gut ein experimentelles Tiermodell ist, ist es aber nicht möglich eine komplexe Störung der humanen Gehirnleistung vollständig abzubilden, weshalb dringend weitere humane Studien benötigt werden um bessere Therapeutika für exzessives aggressives Verhalten zu entwickeln.

Abstract

Introduction: Aggressive behaviour is a normal, necessary and evolutionarily conserved behaviour. In addition to benefits such as the acquisition and defence of resources, it also has costs in terms of time, energy and risk of injury. The origins of aggressive behaviour are still not known. Genetics, environmental stress, socio-cultural circumstances, epigenetics, gender, neurotransmitters and hormones are all involved. Human life-threatening behaviour is considered pathological. When an animal's aggressive behaviour goes beyond what is typical for its species, it is also called pathological aggression. The zebrafish is a vertebrate. Its nervous system is similar to that of humans. The zebrafish's base sequence is about 70% identical to that of the human genome. 84% of the genes that are known to be associated with human diseases have an equivalent in the zebrafish. In zebrafish, aggressive behaviour can be reliably detected through a duel with another zebrafish or through the interaction of one fish with its mirror image. This opens up the possibility of identifying new therapeutic targets relevant to humans.

Methods and results: Based on the RNA sequencing dataset of a recently published study, this thesis has provided new insights into aggression-related genes. It was investigated which differentially expressed genes between high aggressive and low aggressive zebrafish are also present in humans. Genes with a high degree of sequence similarity to the human orthologue, and which were also associated with neuropsychiatric disorders, were further investigated with a literature search. 122 genes in the data set showed a 1:1 orthology to a human gene. None of these genes had previously been associated with aggressive behaviour. However, 34 of the genes are associated with neuropsychiatric disorders, which can also be associated with aggressive behaviour. The 10 genes with the highest orthology were *chimerin 1 (CHN1)*, *vesicle amine transport 1 like (VAT1L)*, *arachidonate 5-lipoxygenase (ALOX5)*, *nucleotide binding protein 1 (NUBP1)*, *guanidinoacetate N-methyltransferase (GAMT)*, *G-protein coupled receptor 139 (GPR139)*, *DnaJ heat shock protein family (Hsp40) member A1 (DNAJ1)*, *S100 la-calcium binding protein A1 (S100A1)*, *platelet activating factor acetylhydrolase 1b catalytic subunit 2 (PAFAH1B2)* and *cholinergic receptor nicotinic alpha 6 subunit (CHRNA6)*.

Discussion: Some of the genes described may represent promising new targets for the treatment of neuropsychiatric diseases or/and may help to identify risk groups. *CHN1* and *ALOX-5*, for example, contribute to Alzheimer's disease. There are already drugs targeting

ALOX-5, such as the isoliquirtigenin derivatives and the already approved Zileuton. *NUPB1* is associated with depression and *GPR139* is important in regulating addictive behaviour. All of these disorders can potentially lead to increased aggression. Studies in this area would be of great interest. Pharmacological treatment of aggressive behaviour currently relies mainly on atypical antipsychotics, anticonvulsants and lithium, which are not specifically designed to treat excessive aggression. Therefore they have many side effects. The zebrafish, with its high genetic homology to the human nucleotide sequence and its sensitivity to neurotropic drugs, offers well-suited characteristics as a test animal in neuroscience. However, no matter how good an experimental animal model is, it cannot fully reproduce a complex disorder of human brain function, so further human studies are urgently needed to develop better treatments for excessive aggressive behaviour.

Inhalt

Eidesstattliche Erklärung	1
Danksagung	2
Zusammenfassung	3
Abstract.....	5
Abkürzungsverzeichnis	9
Abbildungsverzeichnis	13
1. Einleitung	14
1.1. Definition Aggression	14
1.1.1. Einteilung	14
1.1.2. Entstehung	15
1.1.3. Intervention und Prävention	17
1.2. Humane Aggressionsforschung.....	19
1.2.1. Zwillingsstudien	20
1.2.2. Molekulargenetische Studien	21
1.2.2.1.GWAS	21
1.2.2.1.1.Neurotransmitter.....	21
1.2.2.2.Hormonsysteme	25
1.2.3. Epigenetik.....	27
1.3. Geschlecht	29
1.4. Tiermodelle in der Aggressionsforschung.....	32
1.4.1. Allgemeines	32
1.4.2. Nagetiere.....	33
1.4.3. Zebrafisch	34
1.4.4. Ziele der Diplomarbeit.....	35

2.	Material und Methoden	37
3.	Ergebnisse.....	39
3.1.	CHN1.....	44
3.2.	VAT1L	46
3.3.	ALOX5	46
3.4.	NUBP1	48
3.5.	GAMT	49
3.6.	GPR139	50
3.7.	DNAJA1	51
3.8.	S100A1	52
3.9.	PAFAH1B2	53
3.10.	CHRNA6.....	54
4.	Diskussion	56
5.	Literaturverzeichnis	65
	Anhang	84

Abkürzungsverzeichnis

5

5HIAA · 5-Hydroxyindolylessigsäure

5-HPETE · 5-Hydroxyperoxyarachidonsäure

5HT · 5-Hydroxytryptamin

5-HTR1A · 5-Hydroxytryptamin Rezeptor 1A

5-HTR1B · 5-Hydroxytryptaminrezeptor 1B

5HTT · Serotonintransporter

5HTT-LRP · Serotonin-Transporter-Linked Promotor Region

A

AD · Alzheimer Demenz

ADHS · Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung

AGAT · Arginin-Glycin-Amidino transferase

ALOX5 · Arachnoidonsäure 5-Lipoxydase

ATP · Adenosintriphosphat

AVP · Vasopressin

AVPR1A · Arginin Vasopressin Rezeptor 1A

B

BDHI · Buss Durkee Hostility Inventar

C

CDH-13 · Cadherin 13

CHN1 · Chimerin 1

CHRNA6 · Cholinergischer Rezeptor Nikotin Alpha 6 Untereinheit

CNV · Kopienanzahlvarianten

COMT · Catechol-O-Methyl-Transferase

CysLTs · Cysteinyl Leukotriene

D

DAT1 · Dopamintransporter 1

DEGs · differentially expressed genes, proteinkodierende Gene

DMSIV · Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

DNA · Desoxyribonukleinsäure

DNAJA1 · DnaJ Homolog Unterfamilie A Mitglied 1

DRD2 · Dopamin Rezeptor 2

DRD4 · Dopamin Rezeptor 4

F

FDA · Food and Drug Administration

FLAP · 5-Lipogenase aktivierendes Protein

G

GABA · Gamma-Aminobuttersäure

GAMT · Guanidinoacetate N-Methyltransferase

GAMT-D · Guanidinoacetate-Methyltransferase Defizit

GPCRs · G-Protein gekoppelte Rezeptoren

GPR139 · G-Protein Gekoppelter Rezeptor 139

GWAS · Genomweite Assoziationsstudien

H

HAZ · high mirror aggression; hohe Spiegelaggression

HPA · Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden Achse

Hsp · Hitzeschock Protein

HTR2A · 5-Hydroxytryptamin Rezeptor 2A

I

ISL · Isoliquiritigenin

L

LAZ · low mirror aggression; niedrige Spiegelaggression

LOX-5 · Arachnoidat-5-Lipooxygenase

LRRTM4 · Leucine-Rich Repeat Transmembrane Neuronal Protein 4

LTB4 · Leukotrien B4

LTD4 · Leukotrien D4

M

MAO-A · Monoaminoxidase-A

MAPK · Mitogen Aktivierende Protein Kinase

MAPK8IP2 · Mitogen-Activierende Protein Kinase 8 Interagierendes Protein 2

MCI · Mild Cognitive Impairment; leichte kognitive Störung

MDD · Major Depression

MIA · Mirror induced aggression, spiegelinduziertes Aggressionsverhalten

MSH · melanozytenstimulierendes Hormon

N

Na⁺ · Natrium

nAChRs · nikotinische Acetylcholinrezeptoren

ND · Nikotinabhängigkeit

NFT · Neurofibrillenbündel

NUBP1 · Nukleotid bindendes Protein 1

P

PAF · Plättchen aktivierender Faktor

PAFAH1B2 · Plättchen aktivierender Faktor Acetylhydrolase 1b Katalytische Untereinheit 2

PCR · Polymerase Kettenreaktion

PD · Morbus Parkinson

PTBS · Posttraumatische Belastungsstörung

R

RNA · Ribonukleinsäure

RNF41 · Ring Finger Protein 41

S

S100A1 · S100 Calcium bindendes Protein A1

SGLT2 · Natrium Glukose Transport Protein 2

SLC6A3 · solute carrier 6 Member 3; Dopamintransporter Gen 6 Mitglied 3

SLC6A4 · Solute Carrier Familie 6 Mitglied 4

SLCA5 · Natrium Glukose Kotransporter A5

SNP · single nucleotide polymorphisms; Einzelbasenaustausche

T

T3 · Trijodthyronin

T4 · Thyroxin

TPH1 · Tryptophanhydroxylase 1

TPH2 · Tryptophanhydroxylase 2

U

UCMS · unvorhersehbarer chronischer leichter Stress

V

VAT1L · Vesikel Amin Transportprotein 1

VNTR · variable Anzahl an Tandem Repeats

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Epigenetik und Genexpression	29
Abbildung 2: Orthologie	39
Abbildung 3: Ausschlussprozess	41
Abbildung 4: Geschlechterunterschiede in der Genexpression der 1:1 Orthologen vor und nach Ausschluss	42
Abbildung 5: Neuropsychiatrische Krankheiten	43
Abbildung 6: Prozentuale Verteilung der Orthologie der ersten 10 Genen welche in Zusammenhang mit neuropsychiatrischen Erkrankungen stehen	44

1. Einleitung

1.1. Definition Aggression

Es gibt keine einheitliche Definition von Aggression, so finden sich in Literatur und Wissenschaft eine Vielzahl von Erklärungen. Baron und Richardson bezeichnen aggressives Verhalten so, dass dieses auf das Ziel ausgerichtet ist, ein anderes Lebewesen zu schädigen oder zu verletzen, welches eine solche Behandlung vermeiden möchte (1,2). Eine einfachere Darstellung wäre, dass man mit aggressivem Verhalten Schaden und Verletzungen zufügt oder mit diesen Konsequenzen droht (1,3). Das aggressive Verhalten ist in der Evolution erhalten geblieben. Es schützt die sozialen Hierarchien und wertvolle Ressourcen wie Partner, Nahrung und Territorium. In der Regel ist Aggression ein normaler, sogar notwendiger, Bestandteil des Sozialverhaltens (4). Obwohl aggressives Verhalten Wettbewerbsvorteile bei der Beschaffung oder Verteidigung von Ressourcen bringen kann, ist es mit hohem Aufwand in Form von Zeit und Energie oder auch Verletzungsgefahr verbunden (5). Unter Berücksichtigung dieser Kosten und Vorteile hat das Ausleben eines angemessenen Aggressionsniveaus zum richtigen Zeitpunkt, tiefgreifende Auswirkungen auf die Fitness (6). Lebensbedrohliche Formen von Aggression werden als pathologisches menschliches Verhalten angesehen (4).

1.1.1. Einteilung

Klinisch wird aggressives Verhalten in der Regel entweder als proaktiv oder reaktiv eingeordnet. Diese Klassifizierungen sind mit spezifischen Verhaltensmerkmalen, verbunden, die für eine psychiatrische Störung relevant sind. Die proaktive Aggression ist zielgerichtet und geplant um etwas Wertvolles, wie beispielsweise ein Objekt, Belohnung, Macht, Status etc., zu erhalten. Aggressives Verhalten wird mit geringer emotionaler Reaktivität (Hypoarousal), ohne Grundlage einer Provokation, initiiert. Die Motivation stellt eine Belohnung beziehungsweise Dominanz gegenüber anderen dar. Gewisse Aspekte der proaktiven Aggression kann man auch in der Drogensucht wiederfinden: Trotz nachteiliger Folgen wird dabei zwanghaft gehandelt. Auch Rückfälle in die Aggression nach der Abstinenz, sind häufig (4,7,8). Außerdem sind Täter*innen oft der Überzeugung, dass Gewalt und aggressives Verhalten zu einem günstigen Ergebnis führen werden (7,9,10). Proaktive Aggression wird häufig mit Psychopathie (11), körperlicher Aggression und

Gewaltdelikten (12) in Verbindung gebracht (7). Im Gegensatz dazu zeichnet sich die reaktive Aggression durch eine hohe emotionale Reaktivität (Hyperarousal) aus. Sie ist von Ärger und Wut bestimmt. Es wird impulsiv und feindselig, oft als Reaktion auf eine wahrgenommene Provokation oder Frustration, gehandelt (4,7). Reaktive Aggression ist verknüpft mit Missbrauch (13), negativer Emotionalität und Impulsivität (7,14). Eine weitere Einteilung kann in die direkte und indirekte Aggression vorgenommen werden (15). Ein Beispiel direkter Aggression wäre körperlich aggressives Verhalten, wie Beißen, Schlagen, Schubsen, Treten oder Würgen (15,16). Indirekte Aggression wird auch oft gleichgestellt mit relationaler und sozialer Aggression. Diese ähneln sich zumindest auf den ersten Blick, besonders auch wegen ihres manipulativen Charakters. Indirekte Aggression zeichnet sich dadurch aus, dass der Schaden an einer anderen Person hinterrücks ausgeführt wird. So kann man anderen beispielsweise Schaden zuzufügen, indem sie ausgenutzt werden, Gerüchte verbreitet werden, jemand aus der Gruppe ausgeschlossen oder ignoriert wird. Relationale Aggression zielt meist darauf ab Beziehungen zu zerstören, auch diese Form kann hintenherum geschehen, aber auch offen. Ähnlich dazu ist die soziale Aggression, welche besonders darauf abzielt durch soziale Manipulation die Stellung des Opfers in der sozialen Hierarchie zu mindern. Auch diese Form kann offen oder hinterrücks ausgeführt werden (15). Meist kann man aggressives Verhalten aber nicht nur einer Kategorie zuordnen (4,7). Etwa die Hälfte der Varianz von aggressiven Verhalten kann durch Genetik, und die andere Hälfte durch Umwelteinflüsse erklärt werden (17).

1.1.2. Entstehung

Mit dem Thema der Aggression wird sich wohl schon seit Beginn der Menschheit auseinandergesetzt. So kann man Erzählungen von aggressiven Verhalten schon im Alten Testament wie von Kain und Abel wiederfinden. Von Aristoteles im antiken Griechenland über Jean Jacques Rousseau wird bis heute darüber diskutiert. So haben sich im 20. Jahrhundert zumindest zwei Lager herausgebildet. Eine rein psychologische Sichtweise wäre, dass der Mensch seine Aggressivität von seiner Umwelt lernt und wenn er diese noch nie erlebt hat auch nicht aggressiv handeln könnte, wenn er sich verteidigen müsste. Dahingegen wäre eine rein biologische Sichtweise, dass der Mensch animalisch instinktiv seine Aggressionen auslebt. Es scheint offensichtlich, dass eine große Lernkomponente hinter aggressiven Verhalten steht, ähnlich wie auch bei anderen körperlichen Fähigkeiten, die eine starke genetisch-instinktive Grundlage haben, wie beispielsweise das Essen (18).

Die Theorie des sozialen Lernens besagt, dass das Sozialverhalten hauptsächlich durch Beobachtung anderer entsteht. Dieses Phänomen kann man beispielsweise im Sport beobachten, dort zählen die aggressivsten Spieler oft auch zu den Erfolgreichsten. Wenn Kinder für ihr aggressives Verhalten auch noch belohnt werden, bestärkt sie das in ihrem Verhalten (19). In einer Studie wurde das Verhalten von Kindern welche vorher Erwachsene beobachtet hatten untersucht (20). Die Erwachsenen waren angewiesen eine aufblasbare Puppe gewalttätig und aggressiv zu behandeln, diese also zu schlagen, zu treten und anzuschreien. Anschließend durften die Kinder mit der Puppe spielen. Diejenigen die vorher aggressive Erwachsene beobachtet hatten, ahmten das Verhalten dieser nach oder erfanden andere Formen die Puppe zu misshandeln. Kinder, die vorher keine aggressiv auf die Puppe einschlagenden Erwachsene beobachtet hatten, zeigten quasi auch kein gewalttätiges Verhalten dieser gegenüber. Diese Beobachtung stützt die These, dass soziales Verhalten erlernt wird (19,20). Weitere Studien deuten darauf hin, dass Kinder gehäuft Aggressionen, wütendes Verhalten und böswillige Ansichten zeigen, wenn sie Beobachter von Gewalt waren (19,21). Jedoch gibt es auch Meta-Analysen, welche die These ablehnen und keinen Zusammenhang feststellen konnten (19,22). Es hat Hinweise gegeben, dass Videospiele, welche den Spieler durch Töten von Personen belohnen, es wahrscheinlicher machen, dass der Spieler im Anschluss mit feindseligen und aggressiven Gefühlen, Gedanken oder Handlungen interagiert (19,21,23). Diese Meinung wurde aber kontrovers diskutiert. Eine Metaanalyse ergab, dass der Zusammenhang zwischen Gewaltspielen und aggressivem Verhalten vernachlässigbar ist. Ein größerer Zusammenhang konnte zwischen Gewaltspielen und Desensibilisierung (das heißt Entmenschlichung, verminderte Empathie oder emotionale Reaktion auf Gewalt) festgestellt werden (24). Tremblay et. al (18) stellen aber die Behauptung auf, sofern körperliche Gewalt im Fernsehen die Kinder gewalttätiger machen würde, die körperliche Aggression im Alter auch zunehmen sollte, da man mit zunehmenden Alter auch mehr Gewalt ausgesetzt ist. Jedoch zeigen Längsschnittstudien einen Rückgang von körperlicher Aggression bis zum Jugendalter. Durch die Entwicklungsverläufe konnte man feststellen, dass körperliche Aggression häufig im ersten Lebensjahr beginnt und bis zum dritten und vierten Lebensjahr steigt und dann wieder absinkt. Die Tatsache, dass körperliche Aggression bereits im ersten Lebensjahr beginnt spricht dafür, dass es nicht zwingend nötig ist Menschen bei aggressiven Verhaltensweisen zu beobachten, um selbst welche zu entwickeln und spricht für eine genetische Komponente. Mehrere Studien zeigen den Zusammenhang zwischen aggressivem Verhalten und

Merkmale des sozialen Umfelds auf (18). Durch Zwillings- und Adoptionsstudien konnte man herausarbeiten, dass Umweltfaktoren einen großen Einfluss haben, besonders die Umwelteinflüsse, welche nicht vom Zwillingspartner*in geteilt werden, also individuelle Faktoren sind. Gene können auch mit der Umwelt zusammenwirken und so eine große Variation in sozialen Verhaltensweisen generieren. Dies bedeutet also, dass genetische Auswirkungen auf einen bestimmten Phänotyp durch Umweltfaktoren modifiziert werden können. So kann die Genexpression je nach Umweltbedingungen vermindert oder auch erhöht sein. Diese Erkenntnisse decken sich auch mit früheren Untersuchungen, wie zum Beispiel der Studie von Milgram et. al. (25), welche zeigte, dass Menschen in bestimmten Situationen zu aggressiven Verhalten überredet werden können. Es reagierten jedoch nicht alle Personen gleich aggressiv. 35% der Teilnehmer*innen verweigerten die Anweisung mittels 450 Volt anderen Personen einen Elektroschock zu verabreichen. Dies zeigt auf, dass das Umfeld und soziale Situationen eine große Rolle bei der Beeinflussung aggressiven Verhaltens spielen und dass es auch in Extremsituationen eine große individuelle Spannbreite von aggressiven Verhalten gibt (17,25). So können zum Beispiel unterschiedliche familiäre Belastungen und soziale Benachteiligungen mit genetischen Aspekten aggressiven Verhaltens interagieren. Deswegen schlagen Tuvblad et. al (17) vor, dass die meisten Menschen unter den richtigen Umständen potenziell aggressiv und gewalttätig handeln könnten, aber nicht jeder unter den gleichen Umständen diesen Verhaltensweisen erliegt. Selbst wenn es Personen mit der gleichen Kombination aus genetischem Risiko und Umweltanfälligkeit geben würde, müssen diese nicht notwendigerweise ein gleich hohes Aggressionsniveau zeigen, da es sich lediglich um ein erhöhtes Risiko handelt und dieses nicht determiniert ist.

1.1.3. Intervention und Prävention

Gesellschaftlich wird die Frage aufgeworfen, wie man mit aggressiven Personen umgehen soll. Derzeit wird sowohl im Justizsystem als auch im privaten Kontext mit Bestrafung gearbeitet. Jedoch ist nachgewiesen, dass extreme Sanktionen wie Körperverletzung gewalttätiges Verhalten sogar induzieren kann (19,26). Ideale Laborbedingungen haben zwar gezeigt, dass Bestrafung durchaus abschreckend wirken kann. Allerdings wirkt diese nur unter speziellen Kriterien, sie muss rasch und zuverlässig, sowie zwangsläufig unmittelbar nach der zu bestrafenden Tat ausgeführt werden. In der Realität ist dies aber mit einer langsam funktionierenden Judikative häufig nicht der Fall. So wurde die USA, trotz

einiger Befürchtungen, auch nicht mit Gewaltverbrechen überflutet, als die Todesstrafe aufgehoben wurde (19). Nach Freuds Theorie sollte man Aggressionen mit aggressiven Verhalten behandeln können. Sein Prinzip der Katharsis beruht darauf, dass man kumulierende aggressive Gedanken freisetzen sollte. Sofern dieses aggressive Gedankengut nicht abgelassen wird, könnten sich schlimmstenfalls psychiatrische Erkrankungen entwickeln. Allerdings wurde diese These widerlegt, beispielsweise damit, dass Ausübung und Zuschauen konkurrierender Spiele aggressives Verhalten fördern (19). Die bestmögliche Intervention für aggressives Verhalten stellt wohl die Prävention dar. Wie bereits beschrieben ist bekannt, dass aggressives Verhalten bereits im Kleinkindalter beginnt (18). Um präventiv gegen die Entwicklung von chronisch aggressiven Verhalten vorzugehen, gibt es die These, dass man mit Maßnahmen möglichst früh ansetzen sollte. Dies wurde beispielsweise in den USA an schwangeren, armen und jungen Frauen beobachtet. Hier besuchten Krankenschwestern die Frauen von der 24. Schwangerschaftswoche bis zum ersten Geburtstag des Kindes und unterstützen diese in persönlicher Entwicklung, Bildung, Beruf, Familienplanung, Gesundheit, inklusive präventive Themen wie beispielsweise Rauchen und gesunde Ernährung der Familie. Im Weiteren wurden sowohl Mutter wie auch Kind psychisch begleitet und ihnen gemeinnützige Angebote aufgezeigt. Die Kinder mit Unterstützung wurden auf diese Interventionen hin weniger missbraucht oder vernachlässigt, zudem waren die Mütter auch in geringeren Maß straffälliger, als die Vergleichsgruppe. Bei einer randomisierten Nachbeobachtung 19 Jahre nach der Studie konnte ein Rückgang an Festnahmen der weiblichen Nachkommen gezeigt werden, bei Jungen konnten keine signifikanten Effekte durch das Programm gezeigt werden (18,27,28). Eine aktuellere Studie wurde in Irland mit 233 schwangeren Frauen durchgeführt. Diese wurden zufällig in zwei Gruppen eingeteilt. Die Einen erhielten ein Programm mit niedriger und die Anderen ein Programm mit hoher Unterstützung. Die mit hoher Unterstützung erhielten Beistand in der Form von Eltern und Hausbesuchen bis zum Schuleintritt. Nach 5 Jahren konnten signifikante Ergebnisse gezeigt werden. Mehrere Entwicklungsmerkmale wie beispielsweise die Sprache, Aufmerksamkeit, motorische Fähigkeiten oder soziale Kompetenz verbesserten sich, jedoch nicht das aggressive oder oppositionelle Verhalten (18). In den USA gibt es Programme für Kinder in der Vorschulzeit. Beim High-Scope Perry Preschool Projekt erhielten afroamerikanische Kinder von 3 bis 4 Jahren von Eltern mit niedrigen Intelligenzquotienten, zwei Jahre lang wöchentliche Hausbesuche und ein tägliches Programm, um ihre kognitiven Fähigkeiten zu

schulen. In Langezeituntersuchungen, welche bis zum Alter von 40 Jahren reichten, konnte gezeigt werden, dass die Kinder im Programm eher den Schulabschluss absolvierten, einen Beruf und ein höheres Einkommen im Vergleich zu der Kontrollgruppe hatten (18). Zudem wurden diese auch weniger inhaftiert. Es konnte in einer anderen Studie nachgewiesen werden, dass das Programm eher auf die sozialen, als auf die eigentlich angestrebten kognitiven Fähigkeiten abzielte (18,29). In den 1990er Jahren konnte durch ein großes randomisiertes Projekt in vier US-Bundesstaaten (n=891) gezeigt werden, dass auch Maßnahmen im Grundschulalter wirksam sein können. Etwa ein Drittel der Teilnehmenden konnten selbstregulierende Fähigkeiten in der Kindheit (im Alter von 6-11 Jahren), wie prosoziales Verhalten, Emotionsregulation und Problemlösung, aufbauen. Diese sorgten für eine niedrigere Kriminalität und wirkten präventiv auf die psychische Gesundheit (18,30). Diese genannten Langzeitstudien haben die Einschränkung, dass keine epigenetischen, genetischen und bildgebenden Verfahren der Teilnehmenden erfasst wurden (18).

1.2. Humane Aggressionsforschung

Der Mensch gilt im Vergleich zu anderen Spezies als hochaggressiv. Wie bereits beschrieben spielt Aggression eine wichtige Rolle im Überlebenskampf, auf der anderen Seite kann aggressives Verhalten auch negative Auswirkungen zeigen. Kinder und Jugendliche können durch aggressive Verhaltensweisen eine gestörte Entwicklung und somit eine gestörte Interaktion in sozialen Beziehungen aufweisen. So konnte man bei Minderjährigen mit verstärktem Aggressionsverhalten einen höheren Anteil an antisozialen Persönlichkeitsstörungen, oppositionellem Verhalten und Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörungen im Erwachsenenalter feststellen (8,31). Menschen können sich durch verschiedene Verhaltensweisen aggressiv zeigen, zum Beispiel körperlich mit Angriffen wie Schlagen, Beißen oder Schubsen. Außerdem kann auch durch soziales Verhalten, bei welchem andere verletzt und Beziehungen geschädigt werden, aggressives Verhalten zum Ausdruck gebracht werden. Humane Aggressionsforschung findet anhand von Zwillingsstudien, molekulargenetischen Studien und epigenetischen Ansätzen statt (32). Um die Aggression der Kohorte zu bestimmen werden verschiedenen Methoden, wie Angaben der Person, Fremdberichte durch Lehrer oder Eltern (insbesondere bei kleinen Kindern) und offizielle Aufzeichnungen von Schulen oder dem Justizsystem verwendet (17). Zur Befragung können Fragebogen benutzt werden. Beispielsweise werden die Cook Medley Hostility Scale (32), das State-Trait Anger Expression Inventory (33) und das Buss Durkee

Hostility Inventar (BDHI) (34) verwendet (35). Der wohl am häufigsten verwendete Fragebogen (35), der BDHI wurde entwickelt um die verschiedenen Aspekte der Feindseligkeit zu bewerten. Die Kriterien im BDHI umfassen Körperverletzung, indirekte Feindseligkeit (hinterrücks mit hinterhältigen Mitteln wie bössartiger Klatsch oder Streiche, sowie ungezielte Aggression, beispielsweise eine diffuse Wutreaktion ohne spezifisches Ziel), Reizbarkeit, Negativismus (oppositionelles Verhalten bis hin zur Rebellion), Ressentiment (Eifersucht und Hass auf andere, sowie ein Gefühl der Wut auf die Welt wegen gefühlter Misshandlung), Misstrauen, verbale Feindseligkeit und Schuld (34). Allerdings wurden auch Probleme bei diesem Messinstrument aufgezeigt. So wurde in einer Meta-Analyse von 250 veröffentlichten Artikeln, herausgearbeitet, dass nur 11,2 % Reliabilitätsschätzungen für die vorliegenden Daten ausarbeiteten, 6,8 % zitierten Schätzungen aus einer früheren Studie, und 77,1 % machten keine Angaben zur Reliabilitätsschätzung. Diese ist jedoch wichtig um eine Verlässlichkeit der Messungen zu garantieren (35).

1.2.1. Zwillingsstudien

Zwillingsstudien konnten zeigen, dass Jungen, um und nach der Adoleszenz, im Gegensatz zu Mädchen, eine deutlich höhere Wahrscheinlichkeit zur Vererbung von aggressiven Verhalten aufweisen (7). In den Studien in denen zwischen proaktiver und reaktiver Aggression unterschieden wurde, konnten Unterschiede in ihrer Vererbbarkeit nachgewiesen werden. So zeigte proaktive Aggression etwas höhere Heritabilitätsschätzungen (32-48 %) als reaktive Aggression (20-43 %) (8,36,37), woraus man schlussfolgern könnte, dass der proaktive Typ den wohl erfolgversprechendste Typ in der Aggressionsforschung darstellt (8). Wenn nicht zwischen den beiden Formen unterschieden wurde, konnten, kulturell zwar sehr unterschiedliche, aber insgesamt sehr hohe Erblichkeitsschätzungen dargestellt werden (8,38,39). Da die Ergebnisse der Zwillingsstudien zur Schätzung der Vererblichkeit sehr variabel sind, kann vermutet werden, dass sie von Umwelt und der jeweils gewählten Population beeinflusst werden (8).

1.2.2. Molekulargenetische Studien

1.2.2.1. GWAS

Ein eher neuer Ansatz sind genomweite Assoziationsstudien (GWAS) (8). Eine Metaanalyse aus neun bevölkerungsbasierten Studien analysierte aggressives Verhalten anhand von Fragebögen, die von den Eltern ausgefüllt wurden. Die Stichprobe ($n = 18\,988$) wurde in zwei Entwicklungsstadien, ($n = 15\,668$) in der frühen Kindheit (3 bis 7 Jahre) und ($n = 16\,311$) in der mittleren Kindheit/frühen Adoleszenz (8 bis 15 Jahre), erhoben. Die Meta-Analyse der Gesamtstichprobe identifizierte eine Region auf Chromosom 2 (2p12) mit dem SNP (single nucleotide polymorphisms; Einzelbasenaustausche) rs11126630, welcher eine nahezu genomweite Signifikanz erreichte ($P \leq 5,3 \cdot 10^{-8}$). Die Region liegt in der Nähe des LRRTM4 (Leucine-Rich Repeat Transmembrane Neuronal Protein 4) Gens, das an der Regulierung der Entwicklung exzitatorischer Synapsen beteiligt ist. Die Autoren schlagen auf Basis dieser Ergebnisse vor, dass gemeinsame Varianten auf 2p12 suggestive Hinweise auf einen Zusammenhang mit Aggressionen im Kindesalter liefern. Die genbasierte Analyse zeigte einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Gen AVPR1A (arginine vasopressin receptor 1A) und aggressivem Verhalten in der Kindheit (40). Eine GWAS (Genomweite Assoziationsstudie) anhand von finnischen Gewalttätern zeigte, dass das Gen CDH-13 (Cadherin-13), welches Informationen für ein neuronales Membranadhäsionsprotein enthält, sowie eine niedrige MAO-A (Monoaminoxidase-A) Aktivität, die zu einer niedrigen Serotonin/Dopaminsatzrate beiträgt, mit hohem tätlichen Verhalten assoziiert ist. Bei 5-10% der Personen die schwere Gewaltdelikte in Finnland begangen haben, konnten MAO-A oder CDH-13 Polymorphismen festgestellt werden, wobei diese Verbindung ausschließlich bei gewalttätigen Straftätern nachgewiesen wurde und nicht bei Personen mit Drogenmissbrauch oder antisozialer Persönlichkeitsstörung (41).

1.2.2.1.1. Neurotransmitter

Da seit langem angenommen wird, dass monoaminerge Neurotransmittersysteme im Zusammenhang mit aggressiven Verhalten stehen, wurden molekulargenetische Studien an Genen die zur Funktionsweise der Neurotransmittersysteme beitragen, durchgeführt. Ein wichtiger Signalweg ist der von Serotonin, beziehungsweise 5-Hydroxytryptamin (5HT). Dieses System ist relevant beim Lernen, Gedächtnis, Schlaf und Stimmung. 5HT aktiviert

mehrere Rezeptoren auf dem postsynaptischen Neuron. Diese können über Kinase und Phospholipase-Signalkaskaden die postsynaptische Potenziale, die Plastizität und die Genexpression verändern. Die 5HT-Autorezeptoren 1A und 1B (5-HTR1A: 5-Hydroxytryptamin Rezeptor 1A, 5-HTR1B: 5-Hydroxytryptamin Rezeptor 1B) auf dem präsynaptischen Neuron bieten negative Rückkopplungsschleifen. Diese werden diskutiert das aggressive Verhalten zu beeinflussen (8). TPH1 (Tryptophanhydroxylase 1) und TPH2 (Tryptophanhydroxylase 2) katalysieren die Synthese von Serotonin. Der SNP rs1800532C>A im Intron 7 wird mit Aggression in Verbindung gebracht. Beispielsweise wurde bei Alzheimer-Erkrankten mit rs1800532C-Allelen ein höheres Risiko für aggressives Verhalten nachgewiesen (42). Mehrere genetische Variationen der Gene werden mit aggressiven Verhalten in Verbindung gebracht (8). In einer Studie mit 927 Teilnehmer*innen wurde untersucht, ob HTR1B, ein für den Serotoninrezeptor 1B kodierendes Gen, speziell die SNP rs6296 mit Feindseligkeit, Wut und aggressiven Verhalten zusammenhängt. Die Teilnehmer*innen wurden 27 Jahre nachbeobachtet, um zu untersuchen, ob eine Beziehung zwischen aggressiven Verhalten im Kindes- und Erwachsenenalter besteht. Der Genotyp konnte mit aggressivem Verhalten in der Kindheit, aber nicht mit Feindseligkeit oder Wut bei Erwachsenen in Verbindung gebracht werden (8,43). Eine weitere Assoziationsstudie untersuchte eine Kohorte von 696 Personen, worunter 338 Personen Suizid begingen, da man einen Zusammenhang zwischen impulsiv aggressiven Verhalten und suizidalen Verhalten vermutet. Die restlichen 358 Personen dienten als epidemiologische Kontrollen. Es wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Variationen am HTR1B-Promotor A-161-Region und impulsiv aggressiven Verhalten festgestellt. Da sich die Verteilung der Varianten bei Selbstmördern von der Kontrollkohorte unterschied, könnte das durch das Gen vermittelte impulsiv aggressive Verhalten zur Suizid tendenz beitragen (44). Weitere Studien unterstützen die Theorie, dass der HTR1B-Proteinspiegel Einfluss auf das Aggressionsverhalten von Männern nimmt (45,46).

Die Rezeptoren des zweiten Typs (5-HT₂ Rezeptoren) sind postsynaptisch lokalisiert und übertragen daher serotonerge Signale auf das nachgeschaltete Neuron. Das Gen HTR2A (5-Hydroxytryptamin Rezeptor 2A), auf Chromosom 13 zeigt mehrere auffällige genetische Varianten (8). Die Promotor-SNP rs6311C>T trat bei gesundem Proband*innen mit impulsiven Verhalten vermehrt auf (8,47). Des Weiteren wurde bei einer Studie mit 566

Proband*innen, darunter 203 Suizidversuchspersonen und 363 gesunde Personen, das 5-HTT2A Gen auf aggressives, wütendes und suizidbezogenes Verhalten hin untersucht und herausgearbeitet, dass rs611 C/C-homozygote Personen signifikant vermehrt wütendes und aggressives Verhalten zeigen (48). Auch der SNP rs7322347A>T wurde anhand einer Kohorte mit 887 Proband*innen mit Feindseligkeit, Wut und körperlicher Aggression in Verbindung gebracht (8,49). Eine weitere häufig untersuchte Region stellt das SNP rs4795541 des SLC6A4 (solute carrier 6 Member 4) Gens dar, welches für die Wiederaufnahme von Serotonin durch 5HTT (Serotonintransporter) kodiert (8). Hier konnte man beim S-Allel ein signifikant erhöhtes aggressives Verhalten bei Kindern in mehreren Studien feststellen (8,50,51). Eine weitere Studie an 184 erwachsenen Männern zeigte, dass der Genotyp des S-Allels, wenn eine hohe Umweltbelastung in der Kindheit vorhanden war, eher zu gewalttätigen Verhalten im Laufe des Lebens führt (52).

Ein weiterer Neurotransmitter welcher genauer in der Aggressionsforschung betrachtet wird ist Dopamin. Dopamin ist beteiligt an der Verhaltensaktivierung, dem motivierten Verhalten und an der Belohnungsverarbeitung. So könnte auch eine, durch dopaminerge Gene vermittelte, herabgesetzte Empfindlichkeit des Belohnungssystems zu einem vermehrt aggressiven Verhalten führen (8,53). Die dopaminerge Innervation des Striatums vermittelt impulsive und temperamentvolle Verhaltensweisen. Daher wird angenommen, dass Varianten von Dopamin-regulierenden Genen aggressive Verhaltensweisen beeinflussen könnten (8). Ein Überschuss an Dopamin trägt zu einem niedrigen Serotoninspiegel bei und könnte eine Prädisposition zu impulsiven Verhalten sein (54). Der DAT (Dopamintransporter) ist ein geschwindigkeitslimitierender Dopamintransporter und wird vom SLC6A3 (solute carrier 6 Member 3) Gen kodiert. DRD2 (Dopamin Rezeptor D2) auf Chromosom 11 kodiert für einen Dopaminrezeptor mit zwei bekannten Spleißisoformen. Die kurze Variante wird in präsynaptischen Neuronen mit Autorezeptorfunktion zur Regulierung der Neurotransmission exprimiert, während die lange Variante in postsynaptischen Neuronen vorkommt, die im klassischen Neurotransmissionsweg wirken (8). In einer Studie mit über 2500 Jugendlichen und jungen Erwachsenen konnte nachgewiesen werden, dass die Heterozygoten für die DRD2 A1/A2-Variante höhere Aggressionswerte aufwiesen als A1/A1- oder A2/A2-Homozygoten. Zudem vermuten die Autoren keine Interaktion zwischen DRD2 und DAT (55). In einer weiteren Studie mit einer Kohorte aus den Datoga, also Männern aus einer traditionellen Gesellschaft ostafrikanischer

Pastoralisten, konnte festgestellt werden, dass ein signifikanter Einzelgen-Effekt nur für DRD2 in Bezug auf Wut zu existieren scheint. Auf der Ebene eines Zwei-Gen-Modells wurden für das DAT-DRD2-Genpaar in Bezug auf Feindseligkeit ein signifikanter Effekt für DRD2 und eine Tendenz für DAT festgestellt (56). Im Gegensatz dazu konnte man einen epistatischen Effekt von DRD4 Exon drei VNTR (variable Anzahl an Tandem Repeats) und dem 5HTT-LRP (serotonin-transporter-linked promoter region) Polymorphismus nachweisen. Diejenigen der 298 Jugendlichen, die Träger von zwei Kopien des kurzen 5HTT-LPR-Allels und der DRD4 (Dopamin Rezeptor D4) 7r-Variante waren, erzielten im Vergleich zu den anderen Genotypen die höchsten Werte für aggressives Verhalten, das durch Fremd- und Selbsteinschätzung ermittelt wurde (8,57). Die Enzyme COMT (Catechol-O-Methyl-Transferase) und MAOA/B bewirken den Abbau von Dopamin im synaptischen Spalt zur Homovanillinsäure. Auch Serotonin wird durch MAOA und B zu 5HIAA (5-Hydroxyindolessigsäure) abgebaut. Die Studien zum menschlichen COMT-Gen belaufen sich meist auf dem SNP Val158Met (rs4680A>G), welcher die Enzymaktivität um die Hälfte reduzieren kann (8,58). COMT Val158Met kann den Katecholaminspiegel bei Met/Met-Homozygoten erhöhen und den Abbau dieser Hormone verringern. Dies könnte zur pathophysiologischen Entstehung der Aggression bei Kindern (59) und Erwachsenen (60) führen (8,59). Das Gen Monoaminoxidase-A (MAO-A) kodiert für das Schlüsselenzym, welches für den Abbau der Monoamine Serotonin, Dopamin und Noradrenalin verantwortlich ist (61,62). Die Beteiligung von MAO-A an aggressiven Verhalten wurde erstmals im Zusammenhang mit dem Brunner Syndrom festgestellt. Das X-chromosomal-rezessive Syndrom weist eine Nonsense Mutation des MAO-A Gens (rs72554632) auf. Alle in einer Linie betroffenen Männer zeigten aggressives Verhalten, welches sich in versuchtem Mord, Vergewaltigung und Brandstiftung zeigte (61,63,64). Die niedrig aktivierte Form des MAOA-Gens, MAO-L, wurde mit aggressiven und gewalttätigen Verhalten in Verbindung gebracht (62). So zeigten mehrere Studien, dass bei männlichen Jugendlichen und Erwachsenen Trägern der MAOA-L-Allele des uVNTR-Polymorphismus signifikant mehr kriminelles und antisoziales Verhalten auftritt (41,61,65). Mehrere Studien zeigten zusätzlich, dass die seltene 2R-Variante mit straffälligen Verhalten verbunden ist. Die niedrige Enzymaktivität dieser Variante könnte zu diesem Verhalten führen (61,66). In Finnland wurde eine GWAS mit 749 teilnehmenden Personen durchgeführt. 215 Personen waren keine Straftäter*innen, 538 Personen hatten mindestens ein Gewaltverbrechen begangen und 84 Teilnehmer*innen waren extrem gewalttätig mit 10 oder mehr Delikten.

Man konnte einen Zusammenhang zwischen dem MAO-A L-Genotyp und den Gewaltdelikten bei Straftätern feststellen. Am stärksten konnte man dies bei den extrem gewalttätigen Personen sehen. In der Gruppe ohne Straftaten konnte man keine Zusammenhänge aufzeigen (41,61). Jedoch widersprechen sich auch manche Ergebnisse. Während einige Quellen auf eine positive Assoziation zwischen aggressiven Verhalten und der Expression hindeuten, berichten andere Studien über eine umgekehrte Korrelation, das heißt das niedrigfunktionale Allele mit aggressiven Verhaltensweisen korrelieren (61,67–69). Jedoch haben die Ergebnisse, dass verschiedene allelische Variationen in Genen die für Monoaminoxidasen kodieren in Verbindung mit aggressiven Verhalten gebracht worden sind, Medien und Wissenschaft dazu animiert das MAOA-Gen als Krieger- oder Kriminellen Gen zu bezeichnen (62,70). Aufgrund dessen wurden auch mehrere pharmakologische Versuche mit MAO Inhibitoren, zur Verringerung aggressiver Verhaltensweisen gestartet, welche aber bislang wegen ihrer Nebenwirkungen und Auswirkungen auf nicht verbundene Verhaltensweisen, wenig erfolgreich waren (70).

1.2.2.2. Hormonsysteme

Zudem konnte man auch in hormonellen Systemen eine Verbindung zu aggressiven Verhalten feststellen, beispielsweise im Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-System und im Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-System. So konnte Vasopressin (AVP) als direkter Neuromodulator in Tierstudien hervorgehen. Zudem zeigte es in diesen auch einen Zusammenhang mit aggressiven Verhalten (7). In einer kleinen humanen Studie wurde diese Hypothese bereits bestätigt. Bei 26 Proband*innen mit persönlichkeitsgestörten aggressiven Verhalten wurde der AVP Gehalt im Liquor gemessen. Dieser korrelierte direkt mit aggressiven Verhalten. Der Zusammenhang zwischen aggressivem Verhalten und AVP war nicht nur abhängig von dem Wechselspiel mit Serotonin, welches im Gegensatz zu AVP eine Rolle bei der Hemmung von aggressiven Verhalten spielen könnte. Die Autoren schlossen daraus, dass zentrales AVP bei Patient*innen mit Persönlichkeitsstörung aggressives Verhalten befeuern könnte und zusätzlich mit Serotonin zusammenwirken könnte (7,71). Humangenetische Studien haben auch ergeben, dass AVP-Rezeptor Polymorphismen, insbesondere das AVP-1b-Rezeptor Gen bei Kindern einen Zusammenhang mit aggressiven Verhalten zeigen (7,72,73).

Testosteron wird im Tierreich mit vermehrt aggressiven Verhalten in Verbindung gebracht. In humanen Meta-Analysen konnte dafür jedoch nur ein schwacher Zusammenhang gezeigt werden (74,75). Ein weiterer Ansatz war die Rolle von Aggression in der Stressreaktion zu untersuchen. Hier spielt das in der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HPA) vorkommende Hormon Cortisol eine wichtige Rolle (74). Allerdings sind die Studienergebnisse hier nicht schlüssig. So wurden niedrige Cortisolspiegel mit hoher reaktiver, proaktiver und Gesamtaggression vergesellschaftet (74,76), aber ebenso ein hoher Cortisolspiegel mit hoher reaktiver und Gesamtaggression (74,77). Es wurde ebenfalls festgestellt, dass die Steroidhormone Cortisol und Testosteron wohl in gegenseitiger Abhängigkeit auf aggressives Verhalten einwirken (7). Jedoch lassen weitere Studienergebnisse vermuten, dass der Zusammenhang zwischen den Steroidhormonen und aggressiven Verhalten wohl komplexer ist als die „simple“ Kombination aus hohem Testosteron- und niedrigem Cortisolspiegel. Weitere Einflussfaktoren könnten Geschlecht, klinische Verfassung und psychiatrische Verfassung sein. Bei 48 gesunden Teilnehmer*innen war die Aggression beispielsweise nur bei Männern positiv assoziiert. Zu erwarten war es bei der Gruppe mit hohen Testosteronspiegeln in Verbindung mit hohem SSRI-induziertem Cortisol, unerwarteterweise trat es auch bei Männern mit niedrigem Testosteron und niedrigem SSRI-induziertem Cortisol auf. Die Autor*innen spekulieren, ob diese Ergebnisse mit einer narzisstischer Persönlichkeitsstörung, welche auch mit erhöht aggressiven Verhalten assoziiert ist, in Zusammenhang stehen könnten. Jedoch ist noch kein Bezug mit Narzissmus und niedrigen Testosteron bekannt. Zudem sei auch nicht bekannt, ob sich innerhalb der Gruppe Narzissten befanden und die Daten auf eine niedrige Proband*innenanzahl abzuleiten sind (7,78). Anhand von 237 zufällig ausgewählten Studierenden konnte festgestellt werden, dass Testosteron und Cortisol positiv mit psychopathischen Merkmalen bei Männern korrelierten. Zudem war auch nur bei Männern, die Beziehung zwischen Testosteron und Psychopathie positiv, wenn der Cortisolspiegel hoch war, aber negativ, wenn der Cortisolspiegel niedrig war (79). Bei einer Gruppe von 57 gesunden Frauen konnte aggressives Verhalten nach einer Provokation unter Laborbedingungen bei denjenigen mit hoher Basalkonzentration von Testosteron und Cortisol, aber auch bei denjenigen mit jeweils niedriger Konzentration der beiden Steroidhormone festgestellt werden (7,80). Das eigentlich für soziale Bindungen bekannte Neuropeptid Oxytocin wird auch in der Aggressionsforschung beachtet. Wegen seiner sozialen Interaktionen vermittelnden Rolle kam die Hypothese auf, dass eine

Beeinträchtigung des endogenen Oxytocin Systems zu Verhaltensauffälligkeiten führen könnte (81,82). Studien konnten nachweisen, dass basale Oxytocinspiegel im Plasma bei Jungen mit ADHS (Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung) (83) und bei Frauen mit Borderline Persönlichkeitsstörung (84) negativ mit der Tendenz zum aggressiven Handeln korrelierten (81). Auch im Speichel konnte man diese negative Korrelation an 67 männlichen Jugendlichen mit Verhaltensstörungen feststellen (85). Auch im Liquor ließ sich ein Effekt darstellen. Morgendlicher lumbaler Liquor wurde von 58 einwilligenden Probanden mit und ohne Persönlichkeitsstörungen gewonnen. Basale Oxytocinwerte im Liquor korrelierten umgekehrt mit der Aggressionsgeschichte ohne Einfluss einer vorhandenen Persönlichkeitsstörung (81,86). Diese Forschungsergebnisse stützen die Hypothese, dass verringerte periphere und basale Oxytocinwerte aggressives Verhalten in bestimmten Kontexten voraussagen könnten. Verminderte Oxytocinwirkung könnte auch durch veränderte Expressionsmuster der intrazellulären Signalwege des Oxytocinrezeptors bedingt sein, welche möglicherweise durch genetische oder epigenetische Modifikationen verursacht wurden (81). Es konnte auch bereits gezeigt werden, dass die Variabilität vom Oxytocinrezeptor-Gen im Allgemeinen das aggressive Verhalten vorhersagen kann (81,87). Die Suche nach spezifischen SNPs in Zusammenhang mit aggressiven oder antisozialen Verhalten gibt bis jetzt noch ein uneinheitliches Bild ab (81).

Auch die Schilddrüsenhormone Trijodthyronin (T3) und Thyroxin (T4) wurden mit Aggression in Verbindung gebracht (74). In einer Nachuntersuchung einer Population von forensisch-psychiatrischen männlichen Strafgefangenen wurde eine hohe Korrelation zwischen den T3-Spiegeln und auffälligen Verhaltensmerkmalen wie erhöhte Reizbarkeit festgestellt (101). Da nur ein geringer Anteil von Schilddrüsenhormonen ungebunden im Blutkreislauf und der größte Teil an Albumin gebunden ist, sollte man auch dieses in Zusammenhang mit aggressiven Verhalten betrachten (74). Erste Studien geben Hinweise darauf, dass eine negative Korrelation zwischen Albumin und aggressiven Verhalten besteht (89).

1.2.3. Epigenetik

Alle genannten Studienansätze kommen zu der Schlussfolgerung, dass Aggression das Ergebnis von Genetik und umweltbedingten Risikofaktoren ist. Man nimmt an, dass sich epigenetische Muster durch den Einfluss von Umweltfaktoren verändern können (8). Gene

können umweltbedingt aus- und eingeschaltet werden und können nur wirken, wenn sie eingeschaltet sind (18). Epigenetische Regulierungen, durch Umwelteinflüsse, zu einem bestimmten Zeitpunkt der Entwicklung, bedingen eine Neuprogrammierung des Genoms. Ein Beispiel einer Regulierung, welche besonders in der Aggressionsforschung von Relevanz ist, ist die DNA-Methylierung (8). Ein Zusammenhang zwischen aggressiven Verhalten in der Kindheit bei Männern und einer unterschiedlichen DNA-Methylierung in den regulatorischen Regionen von Zytokin- und Transkriptionsfaktor-Genen wurde von Provençal et al. (90) durch Monozyten und T-Zell-DNA nachgewiesen. Des Weiteren wurde belegt, dass eine Hypermethylierung des MAO-A-Promotors zur Herabregulierung der MAO-A Genexpression führt. Diese Veränderung im serotonergen System wurde mit antisozialer Persönlichkeit im Erwachsenenalter, welche sich durch erhöhte impulsive Aggression auszeichnet, in Verbindung gebracht (18,91). Anhand von genomweiten Methylierungsprofilen konnte man nachweisen, dass Zusammenhänge zwischen Umweltfaktoren welche mit aggressiven Verhalten assoziiert sind, wie der sozioökonomische Status in der frühen Lebensphase, Kindesmissbrauch und PTBS (Posttraumatische Belastungsstörung) und DNA-Methylierung, in Genen die Immunwege regulieren, bestehen. Diese Veränderungen könnten zu Veränderungen in der Gehirnentwicklung führen, welche sich auf die Regulation von aggressiven Verhalten auswirken. Regulatoren des Immunsystems könnten hierbei direkt oder über Systeme wie die Hypothalamus-Hypophysen-Achse oder das Serotonin-System Einfluss nehmen (92). Auch der Methylierungsgrad des Oxytocinrezeptor-Gens scheint eine Rolle zu spielen. Bei einer Untersuchung von minderjährigen Jungen mit Verhaltensstörungen, ging eine stärkere Methylierung des Oxytocinrezeptors mit stärkeren Verhaltens Auffälligkeiten und fehlender Empathie einher (81,93).

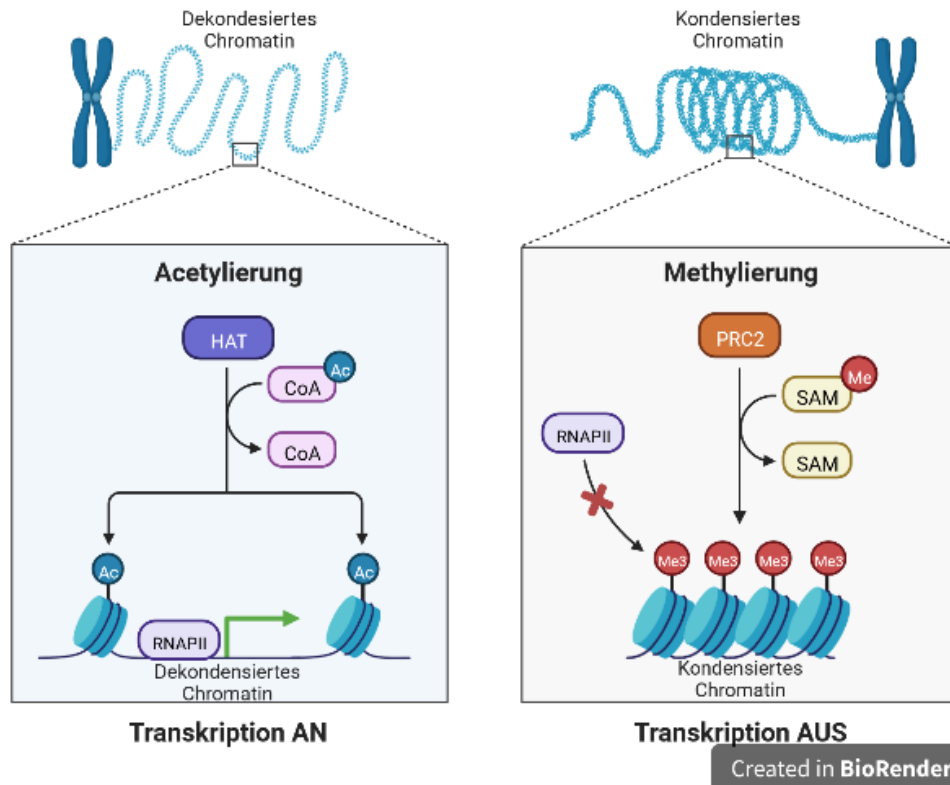


Abbildung 1: Epigenetik und Genexpression

Durch Ablagerungen verschiedener Markierungen mittels Histone kann die Genexpression reguliert werden. Dieser Vorgang zählt zur Epigenetik. Die Acetylierung der Histone findet durch Histon-Acetyl-Transferasen (HATs) unter Verwendung von Acetyl-CoA (CoA) als Donor statt und führt zu einer Chromatinöffnung. Woraufhin RNAPII an einen Promotor binden und löst die Expression des Zielgens aus. Die Histon-Methylierung durch Polycomb Repressiven Komplex 2 (PRC2) unter Verwendung von SAM (S-Adenosylmethionin) als Donor verursacht die Schließung des Chromatins und verhindert die Transkription durch Blockierung der Bindung von RNAPII (RNA-Polymerase II).

Adapted from "Epigenetic and Gen Expression", by BioRender.com (2020). Retrieved from <https://app.biorender.com/biorender-templates>

1.3. Geschlecht

Da sich bei den meisten Säugetieren die Männchen aggressiver verhalten, wie die Weibchen, wurde angenommen, dass Männchen aufgrund des höheren Testosterongehalts aggressiver als Weibchen sind (94). Die meisten Versuchstiere in der Aggressionsforschung sind männlich. Jedoch zeigen auch weibliche Nagetiere aggressives Verhalten, das jenes der

Männer auch überbieten kann. Das aggressive Verhalten weiblicher Nagetiere fluktuiert und steigt zum Beispiel kurz vor der Trächtigkeit. In der ersten Woche nach der Geburt ihrer Nachkommen zeigen weibliche Nager das aggressivste Verhalten, um ihre Jungen vor Eindringlingen zu schützen. Dieses Verhalten mit defensiven und offensiven Anteilen wird als mütterliche Aggression bezeichnet. Nach der ersten Lebenswoche der Nachkommen sinkt das Aggressionsverhalten wieder (1). Dies verdeutlicht, dass auch die Forschung an weiblichen Lebewesen von Bedeutung ist. In einer Meta-Analyse von 148 Studien mit geschlechterspezifischer indirekter oder direkter Aggression konnten Jungen in ihrer gesamten Aggression als aggressiver hervorgehen, während Mädchen im Verhältnis mehr indirekte Aggression zeigten, wobei Jungen absolut gesehen genauso viel indirekte Aggression verwenden (95). Historisch gesehen fokussierte man sich besonders auf direkte Formen der Aggression, wie die körperliche Aggression, also die Form die hauptsächlich Jungen wählen, wohingegen weniger Augenmerk auf weibliche Formen der Aggression gelegt wurde (96). Verbale Aggression wird von beiden Geschlechtern zu ungefähr gleichen Anteilen eingesetzt, wohingegen Jungen eher zu körperlicher Aggression neigen (94). Um soziale Situationen analysieren und manipulieren zu können, muss sich bereits eine gewisse soziale Intelligenz entwickelt haben. Nach Berichten von Müttern wurde erhoben, dass sich bereits 4-jährige Kinder indirekt aggressiv verhalten können, jedoch setzen ältere Kinder die Manipulation auf einem höheren Level um (97). Die Genetik der Aggression wurde bereits besprochen, diese erklärt bei beiden Geschlechtern jeweils in etwa 50% der Varianz bei der Aggressionsentstehung (17). Wenn es bei der indirekten Aggression also genetisch Faktoren gibt, steht die Hypothese nahe, dass diese einen evolutionären Vorteil bietet und mit dem innergeschlechtlichen Wettbewerb von Weibchen und Männchen in Verbindung stehen könnte (94).

Wie im Kapitel 1.2.2.2 schon beschrieben kann ein Zusammenhang zwischen aggressiven Verhalten und Testosteron festgestellt werden. Die Schwankungen des Testosteronspiegels decken sich allerdings gut mit dem Höhepunkt des aggressiven Verhaltens. Während der Pubertät steigt der Testosteronspiegel rasch und ist bei jungen Erwachsenen hoch, nimmt dann im mittleren Alter wieder ab. Männer zwischen 12 und 25 Jahren bilden die Gruppe der Haupttäter von körperlicher Gewalt. Anhand von Sportarten wie Ringen, Tennis oder Schach wurde festgestellt, dass der Testosteronspiegel bei Gewinnern steigt und bei Verlierern sinkt und generell bei Wettbewerben erhöht ist. So könnte eine evolutionäre

Funktion des Testosterons im Wettbewerb zwischen den Männchen um die Gunst von Weibchen liegen. Diese These wird dadurch unterstützt, dass die Testosteronspiegel sinken und niedriger bleiben, wenn ein Mann heiratet, wohingegen er bei Männern die sich scheiden lassen und jetzt wieder in Wettbewerb treten, ansteigt (94). Ein niedriges Verhältnis zwischen zweiten und vierten Finger hängt mit pränatalem Testosteron und ein hohes mit pränatalem Östradiol zusammen. Das pränatale hormonelle Umfeld ist auch die bestimmende Größe bei geschlechtsspezifischen Unterschieden im Verhalten. Besonders an der rechten Hand ist das Verhältnis des zweiten und vierten Fingers abhängig vom Geschlecht. Bei Männern ist dieses geringer, wohingegen es bei Frauen einen Längenunterschied gibt. Wenn zweiter und vierter Finger sich wenig in der Länge unterscheiden wird das mit männlichen Verhaltensweisen in Verbindung gebracht, , wenn sie sich viel unterscheiden mit Weiblichen. Man hat dieses Verhältnis schon mit mehreren Merkmalen in Verbindung gebracht, so zum Beispiel auch mit aggressiven Verhalten (94). Ein niedrigeres Verhältnis wurde nur bei Männern mit aggressiven Verhalten in Verbindung gebracht (98), aber beide Geschlechter zeigten eine größere Angriffsneigung (94,99).

Nicht nur biologische und genetische Faktoren spielen bei der Entwicklung von aggressiven Verhalten eine Rolle, sondern auch das Umfeld und Verhaltensweisen, sowie soziokulturelle Umstände und damit verbundene Erwartungshaltungen. Ursachen, wie dieselben Gene, Umweltfaktoren und individuelle Unterschiede, scheinen im Hinblick auf aggressives Verhalten bei beiden Geschlechtern ähnlich zu sein. So könnten unterschiedliche Umstände und Erfahrungen bei Männern für die stärkere Ausprägung der genetischen Prädisposition, sorgen (17). Es wurde diesbezüglich in einer bevölkerungsbezogenen Längsschnittstudie an Kindern der Zusammenhang zwischen geschlechtstypischen Spielverhalten in frühen Kindheit (3,5 Jahre; 122 Jungen und 111 Mädchen mit extrem maskulinen Werten, 110 Jungen und 109 Mädchen mit extrem femininen Werten und 99 Jungen und 108 Mädchen als zufällige Kontrollkinder) und körperlich aggressiven Verhalten in der frühen Adoleszenz (13 Jahre; 64 männliche Jungen und 60 männliche Mädchen, 80 weibliche Jungen und 66 weibliche Mädchen und 55 Kontrolljungen und 67 Kontrollmädchen) untersucht, um die Hypothese zu prüfen, dass männlich-typisches Spielverhalten körperlich aggressives Verhalten erhöht. Kinder mit typisch männlichen Spielverhalten zeigten ein signifikant höheres körperliches Aggressionsniveau in der Adoleszenz, im Vergleich zu typisch feminin spielenden Kindern oder Kontrollkindern. Auch Kontrollkinder wiesen signifikant mehr

körperliche Aggression im Jugendalter auf, als sich typisch weiblich verhaltende Kinder. Das Geschlecht selbst zeigte keinen Zusammenhang mit den Ergebnissen (100).

Geschlechtsspezifische Unterschiede in körperlicher Aggression treten schon in früher Kindheit auf (101) und bleiben bis ins Erwachsenenalter erhalten (96). Um die Hypothese zu prüfen, ob ein Zusammenhang zwischen körperlicher Kontrolle der Eltern an ihrem Kind, bestimmt durch die Geschlechterstereotypen die diese haben und der kindlichen Aggression besteht, wurden in einer Längsschnittstudie 299 Zweielternfamilien mit einem 3-jährigen Kind untersucht. Väter mit starker geschlechtsstereotyper Haltung (sprich von Jungen werden typisch männliche konnotierte Eigenschaften beispielsweise in Hinsicht auf Familie und Karriere erwartet) und Mütter, unabhängig von geschlechtsspezifischer Haltung, wählten öfters körperlicher Regulationen mit ihren Söhnen, wie mit ihren Töchtern. Ganz im Gegensatz dazu wählten Väter mit starken gegensätzlichen Einstellungen zu Geschlechterrollen bei Mädchen mehr körperliche Kontrolle, als mit Jungen. Zudem konnte festgestellt werden, dass wenn Väter eine starke Einstellung zu Geschlechterrollen (ob stereotyp oder entgegengerichtet) hatten, ihre Behandlung der Kinder vollständig für geschlechtsspezifischen Unterschiede im aggressiven Verhalten der Kinder verantwortlich waren. Bei Müttern konnte man keinen geschlechtsspezifischen Zusammenhang feststellen (95).

1.4. Tiermodelle in der Aggressionsforschung

1.4.1. Allgemeines

Die meisten Ansätze von Tierversuchen im Bereich der Aggressionsforschung beruhen auf dem Prinzip der reversen Genetik. Dieser Ansatz ist nützlich, wenn die Auswirkung eines bestimmten Gens untersucht werden soll. Bei vielen Genen der Maus kann durch Deletion die Aggression entweder verstärkt oder vermindert werden. Verhaltensphänotypen wie aggressives Verhalten sind aber als quantitative Merkmale bekannt und lassen sich nicht nur auf ein, sondern auf mehrere Gene zurückführen. Einzelne haben diese Gene meist nur wenig Effekt, gemeinsam aber zeigen sie eine starke Wechselwirkungen mit der Umwelt, sowie epistatische Wechselwirkungen untereinander (1). Ein optimales Tiermodell sollte zumindest diese drei folgenden Eigenschaften aufweisen, die Konstruktvalidität (die Theorie des konstruierten Konzepts lässt sich auf eine menschliche Erkrankung übertragen), die

Gesichtsvalidität (die Verhaltensmerkmale des Modells und der menschlichen Erkrankung sollten möglichst ähnlich sein) und die prädiktive Validität (das Ausmaß vorherzusagen wie die Auswirkungen im Modell auch auf den menschlichen Organismus einwirken) (102,103).

1.4.2. Nagetiere

Die meisten Tierversuche zu aggressiven Verhalten werden anhand der aggressiven Interaktion untereinander, an Ratten und Mäusen durchgeführt (104,105). Der Forschungsansatz hat sich über die Jahre von „bottom-up“ über „top-down“ bis hin zur Epigenetik entwickelt. Beim „bottom-up“ Ansatz wurden Nagetiere selektiv mit einem potenziell aggressiven Merkmal gezüchtet. Wohingegen die „top-down“ Genetik die Expression eines bestimmten Rezeptor- oder Transportmoleküls verändert. Ein Beispiel hierfür wäre die vorwärtsgerichtete Genetik, bei der versucht wird unbekannte genetische Merkmale zu filtern (zum Beispiel durch selektive Zucht), was zu bestimmten Verhaltensmustern führt. Aggressives Verhalten bei Tieren, wird erkannt, wenn es von dem für die betreffende Art typischen Verhaltensmuster abweicht. Wenn dieses Verhalten über das arttypische hinausgeht wird es als eskalierte, maladaptive oder pathologische Aggression bezeichnet und kann mit menschlichen gewalttätigen Verhalten verglichen werden (1). Aggressives Verhalten in Nagetiermodellen kann als offensiv oder defensiv klassifiziert werden. Meist wird offensive Aggression zwischen reifen Männchen in der Forschung betrachtet. Bei Nagetieren ist offensives aggressives Verhalten rituell organisiert und besteht aus Drohungen, Verfolgungsjagden, aufrechte Verteidigungshaltung, Angriffsbisse und Schwanzrasseln (besonders bei Mäusen) (1,106). Um pathologisches gewalttätiges Verhalten beim Menschen in Tiermodellen zu modellieren, werden aggressive Verhaltensweisen, die über das arttypische Maß oder Muster hinausgehen, verwendet. Sie werden als eskalierte Aggression oder manchmal auch als maladaptive oder pathologische Aggression, im Gegensatz zur normalen adaptiven Aggression, bezeichnet (1). Man kann zwischen quantitativen und qualitativen Formen der Aggression unterscheiden. Quantitative eskalierte Aggression ist gekennzeichnet durch eine kürzere Dauer zwischen den Angriffen (Bereitschaft, aggressives Verhalten zu initiieren) und eine höhere Häufigkeit, sowie längere Dauer von Kämpfen (Unfähigkeit aggressives Verhalten zu beenden). Zu qualitativen Unterschieden kann man beispielsweise Angriffsbisse, die mit hoher Intensität auf verletzbare Körperteile des Gegners, wie Kopf und Kehle, abzielen, zählen. Die adaptive

Form der Angriffe wären weniger verletzende Bisse auf Rücken und Flanken des Gegners (1).

Es gibt verschiedene Versuchsmethoden bei denen zwei Versuchstiere, meist Ratten, Hamster oder Mäuse, miteinander interagieren. Aggression welche durch Schmerz, wie durch einen Elektroschock induziert wird, kann man eher der defensiven Aggression zuordnen. Im Gegensatz dazu kann man offensive Aggression im Nahrungswettbewerb oder Röhrenkampf beobachten. Hier wird Futter jeweils an den Enden einer Röhre platziert. Wenn sich die Versuchstiere in der Mitte treffen, wird das „untergeordnete“ Tier vom „dominanten“ Tier weggeschoben (104). Eine weitere Methode ist die isolationsinduzierte Aggression. 1979 isolierten Valzelli et. al (107) männliche Versuchstiere über fünf Wochen einzeln in Käfigen. Anschließend wurden drei isolierte Mäuse zusammen in einen Käfig gesperrt und ihr aggressives Verhalten wurde über drei Minuten beobachtet und erfasst. Auch die territoriale Aggression kann getestet werden. Diese wird meist mit dem Resident-Intruder-Test (Eindringlingstest) (106) bei Ratten und Mäusen getestet. Zunächst wird ein Bewohner bestimmt. Diesen wird ein Raum zur Verfügung gestellt, um sich dort sein eigenes Territorium einzurichten. Nun kommt ein Eindringling in das aufgebaute Territorium des Bewohners hinzu. Durch territoriale oder offensive Aggression sichert der Bewohner dem Eindringling ein bestimmtes Gebiet. Dieses kann der Bewohner zu seinem Vorteil manipulieren, um den Eindringling angreifen zu können. Im Gegensatz dazu, zeigt der Eindringling in der Regel ein defensives aggressives Verhalten. Dies soll als körperlicher Schutz dienen und zielt meist auf die Schnauze des Gegners ab, wohingegen sich offensive Verteidigung des Bewohners eher gegen Flanke und Rücken des Gegenübers richtet (104).

1.4.3. Zebrafisch

Ein weiteres Tiermodell, welches sich zur Erforschung von aggressiven Verhalten eignet ist der Zebrafisch (*Danio rerio*). Die Tiere lassen sich leicht und günstig züchten, entwickeln sich schnell, sind leicht manipulierbar, zeigen konservierte genetische Merkmale und bieten somit einen Vorteil zu den Säugetiermodellen. Zusätzlich sind auch Studien im Embryonalstadium gut durchführbar und ermöglichen beispielsweise Zelltransplantation und Analyse chimärer Embryonen (105). Die Wirbeltiere weisen eine ähnliche Struktur des Nervensystems wie der Mensch auf. Obwohl das Telenzephalon nur einen rudimentären Kortex darstellt, kann man Gemeinsamkeiten in Vorder-, Mittel-, Klein-, Hinter- und

Zwischenhirn, sowie auch ein peripheres Nervensystem nachweisen. Außerdem ist ihr Verhalten, wenn auch simpler, mit dem menschlichen vergleichbar. Sie zeigen auch höhere Verhaltensweisen und integrierte neuronale Funktionen (z.B. Gedächtnis), konditionierte Reaktionen und soziales Verhalten (105). Genetisch zeichnet sich eine relativ hohe Ähnlichkeit zum Menschen ab. Die Nukleotidsequenz von Zebrafischgenen stimmt zu etwa 70 % mit der von menschlichen Genen überein. 84 % der Gene, von denen bekannt ist, dass sie mit menschlichen Krankheiten in Verbindung stehen, haben ein Äquivalent im Zebrafisch (108). Außerdem eignen sich die Wirbeltiere gut für ein Hochdurchsatz-Screening, da bereits Videotrackingtools für adulte Zebrafische und auch Zebrafischlarven erstellt wurden (109). Bei Zebrafischen konnten spezielle Verhaltensmuster als aggressives Verhalten festgestellt werden. Die Fische nähern sich Gegner oder Objekt an, heben die Flossen, führen wellenförmige Körperbewegungen aus, kurze Schläge der Schwanzflosse, öffnen des Munds, beißen, verändern ihre Körperfärbung, greifen an, verfolgen oder umkreisen das Zielobjekt. Aggressives Verhalten wird auch zur Verteidigung des eigenen Territoriums, zum Schutz oder zum Hervorheben seiner Dominanz in sozialen Interaktionen verwendet (109,110). Bei Zebrafischen kann aggressives Verhalten anhand von einem Zweikampf mit einem Artgenossen oder durch die Interaktion eines Fisches mit seinem Spiegelbild erfasst werden (111,112). Sie bilden im Zweikampf eine hierarchische Rangordnung aus (113). Die Fische erkennen sich selbst nicht wieder im Spiegel und zeigen ein agonistisches Verhalten (112). Spiegelkämpfe imitieren natürlich nicht alle aggressiven Verhaltensweisen wie im Kampf mit Artgenossen, jedoch bleibt das Aggressionsniveau über die Dauer des Spiegelkampfes konstant. Da der Spiegelkampf symmetrisch abläuft ist hieraus kein eindeutiger Gewinner oder Verlierer identifizierbar. Ein realer Kampf dauert in der Regel durchschnittlich 7 Minuten, während eine Interaktion mit dem Spiegelbild typischerweise länger andauert (114).

1.4.4. Ziele der Diplomarbeit

In dieser Diplomarbeit soll anhand der Daten einer rezent publizierten Studie (115) neue Erkenntnisse hinsichtlich aggressionsrelevanter Gene gewonnen werden. In dieser Studie wurde der Spiegelaggressionsversuch mit aggressiven und nicht aggressiven Zebrafischen durchgeführt und das Gehirntranskriptom dieser beiden Linien verglichen (115). Die Studie unterstützt die These, dass aggressives Verhalten eine starke genetische Grundlage hat, denn Fische, mit niedrigem und hohem Maß an Spiegelaggression zeigten zahlreiche Unterschiede

im Transkriptom. Die Nachkommen von Fischen mit höherer Spiegelaggression waren außerdem über Generationen hinweg im Durchschnitt aggressiver und weniger ängstlich als solche mit niedriger Spiegelaggression, was für eine hohe Vererbbarkeit aggressiver Verhaltensweisen im Zebrafischmodell spricht. Nach dem selektiven Züchten der Fischlinien über mehrere Generationen waren Hunderte von proteinkodierenden Genen mit wichtigen und diversen biologischen Funktionen zwischen Fischen mit hoher und niedriger Spiegelaggression unterschiedlich exprimiert (115).

Basierend auf dem vorhandenen Datensatz der unterschiedlich exprimierten Gene in dieser Studie, bin ich in dieser Diplomarbeit der Frage nachgegangen, welche dieser Gene auch beim Menschen vorhanden sind und zusätzlich eine hohe Übereinstimmung in der Basensequenz zum humanen Ortholog aufweisen. Die Hypothese dahinter ist, dass die Gene mit der höchsten Übereinstimmung beziehungsweise die dadurch kodierten Proteine potenzielle neue Angriffspunkte für Medikamente gegen exzessives Aggressionsverhalten im Rahmen verschiedener neuropsychiatrischer Erkrankungen darstellen könnten oder auch helfen könnten Risikogruppen zu identifizieren.

2. Material und Methoden

Im Rahmen dieser Diplomarbeit handelt es sich um eine Literaturrecherche basierend auf tierexperimentellen Daten, welche kürzlich publiziert wurden (115).

In dieser Publikation wurden 4-7 Monate alte AB-Wildtyp-Zebrafische (22 Weibchen, 18 Männchen) nach dem Zufallsprinzip ausgewählt (F0-Generation) und auf ihr spiegelinduziertes Aggressionsverhalten (mirror induced aggression; MIA) getestet. Die drei aggressivsten Männchen und Weibchen wurden ausgewählt und in Gruppen gekreuzt, ebenso wie die drei am wenigsten aggressiven Männchen und Weibchen. Diese Fische und ihre Nachkommen wurden als Zebrafische mit hoher Spiegelaggression (high mirror aggression zebrafish; HAZ) bzw. mit geringer Spiegelaggression (low mirror aggression zebrafish; LAZ) bezeichnet. Die aggressivsten HAZ und die am wenigsten aggressivsten LAZ wurden untereinander über 4 Generation gekreuzt und für weitere Experimente verwendet.

Um das Transkriptom des Gehirns von HAZ und LAZ aus der F4-Generation zu analysieren, wurden jeweils 30 Fische pro Linie, 1 Stunde lang im MIA Test untersucht. Die Fische wurden auf Video aufgezeichnet und die Zeit, in der sie mit dem Spiegel interagierten wurde quantifiziert. Nach diesem Zeitraum wurden die Gehirne entnommen. Die Gehirne der 6 aggressivsten männlichen und weiblichen HAZ sowie der 6 am wenigsten aggressiven männlichen und weiblichen LAZ wurden dann für die RNA Sequenzierung aufbereitet.

Die differenzielle Genexpressionsanalyse zwischen weiblichen HAZ und weiblichen LAZ sowie männlichen HAZ und männlichen LAZ wurde mit dem DESeq2-Software Paket durchgeführt.

Als statistisch signifikant wurden Gene mit einem bereinigten p-Wert, nach Mehrfachtestung ($p_{adj} \leq 0,05$) sowie einer Effektgröße von $\log_2\text{foldChange} \geq |2|$ definiert. Dies ergab eine Liste von 730 proteinkodierenden Genen (differentially expressed genes; DEGs), welche unterschiedlich zwischen HAZ und LAZ exprimiert sind. Dies entspricht auch der Liste von Genen, welche innerhalb dieser Diplomarbeit analysiert wurde und die Basis für die Literaturrecherche bildete (115). Von diesen 730 Genen waren 236 ausschließlich bei weiblichen Tieren unterschiedlich exprimiert und 181 ausschließlich bei männlichen Zebrafischen, 313 Gene zeigten in beiden Geschlechtern eine unterschiedliche Expression (Abb. 2).

Als erster Schritt der Datenanalyse für diese Diplomarbeit wurden alle 730 Gene auf ein humanes Ortholog hin überprüft. Hierbei wurde die Datenbank ensembl.org im Zeitraum von November bis Dezember 2021 verwendet. Mittels Gen ID wurde nach einem humanen Ortholog gesucht. Die Art der Orthologie, der humane Gencode und die prozentuale Übereinstimmung wurden vermerkt (s. Anhang).

Im nächsten Schritt wurde die Liste auf die 1:1 Homologe minimiert, denn viele Gene haben im Zebrafisch aufgrund der Genomduplizierung vor Millionen von Jahren 2 Homologe (116). Es wurde zunächst die Funktion, des vom jeweiligen Gen beschriebenen Proteins mit der Datenbank NCBI und ensembl.org erfasst. Anschließend wurde eine Literaturrecherche im Januar und Februar 2022 auf Pubmed durchgeführt. Als Suchbegriffe wurden die Bezeichnung des humanen Orthologs mit Suchbegriffen kombiniert. Im Folgenden ein Beispiel der Suchstrategie anhand des Gens Ring Finger Protein 41 (*RNF41*) *RNF41* + aggress*, *RNF41* + aggression, *RNF41* + neuro*, *RNF41* + neurological, *RNF41* + psych*, *RNF41* + psychiatric verwendet.

3. Ergebnisse

Bei der Suche nach humanen Orthologen ausgehend von Zebrafischgenen gibt es folgende Möglichkeiten: keine Orthologie, 1:1 Orthologie, 1:many Orthologie, und many:many Orthologie. Bei 1:many wurde nochmal speziell unterschieden in 1:many, das heißt ein Zebrafischgen entspricht laut Datenbank mehreren humanen Genen, in diesem Fall sind mehrere humane Gene aufgelistet, oder many:1, hierbei kommen mehrere Zebrafischgene auf ein humanes Gen (116–118) (Abb. 2).

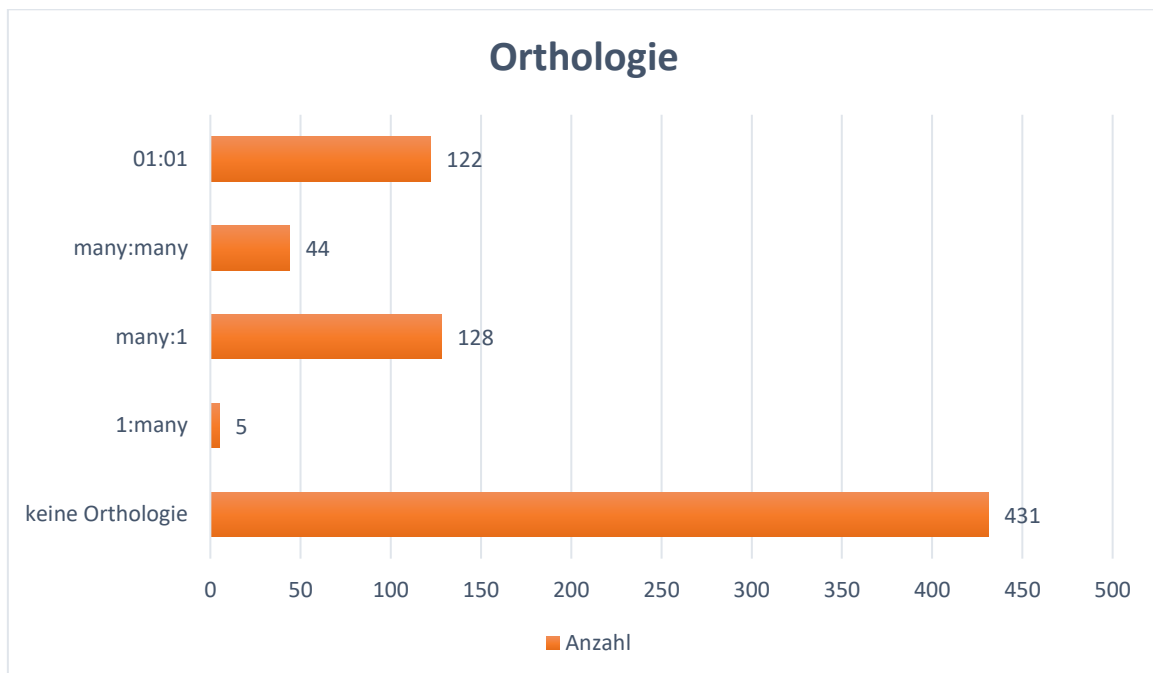


Abbildung 2: Orthologie

122 Zebrafischgene haben eine 1:1 Orthologie zu humanen Genen, 44 many:many, 128 many:1 und 5 eine 1:many Orthologie. Die restlichen Gene haben keine Orthologie zu humanen Genen.

Die Art der Orthologie, der humane Genname und die prozentuale Übereinstimmung wurden vermerkt (s. Anhang). Im nächsten Schritt wurde die Liste auf die 1:1 Homologe minimiert, was einer Anzahl von 122 Genen entspricht (Abb. 2). 44 dieser Gene waren in der Studie aus der Datensatz stammt (115) in beiden Geschlechtern unterschiedlich exprimiert, 47 nur bei weiblichen Zebrafischen und 31 nur bei männlichen Zebrafischen. (Abb. 4).

Bei den Ergebnissen dieser Suchen wurde zunächst festgehalten, ob bereits in der Literatur eine Korrelation zum Aggressionsverhalten beschrieben wurde. Anschließend wurde notiert, ob die zu untersuchenden Gene bereits im Rahmen anderer neuropsychiatrischer Erkrankungen betrachtet wurden. Gene, welche noch nicht im Zusammenhang mit neuropsychiatrischen Erkrankungen beschrieben wurden, wurden im nächsten Schritt alle ausgeschlossen.

Die Pubmedsuchen bezüglich einer bereits beschriebenen Assoziation der 62 gefundenen Gene mit Aggression oder aggressiven Verhalten blieb ergebnislos. Allerdings konnte für 62 Gene Ergebnisse in Zusammenhang mit dem Suchbegriff „neuro*“, „neurological“ „psych*“ und/oder „psychiatric“ gefunden werden.

Alzheimer's disease	CHN1	ALOX5	DNAJA1	S100A1	PAFAH1B 2	CBFA2T3	HSPB3	GPNMB	HOMER 2
Schizophrenia	VATL1	GPR139	SEMA3 D	PKDCC	MYB	AS3MT	GATA 4	HOMER 2	
Parkinson's disease	CHN1	MTPAP	HSPB3	FAIM2	GPNMB	POLG			
Alcohol dependence	GPR139	CHRNA 6	GATA4	HOMER 2					
Autism	MAST2	BLK	NPHP1	ZWILC H					
Drug dependence	CHRNA6	NUPR1	HOMER 2						
Intellectual disability	DNAJA1	FBOX31	GAMT						
Anxiety	S100A1	COCH							
Bipolar disorder	POU3F2								
Depression	NUPB1								
Frontotemporal dementia	TBKBP1								
Hyperactivity disorder	PLEKHB 1								
Obsessive compulsive disorder	FAIM2								

Tabelle 1: Gene in Zusammenhang mit neuropsychiatrischen Erkrankungen

Im nächsten Schritt wurden jene Ergebnisse beziehungsweise Gene ausgeschlossen, die einen beschriebenen Zusammenhang mit Krankheiten haben, die typischerweise nicht mit erhöhter Aggression in Zusammenhang stehen. Die verbliebenen Einträge bezüglich neuropsychiatrischen Krankheiten, welche in Verbindung mit aggressiven Verhalten stehen können wurden nun genauer betrachtet. Somit ergab sich eine Anzahl von 34 interessanten Genen (Tab. 1, Abb. 3).

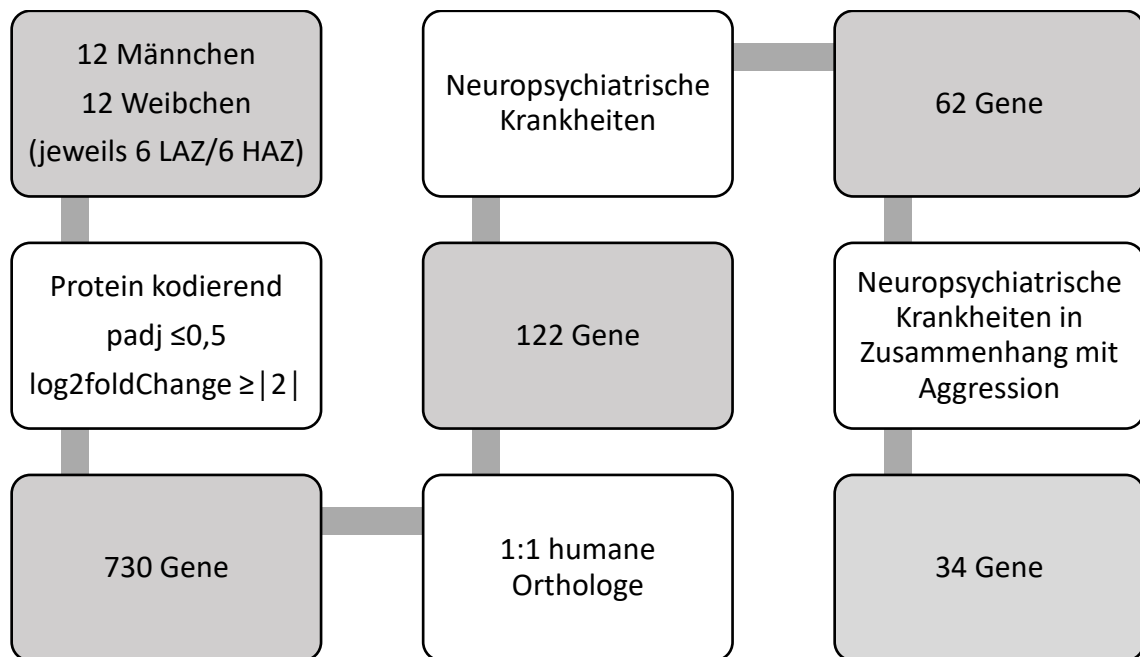


Abbildung 3: Ausschlussprozess

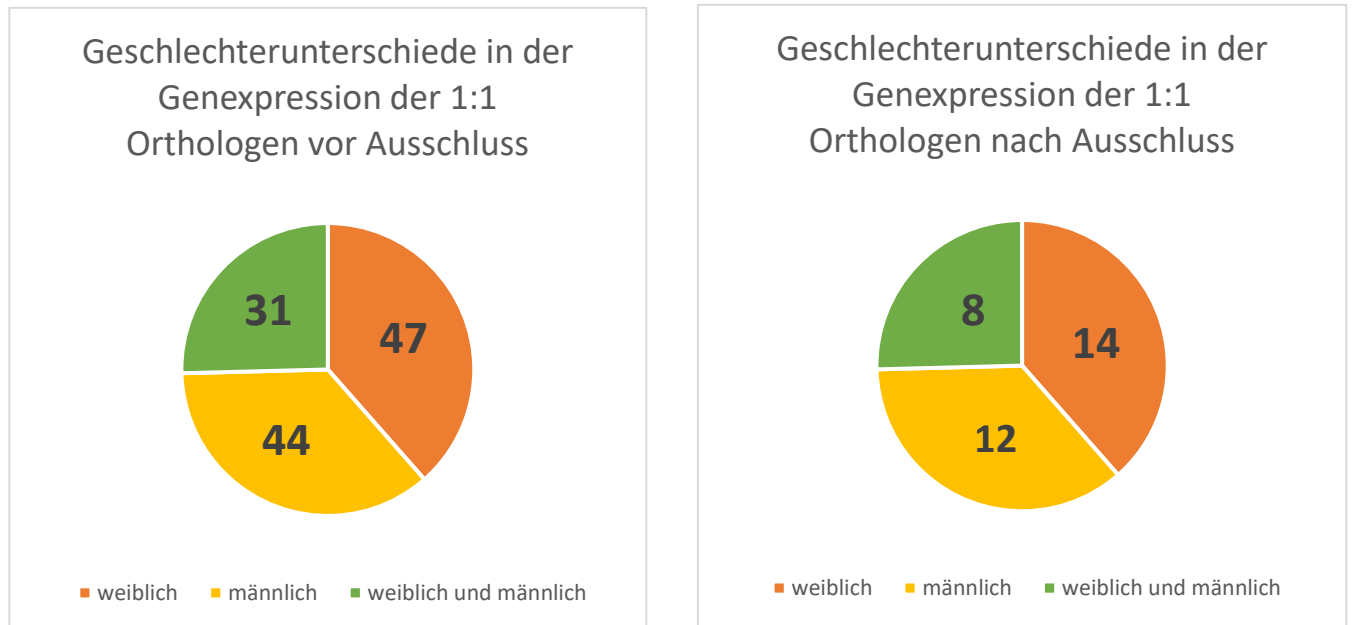


Abbildung 4: Geschlechterunterschiede in der Genexpression der 1:1 Orthologe vor und nach Ausschluss von neuropsychiatrischen Erkrankungen, die nicht mit Aggression assoziiert sind. links: signifikante Gene vor Ausschluss (122 Gene); rechts: signifikante Gene nach Ausschluss (34 Gene); Gene welche ausschließlich beim weiblichen Geschlecht signifikant unterschiedlich waren sind in orange dargestellt. Gene welche ausschließlich beim männlichen Geschlecht signifikant unterschiedlich waren sind in gelb dargestellt. Gene welche bei beiden Geschlechtern signifikant unterschiedlich waren sind in grün dargestellt

12 dieser Gene waren sowohl bei männlichen und weiblichen Zebrafischen in der Originalarbeit (115) unterschiedlich exprimiert, 14 nur bei weiblichen und 8 nur beimännlichen Fischen (Abb. 4).

Hierbei kam es auch vor, dass bei einem Gen mehrere Publikationen zu unterschiedlichen neuropsychiatrischen Krankheiten gefunden wurden. Die am häufigsten gefundenen aggressionsrelevanten neuropsychiatrischen Krankheiten sind die Alzheimer Demenz, mit 9 Genen, die Schizophrenie mit 8 Genen, Morbus Parkinson mit 6 Genen, die Alkoholabhängigkeit und Autismus Spektrumstörung mit je 4 Genen, die

Drogenabhängigkeit mit 3 Genen, Angststörung und intellektuelle Beeinträchtigung mit je 2 Genen. Mit je 1 Gen wurden Depression, mentale Retardierung, Mild Cognitive Impairment, Nikotinabhängigkeit, Bipolare Störung, Zwangsstörung, Frontotemporale Demenz und Hyperaktivitätssyndrom beschrieben (Abb. 5).

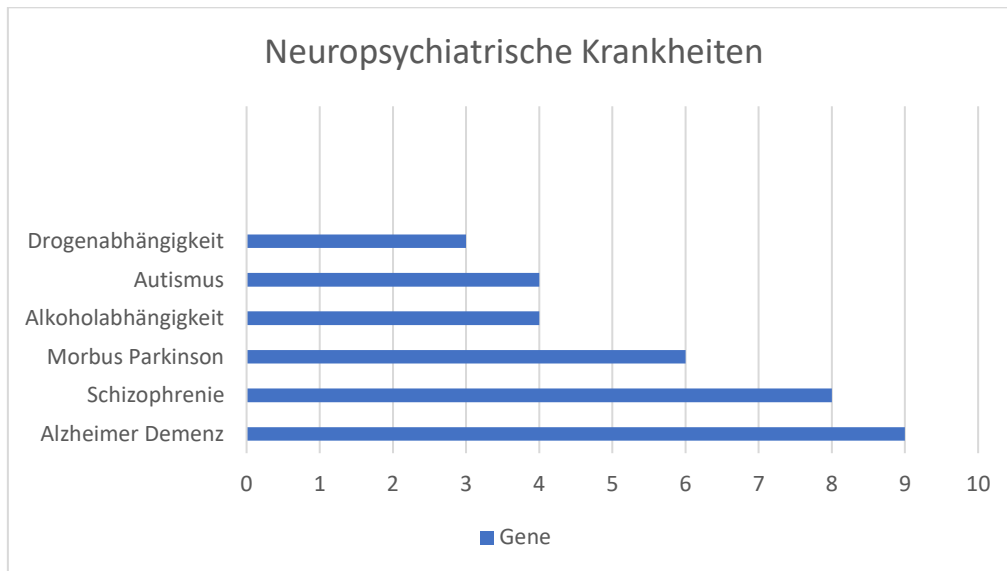


Abbildung 5: Neuropsychiatrische Krankheiten

Verteilung der 6 am häufigsten vorkommenden Neuropsychiatrischen Krankheiten im untersuchten Datensatz.

Im Folgenden werden die Gene und zugehörige Störungsbilder von den ersten zehn Genen mit der höchsten übereinstimmenden Orthologie zu menschlichen Genen, in absteigender Reihenfolge, beschrieben (Abb. 6).

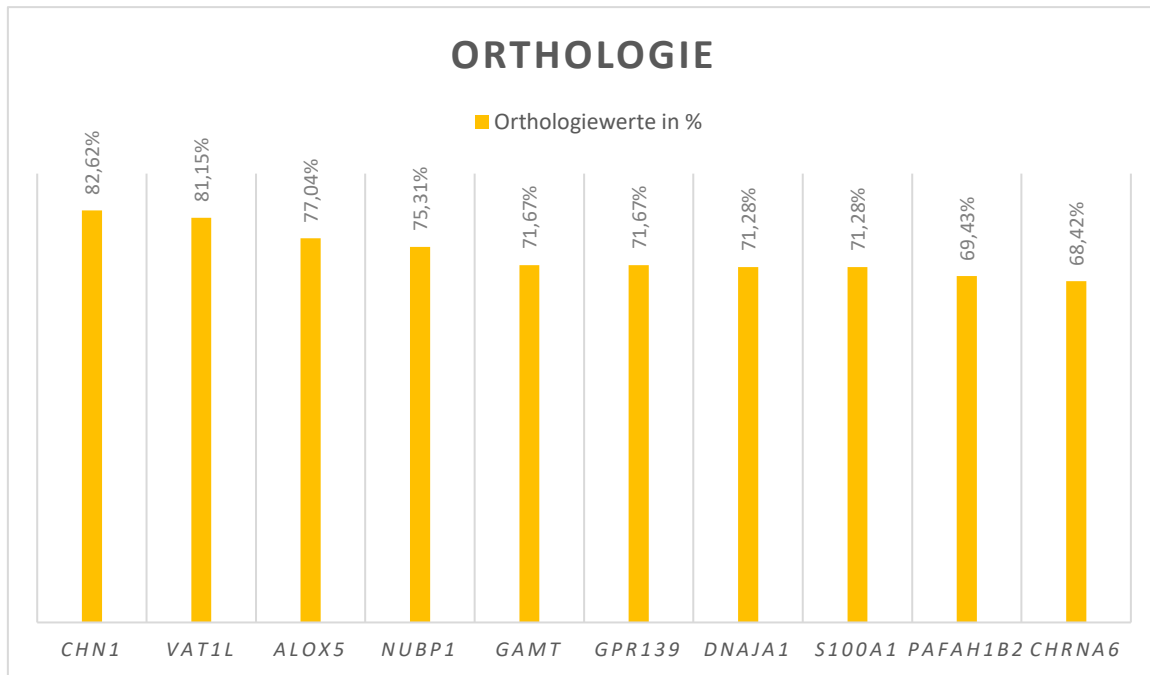


Abbildung 6: Prozentuale Verteilung der Orthologie der ersten 10 Genen welche in Zusammenhang mit neuropsychiatrischen Erkrankungen stehen

Diese Gene sind *Chimerin 1 (CHN1)*, *Vesicle Amine Transport 1 Like (VAT1L)*, *Arachidonate 5-Lipooxydase (ALOX5)*, *Nucleotid Binding Protein 1 (NUBP1)*, *Guanidinoacetate N-Methyltransferase (GAMT)*, *G-Protein Coupled Receptor 139 (GPR139)*, *DnaJ Heat Shock Protein Family (Hsp40) Member A1 (DNAJA1)*, *S100 laCalcium binding Protein A1 (S100A1)*, *Platelet Activating Factor Acetylhydrolase 1b Catalytic Subunit 2 (PAFAH1B2)* und *Cholinergic Receptor Nicotinic Alpha 6 Subunit (CHRNA6)*. Im Folgenden werden in der Literatur gefundene Ergebnisse in Zusammenhang mit diesen Genen und neuropsychiatrischen Krankheiten beschrieben.

3.1. CHN1

Das im spiegelinduzierten Aggressionsversuch bei beiden Geschlechtern auffällig gewordene Gen *chn1*, weist eine 1:1 Homologie von 82,62% zum humanen Gen *Chimerin 1* auf. In der Literatur wurde dieses Gen in Verbindung mit Alzheimer Demenz (AD) und Morbus Parkinson (PD) beschrieben (119).

CHNI kodiert für $\alpha 2$ -Chimaerin, ein Rho GTPase-aktivierendes Protein. Die Funktionen dieses Proteins zeigen sich in der kortikalen neuronalen Migration und in der frühen Neuronenentwicklung, Neuritogenese und Axonpfadfindung als entscheidender Regulator des Zytoskeletts (120). $\alpha 2$ -Chimaerin wurde als ein negativer Regulator von Rac1 in Neuronen des Hippocampus identifiziert. Die Rho-GTPase Rac1 ist ein wichtiger Regulator von F-Aktin (Protein des Zytoskeletts) und trägt wesentlich zur Entwicklung und Plastizität von neuronalen Dendriten und Stacheln bei. Häufig sind Defekte in Stabilität und Morphologie dendritischer Stacheln, pathogene Merkmale bei verschiedenen neurologischen und neuropsychiatrischen Erkrankungen. Durch den Verlust von $\alpha 2$ -Chimaerin wird die Menge an aktivem Rac1 signifikant erhöht. Dadurch werden vermehrt abberante polymorphe und polyinnervierte dendritischen Stacheln gebildet (121). Die Aktivität von Rac1 ist bei der Alzheimer Demenz hochreguliert, und könnte somit eine Rolle beim Krankheitsprozess spielen (119,122).

Es gibt auch Hinweise, dass *CHNI* bei der Parkinson Erkrankung eine Rolle spielt. So wurde in einer Studie, die zellspezifische Veränderungen der Genexpression bei neurodegenerativen Erkrankungen identifizieren sollte, festgestellt, dass die Expression von *CHNI* in der Substantia nigra von Patienten mit Parkinson abnimmt (123).

Zudem wurde *CHNI* mit Genen in Verbindung gebracht, die direkt mit neurodegenerativen Pathologien in Verbindung stehen, darunter auch Mitogen-Activated Protein Kinase 8 Interacting Protein 2 (MAPK8IP2) (119). MAPK8IP2 ist assoziiert mit kognitiven Störungen wie AD und PD (124). Es gibt Hinweise, dass der MAPK-Signalweg an der Pathologie der Parkinson-Krankheit beteiligt ist (125,126). Eine Hypothese ist, dass eine abnorme *CHNI*-Expression die MAPK8IP2-Aktivität verändern kann, weil diese den Amyloid-Precursor-Protein-Stoffwechsel und das postsynaptische Membranpotenzial beeinflusst. Somit kann es zu Veränderungen in den Neuronen und der motorischen Aktivität führen und zur Entwicklung von AD und PD beitragen. Es wird von den Autoren als Ziel für Diagnose und Therapie in Betracht gezogen (119).

3.2. VAT1L

Im Zebrafischgen *vat1l* beobachtete man im MIA ein erhöhtes Aggressionsverhalten bei weiblichen Fischen. Das humane 1:1 Ortholog wird mit 81,15% Homologie zu *VAT1L* beschrieben. Es wurde eine GWAS zur Schizophrenie durchgeführt mit dem Ziel mehrere krankheitsbezogene Netzwerke zu identifizieren. Anhand von drei Schizophrenie-GWAS wurden netzwerbbasierte Analysen durchgeführt. Hierbei konnten neue Kandidatengene, Gen-Gen-Interaktionen und mehrere gemeldete Krankheitsgene, wie das vesicle amine transport 1-like Gen *VAT1L* herausgearbeitet werden (127). Weitere relevante Daten bezüglich *VAT1L* konnten im bearbeiteten Zeitraum nicht gefunden werden.

3.3. ALOX5

Das im MIA beim weiblichen Geschlecht signifikante Zebrafischgen *alox5a* weist eine 77,04 prozentige 1:1 Orthologie zum humanen Gen *Arachnoidat-5-Lipoxygenase (ALOX5)* auf.

Das *ALOX5* Gen kodiert das Enzym Arachnoidat-5-Lipoxygenase (LOX-5), welches zusammen mit dem integralen Membranprotein 5-Lipoxygenase-aktivierendes Protein (FLAP) Arachidonsäure in 5-Hydroxyperoxyarachidonsäure (5-HPETE) umwandelt. Anschließend entsteht das instabile Zwischenprodukt Leukotrien A4 (LTA4). Dieses kann in Leukotrien B4 (LTB4) umgewandelt oder mit Glutathion konjugiert werden, woraufhin die Leukotriene C4, D4 und E4 entstehen. Diese werden aufgrund der zusätzlichen Cysteingruppe Cysteinyl Leukotriene (CysLTs) genannt (128–130). Chinicci M. et al (131) wiesen anhand von Mausgehirnen nach, das LOX-5 in allen untersuchten Hirnregionen (Kortex, Hippocampus, Kleinhirn) exprimiert wird. Im Vergleich zum Kortex und Hippocampus, war das Expressionsniveau im Kleinhirn am Größten und wurde auch durch das Altern nicht beeinflusst. Der 5-LOX mRNA- und Proteingehalt im Hippocampus jedoch, war von alten (25 Monate) gegenüber jungen (3 Monate) Mäusen, signifikant erhöht. (131) Zudem gibt es Hinweise, dass die neuronale Expression von *ALOX-5* Glukokortikoidrezeptor-abhängig abläuft (132,133). Außerdem hat das Gen auch einen Einfluss auf die Regulation der synaptischen Plastizität (134).

Es wurden mögliche Verbindungen von CysLTs zu neurologischen Krankheiten wie Hirnverletzungen, Multiple Sklerose/experimentelle Autoimmun-Enzephalomyelitis,

Alzheimer, Parkinson und Epilepsie festgestellt (135). Mehrere Studien arbeiteten den Bezug zwischen Neuroinflammation und Alzheimer heraus. Zunächst wurde *in vitro* gezeigt, dass LTD4 (Leukotrien D4) die A β -Produktion, durch eine Erhöhung der β - oder γ -Sekretase, infolge der Aktivierung des CysLT(1)R-vermittelten NF- κ B-Signalwegs, herbeiführt (136). Zusätzlich wurde auch bei Experimenten mit Mäusen gezeigt, dass durch eine erhöhte Aktivität von β - und γ -Sekretasen zusammen mit einer erhöhten Expression von APP eine Gedächtnisstörung und Anhäufung von A β 1-40 und A β 1-42 im Hippocampus und im Kortex verursacht wird. Zudem wurde durch LTD4 auch die Expression von Cysteinyl-Leukotrien-Rezeptor 1 (CysLT(1)R) im Hippocampus und Kortex induziert (137). Eine Studie zeigte, dass die 5-LOX Immunreaktivität bei Alzheimer Demenz Betroffenen erhöht ist, allerdings ist ihre Lokalisierung vom Antikörper-gerichteten Teil der 5-LOX Aminosäuresequenz abhängig. Carboxyterminus-gerichtete Antikörper wiesen 5-LOX in Gliazellen und Neuronen nach. Weniger häufig wurde 5-LOX jedoch in Neuronen mit dystrophischer (NFT (Neurofibrillenbündel)-)Morphologie nachgewiesen. Im Gegensatz dazu war die mit 5-LOX-Antikörpern mit Aminoterminus beobachtete Immunreaktivität in Neuronen praktisch nicht vorhanden. Wohingegen sie in NFTs, neuritischen Plaques und Glia reichlich vorhanden war. Unterschiedliche Immunmarkierungsmuster mit Antikörpern gegen den Carboxy- bzw. Amino-Terminus von 5-LOX könnten durch posttranslationale Modifikationen des 5-LOX-Proteins in A β -Plaques und NFTs verursacht werden (138).

Die Zusammenhänge zwischen Alzheimer und 5-LOX wurde auch in verschiedene pharmakologischen Studien als Ansatz für neuartige Medikamente herangezogen. So wurden beispielsweise Isoliquiritigenin (ISL)-Derivaten als duale Inhibitoren für die A β -Aggregation und 5-LOX synthetisiert. Diese konnten sowohl A β -Aggregation, als auch die 5-LOX effektiv hemmen (139). Auch Zileuton, ein 5-LOX Hemmer zeigte in verschiedenen Studien eine Wirkung. Eine *in vivo* Studie an Mäusen konnte eine reduzierte Bildung und Ablagerung von Amyloid- β nachweisen (140). Zudem wurden im Mausmodell positive Auswirkungen durch das genetische Fehlen oder die pharmakologische Inhibition (MK-591) von FLAP auf die AD-typische Neuropathologie (Verringerung von A β und Tau-Phosphorylierung), Kognition und synaptische Plastizität gezeigt (141,142).

3.4. NUBP1

Das Zebrafischgen *nubp1* zeigte im MIA eine Signifikanz in beiden Geschlechtern. Sein humanes Ortholog stellt *NUBP1* mit 75,31% dar.

NUBP1 kodiert für eine ATPase und zeigt eine erhöhte Expression in neuronalen Geweben. Es hat Funktionen in der Zellteilung und reguliert das Aktin-Zytoskelett. Es wurde gezeigt, dass der Verlust von *NUBP1* letal ist, was für eine zentrale Rolle im Überleben von Zellen spricht. Des Weiteren ist es erforderlich für den Verschluss des Neuralrohrs und in der Ziliogenese (143).

Hervé et. al (144) geben in ihrer Studie an, dass die optimalen Therapien zur Behandlung einer Major Depression (MDD) nach wie vor unklar sind und mehr als 20 % der MDD-Patienten therapieresistent bleiben und etwa 50 % Rezidive erleiden (145,146). Zur Identifizierung zuverlässiger Biomarker für auf das therapeutische Ansprechen einer Major Depression Betroffenen wurde von den Autoren daher eine tierexperimentelle Studie durchgeführt. 32 Mäuse wurden in 4 gleich große Gruppen aufgeteilt. Der Untersuchungszeitraum betrug 8 Wochen. Die erste Gruppe wurde nach dem UCMS (unvorhersehbarer chronischer leichter Stress) Rattenmodell (147) Stress ausgesetzt, was depressionartiges Verhalten induzieren soll. Die zweite Gruppe wurde unter Standardbedingungen als Kontrollgruppe gehalten. Die dritte Gruppe wurde auch dem UCMS Verfahren unterzogen und erhielt zusätzlich in den letzten sechs Wochen Fluoxetin durch das Trinkwasser. Die letzte Gruppe enthielt nicht gestresste Mäuse, denen auch Fluoxetin in den letzten sechs Wochen zugeführt wurde. Es wurden dabei mehrere Biomarker-Kandidaten herausgearbeitet. So stellte sich *NUBP1* als Zustands- sowie Vorhersage-Biomarker für das Ansprechen auf Antidepressiva heraus. Transkriptionssignaturen wurden durch genomweite Mikroarray-Profilierung aus Vollblut, Gyrus dentatus und anteriorem cingulärem Cortex gewonnen. Zur Validierung wurden einige dieser Transkripte an Blutproben von 20 Patienten (10 mit schweren depressiven Episoden und 10 gesunden Kontrollpersonen) untersucht. Dadurch erhielt man das Ergebnis, dass sich unter anderem *NUBP1* als Zustands- und auch als Vorhersagebiomarker für das Ansprechen von antidepressiver Therapie anbietet. Die Autoren schlagen vor, dass die genetischen und epigenetischen Aktivierung und Unterdrückung als Ziel für mögliche Biomarker und neuartige Therapeutika dienen könnte (144).

3.5. GAMT

Das Gen *gamt* zeigte im MIA eine Signifikanz beim weiblichen, als auch beim männlichen Geschlecht und weist eine 71,67 prozentige 1:1 Orthologie zum humanen Gen GAMT auf.

Säugetiere nehmen Kreatinin mit der Nahrung auf oder synthetisieren es endogen durch einen zweistufigen Mechanismus. An diesem sind die Enzyme Arginin-Glycin-Amidino-transferase (AGAT) und Guanidinoacetat-Methyltransferase (GAMT) beteiligt. Der größte Teil der endogenen Kreatinin-Synthese findet in der Niere, der Bauchspeicheldrüse und der Leber statt (148). Im Gehirn wird GAMT sowohl während der Entwicklung (149) als auch im Erwachsenenalter (150) in großem Umfang exprimiert (148). Das erwachsene zentrale Nervensystem ist nur begrenzt in der Lage, Kreatinin aus der Peripherie aufzunehmen, und scheint mehr auf seine endogene Kreatinin-Synthese angewiesen zu sein. Im Gegensatz dazu könnte das embryonale ZNS stärker von der Kreatinin-Zufuhr aus der Peripherie, als von der endogenen Synthese abhängig sein (148). Durch Regeneration, Transport und Pufferung von Adenosintriphosphat (ATP) bewältigt Kreatinin die Aufrechterhaltung, Entwicklung und Funktion im ZNS. Zudem wurde Kreatinin als Neurotransmitter vorgeschlagen, da es von Neuronen in einer vom Aktionspotential abhängigen Weise freigesetzt wird und als Agonist von postsynaptischen γ -Aminobuttersäure (GABA)-A-Rezeptoren wirkt. Zusätzlich wird vermutet, dass Kreatinin einer der wichtigsten zellulären Osmolyte im ZNS ist und möglicherweise Appetit und Gewicht in den Hypothalamuskernen reguliert (151). Das Guanidinoacetate-Methyltransferase-Defizit (GAMT-D) (152) ist auf verschiedene Mutationen im GAMT Gen zurückzuführen (153). Beim GAMT-Defizit kommt es zu einer Anhäufung von Guanidinoessigsäure (GAA) und zu einer Verminderung von Kreatinin. Dies kann auch im Mausmodell in Körperflüssigkeiten, Gehirn und Muskeln nachgewiesen werden. GAMT-D Betroffene weisen beispielsweise schwere globale Entwicklungsverzögerung, Bewegungsstörungen, Epilepsie intellektueller Behinderung, Sprachstörungen und autismusähnlichem Verhalten auf (154).

3.6. GPR139

Im Zebrafischgen *gpr139* beobachtete man im MIA in beiden Geschlechtern ein erhöhtes Aggressionsverhalten. Das humane 1:1 Ortholog *GPR139* hat eine 71,67% Übereinstimmung mit diesem. Viele physiologischen Reaktionen auf endogene Liganden wie Neurotransmitter, Hormone, Metaboliten, Ionen und sensorische Signale werden von G-Protein-gekoppelte Rezeptoren (GPCRs) vermittelt (155,156). Sie stellen auch die größte Gruppe von Arzneimittelzielen dar. So zielen 34 % aller von der FDA (Food and Drug Administration) zugelassenen Medikamente auf GPCRs ab (157). GPR139 gehört zu den sogenannten „Orphan-GPCR“, da zu diesem Rezeptor noch kein endogener Ligand gefunden wurde. Für GPR139 wurden allerdings bereits aromatische Aminosäuren wie L-Tryptophan und L-Phenylalanin (158), sowie ACTH (adrenokortikotropes Hormon), α -MSH (melanozytenstimulierendes Hormon) und β -MSH (159) als endogene Agonisten diskutiert (156). Die höchste Expression des Rezeptors zeigt sich im Striatum, Thalamus, Hypothalamus, Hypophyse und Habenula des ZNS von Mensch, Ratte und Maus.

Da L-Phenylalanin einen Agonisten von GPR139 darstellt (158) wird seine Rolle in Zusammenhang mit Phenylketonurie diskutiert. Außerdem wurden genetische Variationen in GPR139 in Zusammenhang mit Aufmerksamkeits Defizit Syndrom, Depression und Schizophrenie gebracht (156). Letzteres brachten Castellani et. al (160) anhand einer Zwillingsstudie in Erfahrung. Hier wurden die Kopienanzahlvarianten (CNV) von 6 monozygoten Zwillingspaaren, welche diskordant in der Schizophrenie sind, verglichen. Bei einem Zwillingspaar wurde ein, durch PCR (Polymerase Kettenreaktion) bestätigter, CNV-Verlust nur beim Erkrankten Zwilling in GPR139 beobachtet. Es könnte sich um ein de novo-Ereignis handeln und ein GPR139 ein Kandidat für die Krankheitsdiskordanz dieses Zwillingspaares Paares sein (160).

Wie bereits beschrieben, wird GPR139 hauptsächlich im Gehirn exprimiert (158). Die höchste Expression zeigt dieser Rezeptor in der medialen Habenula (161). Diese Region spielt eine wichtige Rolle bei Sucht, Angst und Stimmungsregulierung (162,163). Deshalb stellten Kononoff et. al (164) die Hypothese auf, dass die Modulation von GPR139 für alkoholsuchtbezogene Verhaltensweisen relevant sein könnte. Um dies zu testen, untersuchten sie die Auswirkungen der systemischen Verabreichung eines selektiven GPR139-Rezeptor-Agonisten, auf suchtähnliche Verhaltensweisen bei alkoholabhängigen

männlichen Ratten. Diese systemische Verabreichung verminderte die Alkohol-Selbstverabreichung bei alkoholabhängigen Ratten ohne die Wasser- oder Saccharinaufnahme bei abhängigen Ratten oder die Alkoholaufnahme bei nicht-abhängigen Ratten zu beeinflussen. Darüber hinaus verringerte sie durch den Alkoholentzug ausgelöste Hyperalgesie, ohne die körperlichen Anzeichen des Alkoholentzugs zu beeinflussen. Weiters zeigten sie, dass der Agonist nur bei einer Untergruppe abhängiger Ratten wirksam war, die ein zwanghaftes Alkoholkonsumverhalten zeigten. Schließlich verringerte die ortsspezifische Mikroinjektion der Substanz in die Habenula, sowohl die Selbstverabreichung von Alkohol, als auch die durch den Entzug ausgelöste Hyperalgesie bei abhängigen Ratten. Die Autoren schlagen vor, dass GPR139 daher ein neuartiges Ziel für die Behandlung von Alkoholabhängigkeit darstellen könnte (164).

3.7. DNAJA1

Das Gen *dnaja1* zeigte im MIA eine Signifikanz beim männlichen Geschlecht und weist eine 71,28 prozentige 1:1 Orthologie zum humanen Gen *DNAJA1* auf.

DNAJA1 kodiert für das Protein DnaJA1 und gehört zu den DnaJ- beziehungsweise Hsp40 (heat shock protein 40). Diese sind wichtige Partner für Hsp70 Chaperonproteine. Die molekularen Chaperone vermitteln die Faltung de novo synthetisierter Proteine, die Rückfaltung fehlgefalteter Proteine, die Verlagerung von Proteinen in Organellen und den Zusammenbau von Proteinen, sowie deren Abbau. DnaJ/Hsp40-Proteine sind für diese Prozesse vor allem dadurch wichtig, da sie die ATP-Hydrolyseaktivität von Hsp70-Proteinen fördern. Die membranständige DNAJA1 kann zusammen mit Hsc70 die Faltung/Assemblierung von Polypeptiden erleichtern (165,166).

Eine Studie untersuchte die Zusammenhänge von Mild Cognitive Impairment (MCI) und Alzheimer (AD) mittels offener Genexpressionsdatensätze und fanden mehrere potentielle pathogene Gene. Die Ergebnisse zeigen, dass DNAJA1 bei AD vermindert war und zu einer erhöhten A β -Konzentration führen könnte. Zudem wurde es auch als sogenanntes Brückengen zwischen den beiden Krankheiten erkannt (167).

3.8. S100A1

Sowohl beim männlichen, als auch beim weiblichen Geschlecht auffällig zeigte sich das Gen *s100a1* und weist mit 71,28% eine 1:1 Orthologie zum humanen *S100A1* Gen auf. Die S100-Proteine bilden heute die größte Gruppe von Kalzium-bindenden Proteinen, die ausschließlich in Wirbeltieren vorkommen. Ein Merkmal der S100-Proteine ist ihre Verbindung als Homodimere und in einigen Fällen als Heterodimere (168,169). S100-Proteine sind an wichtigen Kalziumsignalwegen beteiligt, welche viele Vorgänge steuern, wie beispielsweise die Gentranskription, die Proteinphosphorylierung, den Nukleotidstoffwechsel und den Ionentransport. Viele kalzium-bindende Proteine erfahren bei der Bindung an Kalzium und Zielproteine eine starke Konformationsänderung. Trotz struktureller Ähnlichkeiten weisen die Proteine eine funktionelle Vielfalt auf und erkennen zusammen viele unterschiedliche Zielproteine (170). Auch S100A durchläuft nach der Kalziumbindung eine Konformationsänderung. Die Kalziumbindung von S100A1 wird durch posttranslationale Modifikationen reguliert (171,172). S100A1 kann auch mit anderen Kalziumsensoren wie Calmodulin um die gleiche Bindungsstelle auf Zielproteinen konkurrieren (173,174). Eine gestörte Kalzium Homöostase kann zu synaptischer Degeneration führen und ist bei zahlreichen neurodegenerativen Erkrankungen, wie Alzheimerdemenz nachzuweisen (175,176).

Dass auch S100A einen Einfluss auf die Pathologie der Alzheimer Demenz haben kann, zeigen L. Afanador et. al. (177) zeigen, dass auch S100A einen Einfluss auf die Pathologie der Alzheimer Demenz haben kann. Sie schlagen vor, dass eine Hemmung von S100A1 eine neuartige Strategie zur Normalisierung der abnormen Kalziumsignalübertragung bei Alzheimer sein könnte. In einer Studie im Mausmodell fanden sie heraus, dass S100A die Neuroinflammation, sowie die Astrozytose und Mikrogliose verstärkt. Zudem fördert es die Plaque-Ablagerung in Anzahl und Dichte, jedoch nicht in der Größe. Desweiteren wurde festgestellt, dass S100A1 indirekt die Akt-Aktivität moduliert (177). Es wurde bereits gezeigt, dass ein veränderter Akt/GSK3 β Signalweg zu Neuroinflammation, Amyloid- β Ablagerungen, Neurofibrillen und synaptischer wie kognitiver Dysfunktion beiträgt (178). Schon in biochemischen Studien wurde bestätigt, dass S100A1 an den Ryanodinrezeptor bindet (174). Nun konnte man den RyR als primäres S100A1-Zielprotein im Gehirn identifizieren. S100A1-RyR (Ryanodinrezeptor)-Komplexe waren in AD-Gehirn von

Mensch und Maus vorhanden und wiesen eine Kalzium-abhängige Bildung in neuronalen Zellen auf (35).

3.9. PAFAH1B2

Ein weiteres Gen, welches signifikant im MIA beim weiblichen Geschlecht auffällt ist *pafah1b2*. Dieses zeigt eine 1:1 Orthologie zum human Gen *PAFAH1B2* mit 69,43%. Der plättchenaktivierende Faktor (PAF) ist ein Lipidmediator, der bei zahlreichen Entzündungskrankheiten eine Rolle spielt (179). PAF (Plättchen aktivierender Faktor) wird durch ein spezifisches Enzym, die PAF-Acetylhydrolase, deacetyliert und somit inaktiviert (180). Aus Rindern wurde die Isoform Ib isoliert. Diese besteht aus drei verschiedenen Untereinheiten α , β (PAFAH1B2) und γ , wobei sich die katalytische Aktivität in den Untereinheiten β und γ befindet (181).

Page et al. (182) fanden anhand des Drosophila-Genoms heraus, dass die Amyloid- β Produktion durch RNA-Interferenz bei 41 Genen signifikant gesenkt werden kann, ohne die Lebensfähigkeit zu beeinträchtigen. Die stärkste Wirkung in dieser Studie wurde beim plättchenaktivierenden Faktor PAF-AH beobachtet. Diese Wirkung wurde im entsprechenden Ortholog der Säugetiere PAFAH1B2 repliziert. Die Ausschaltung dieses Gens reduzierte die Amyloid- β Sekretion in menschlichen Zellen stark und wurde anhand von PAFAH1B2-Knockout-Mäusen bestätigt. Da die Herunterregulation von PAFAH1B2 neurologisch gut toleriert wurde, schlagen die Autoren vor, dass die gezielte Regulation von PAFAH1B2 eine vielversprechende neue Strategie zur Senkung von Amyloid- β darstellen könnte (182). Eine andere Studie beschäftigte sich mit RNA-Editierung, bei der einzelne Basen der RNA verändert werden können. Hierbei wurden RNA-Sequenzierungsdaten von afroamerikanischen und nicht-hispanisch weißen Personen untersucht. Unterschiede in der Editierung wurden in beiden Gruppen an Genen die an immunregulatorischen, entzündlichen und endozytischen Prozessen beteiligt sind festgestellt. Diese unterschiedlich veränderten Stellen stören unter anderem die miRNA-Bindung und induzieren Veränderungen in Genen, welche in molekularen Studien bereits mit Alzheimer diskutiert wurden, unter anderem auch PAFAH1B2. Sie schließen daraus, dass RNA-Editing wichtig in der posttranskriptionellen Regulierung der AD-Pathogenese ist (183).

3.10. CHRNA6

Das Zebrafischgen *chrna6* war im spiegelinduzierten Aggressionsversuch bei weiblichen Zebrafischen auffällig. Das humane Gen *CHRNA6* stellt mit 68,42% das humane Ortholog dieses Gens dar. Nikotinische Acetylcholinrezeptoren (nAChRs) gehören zur großen Familie der ligandengesteuerten Ionenkanäle. Sie haben eine pentamere Struktur, die aus zwei Untereinheiten, α und β , bestehen (184,185). Nikotinrezeptoren erfüllen eine Vielzahl von miteinander verbundenen Funktionen im Gehirn, darunter Gedächtnis, Aufmerksamkeit und Stressreaktionen. Neuronale Nikotinrezeptor-Subtypen in Säugetieren bestehen aus verschiedenen Kombinationen von acht Alpha-Untereinheiten ($\alpha 2$ - $\alpha 7$, $\alpha 9$ - $\alpha 10$) und drei Beta-Untereinheiten ($\beta 2$ - $\beta 4$), die zu pentameren, ligandengesteuerten Ionenkanälen zusammengesetzt sind (186). Neuronale nikotinische Acetylcholinrezeptoren mit $\alpha 6$ -Untereinheiten werden auf Neuronen im Mittelhirn exprimiert welche Dopamin freisetzen (187).

Hoft et. al (188) untersuchten, ob Veränderungen im *CHRNA6* Gen mit Alkoholkonsum assoziiert sind (188). Acht Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNPs) in *CHRNA6* und *CHRNA3* wurden ausgewählt und genotypisiert. Diese wurden gewählt, weil sie bereits von Zeiger et al. (189) in Zusammenhang mit *CHRNA6* und *CHRNA3* beschrieben wurden. Die SNPs wurden mit einer Spezialsoftware, FBAT-PC, identifiziert. Sechs SNPs in der *CHRNA3-CHRNA6*-Region wurden mit FBAT-PC getestet, um einen Zusammenhang mit vier quantitativen Alkohol-Phänotypen zu untersuchen. Diese waren definiert als die durchschnittliche Getränkeanzahl, Blackouts, Gesamtzahl der DMSIV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) Missbrauchs- und Abhängigkeitssymptome und Aufhörversuche. Drei SNPs waren mit einer Kombination der Alkohol-Phänotypen assoziiert, wobei die Assoziation hauptsächlich im Zusammenhang mit der durchschnittlichen Anzahl der Getränke beobachtet wurde. Die Autoren beschreiben, dass diese Arbeit den ersten Hinweis für einen Zusammenhang zwischen SNPs in *CHRNA6* und *CHRNA3* und quantitativ gemessenen alkoholbezogenen Verhaltensweisen liefert (188).

Nikotin bindet auf molekularer Ebene an Nikotinrezeptoren an, woraus verschiedenste Effekte in Gehirnregionen und -bahnen resultieren. Mehrere Rezeptorsubtypen sind an der Nikotinabhängigkeit (ND) beteiligt (186). Wenn Nikotin an einen Rezeptor bindet, kann es diesen Rezeptor aktivieren, was zu einer vorübergehenden Öffnung des Ionenkanals führt. Anschließend wird der Rezeptor desensibilisiert (geschlossene Kanalkonformation). Nach

der späteren Dissoziation des Nikotins vom Rezeptor, erholt er sich von der Desensibilisierung und kann erneut aktiviert werden. Diese dynamische Abfolge von Aktivierung, Desensibilisierung und Re-Sensibilisierung wird durch die mögliche Mobilisierung von Nikotinrezeptoren aus dem internen Pools erschwert (186,190). $\alpha 4\beta 2$ -Rezeptoren sind für die Selbstverabreichung von Nikotin wichtig. Die Wirkung von Nikotin an hochaffinen $\alpha 4\beta 2$ -Rezeptoren reicht jedoch nicht aus, um die belohnende Wirkung von Zigaretten zu erklären. Auch andere Nikotinrezeptoren als der $\alpha 4\beta 2$ Subtyps spielen wahrscheinlich eine wichtige Rolle bei der Nikotinverstärkung und Tabakabhängigkeit. An dieser Rolle könnten einige der bekannten Untereinheiten von Nikotinrezeptoren, wie auch die erwähnte $\alpha 6$ Untereinheit oder auch $\alpha 7$ bzw. $\beta 4$ -Untereinheiten beteiligt sein oder zusätzliche neue, noch nicht vollständig charakterisierte, nikotinische Untereinheitenkombinationen (186,191). L.Wen et. al (192) haben in ihrem Review mehrere Beweise zusammengefasst, die die Beteiligung des *CHRNA6-CHRNA6*-Genclusters auf Chromosom 8 an der ND unterstützen. Eine Vielzahl genetischer Studien (GWAS und auf Kandidatengen basierende Assoziationsstudien), in denen verschiedene ND-Phänotypen analysiert wurden, haben Varianten in diesem Gencluster mit der Entwicklung von ND in Verbindung gebracht. Außerdem untersuchte eine genomweite Assoziations-Metaanalyse Datensätze hinsichtlich der Anzahl der pro Tag gerauchten Zigaretten bei Rauchern (n = 31 266) und des Beginns des Rauchens (n = 46 481). Es wurden Loci identifiziert, die für nikotinmetabolisierende Enzyme (CYP2A6 und CYP2B6) und Untereinheiten des nikotinischen Acetylcholinrezeptors (CHRNA6 und CHRNA6) kodieren, die alle in früheren Studien über Rauchen und Nikotinabhängigkeit bereits hervorgehoben wurden (189,190)

CHRNA6 spielt nicht nur, wie schon erläutert im Zusammenhang mit Nikotin- und Alkoholmissbrauch eine Rolle. Kamens et. al (193) zeigten einen Zusammenhang zwischen der *CHRNA6/CHRNA6* Genregion und antisozialer Drogenabhängigkeit. Sie sequenzierten alle sechzehn in Säugetieren vorkommenden CHRN-Gene, einschließlich aller Exons und Introns, um neue seltene Varianten in CHRN-Genen zu identifizieren und um festzustellen, ob Varianten mit niedriger Populationsfrequenz mit antisozialer Drogenabhängigkeit in Verbindung stehen. Obwohl die Stichprobengröße in beiden Fällen niedrig war, unterstützen die Daten die Hypothese, dass genetische Varianten mit niedriger Frequenz in der *CHRNA6/CHRNA6*-Genregion mit antisozialer Drogenabhängigkeit assoziiert sind (193).

4. Diskussion

In der vorliegenden Diplomarbeit habe ich anhand eines Datensatzes einer rezenten Publikation zum Thema Aggression bei Zebrafischen (115) eine systematische Literaturrecherche zu dort auffälligen Genen durchgeführt. Ich habe die 10 Genen mit der höchsten 1:1 Orthologie zum Menschen untersucht und anhand bereits vorhandener Literatur bezüglich Krankheiten mit aggressiven Merkmalen genauer betrachtet. Die Gene sind in absteigender Reihenfolge zur Orthologie *Chimerin 1 (CHN1)*, *Vesicle Amine Transport 1 Like (VAT1L)*, *Arachidonate 5-Lipoxygenase (ALOX5)*, *Nucleotid Binding Protein 1 (NUBP1)*, *Guanidinoacetate N-Methyltransferase (GAMT)*, *G-Protein Coupled Receptor 139 (GPR139)*, *DnaJ Heat Shock Protein Family (Hsp40) Member A1 (DNAJA1)*, *S100 la Calcium binding Protein A1 (S100A1)*, *Platelet Activating Factor Acetylhydrolase 1b Catalytic Subunit 2 (PAFAH1B2)* und *Cholinergic Receptor Nicotinic Alpha 6 Subunit (CHRNA6)*.

Ein vielversprechender Ansatzpunkt ist das *CHN1*-Gen, welches zur Entwicklung neurologischer Erkrankungen wie der Parkinson-Krankheit und der Alzheimer-Demenz beitragen könnte (119). Es wird vermutet, dass *CHN1* bei Patienten mit Alzheimer oder Parkinson herunterreguliert ist und pathologische Veränderungen verursachen kann. Eine abnorme *CHN1*-Expression scheint die Aktivität von MAPK8IP2 zu verändern. Dieses Enzym beeinflusst den Amyloid-Vorläuferprotein-Stoffwechsel und das postsynaptische Membranpotenzial, was zu Veränderungen der Neuronen und der motorischen Aktivität führt und zur Entstehung der beiden neurologischen Erkrankungen beiträgt (119). Der Zusammenhang zwischen MAPK8IP2 und aggressiven Verhalten sollte in weiterer Forschung untersucht werden.

Ein weiteres gefundenes Gen von Interesse ist *ALOX-5*. Betroffene der Alzheimer Demenz leiden nicht nur unter progredienten Gedächtnisverlust, sondern auch unter sogenannten neuropsychiatrischen Symptomen, welche auch schon in frühen Stadien der Erkrankung auftreten können. Ein Beispiel dazu wäre aggressives Verhalten. Wenn psychologische und soziale Interventionen nicht wirken, kann auch medikamentös eingegriffen werden. Hier zeigen Antipsychotika zwar einen geringen Effekt, dem stehen jedoch schwerwiegende Nebenwirkungen wie ein erhöhtes Risiko für zerebrovaskuläre Ereignisse gegenüber, beispielsweise beim atypischen Antipsychotikum Risperidon. Auch das Antidepressivum

Citalopram konnte im Gegensatz zu anderen Antidepressiva Erfolge in der Behandlung von erregten Patient*innen zeigen (194,195). *ALOX-5* war im MIA nur bei weiblichen Zebrafischen signifikant. Es könnte daher besonders für weibliche Individuen einen Ansatzpunkt darstellen, da es, wie bereits beschrieben, im Aggressionsverhalten geschlechtsspezifische Unterschiede gibt. Das vom Gen kodierende Enzym 5-LOX wurde schon in verschiedenen pharmakologischen Studien als Ansatz für Alzheimer-Medikamente verwendet (139–142). Isoliquiritigenin (ISL)-Derivate ist eine bioaktive Chalkonverbindung, welche aus Lakritz isoliert wurde und als Medikament eine Bedeutung in entzündungsassoziierten Erkrankungen spielen könnte (196). Es konnte nachgewiesen werden, dass die A β -Aggregation und die Arachnoidat-5-Lipooxygenase, effektiv gehemmt wird (139). Ein weiterer 5-LOX Hemmer ist Zileuton, welcher in in-vivo Studien bereits eine reduzierte Bildung und Ablagerung von Amyloid- β nachweisen konnte (140). Interessant wäre hier eine Betrachtung aggressiver Verhaltensweisen in entzündungsassoziierten neuropsychiatrischen Erkrankungen und ihr Ansprechen auf neuartige Medikamente besonders auch in einer weiblichen Kohorte. Zileuton ist ein in der Asthma bronchiale Therapie bereits zugelassenes Medikament und wirkt einem Bronchospasmus mit einer Bronchodilatation entgegen (197). Man könnte eine Neupositionierung des Medikaments andenken, da Sicherheitsdaten in der Anwendung des Medikaments bereits vorliegen. Eine Zulassung des Präparates für eine Indikation mit aggressiven Verhaltensweisen bei neuropsychiatrischer Erkrankung, wie beispielsweise Alzheimer Demenz könnte so beschleunigt werden.

Ein drittes Gen, dass durch diese Diplomarbeit gefunden wurde und potentiell therapeutisch interessant ist ist *NUBP1*. Das Gen codiert das Protein Nupb1, welches zu den kleinen ATPasen gehört und einen Heterokomplex mit Nupb2 bildet (198,199). Im Knockdown Versuch an Lungenvorläuferzellen konnte man nachweisen, dass Nupb1 direkt auf das Zentrosom einwirkt und zelluläre Ereignisse am Zellkortex und das Aktin-Zytoskelett koordiniert und somit ein ausschlaggebendes Protein für das Überleben von Lungenvorläuferzellen darstellt (199). Ein mutiertes *Nubp1*-Gen führt zur erhöhten Apoptose und folgend zu Syndaktylie, Augenkatarakt und Lungenhypoplasie (199). *NUPB1* stellte sich in einem Rattenmodell als Zustands- und Vorhersagebiomarker für das Ansprechen von antidepressiver Therapie heraus. Es wird die Hypothese aufgestellt, dass die genetische und epigenetische Aktivierung und Unterdrückung ein Ziel für mögliche

Biomarker und neuartige Therapeutika darstellen könnte (144). Studien zeigten auch, dass von Depressionen Betroffene ein erhöhtes aggressives, antisoziales und selbstverletzendes Verhalten aufweisen (200–202). Besonders depressive Männer zeigen eine erhöhte Reizbarkeit und aggressives Verhalten (203). So könnten genetische, wie epigenetische Modellierungen auch eine wirksame Therapie bei aggressiven depressiven Patient*innen darstellen. Da *NUPBI* auch im MIA auffällig wurde, könnte es dafür sprechen, dass depressive Patient*innen mit aggressiven Verhaltensweisen von einem Medikament, welches das *NUPBI* als Ziel hat, profitieren könnten. Es wird dringend weitere Forschung benötigt, ob dieses Gen auch einen potenziellen Angriffspunkt für aggressives Verhalten bieten könnte. Die essenzielle Funktion des Gens für die Entwicklung von Lunge, Gliedmaßen und Augen könnte hier hinderlich sein (199).

GPR139 war ein verhaltensauffälliges Gen bei männlichen und weiblichen Zebrafischen im Spiegelaggressionsversuch und scheint vielversprechend für weitere Untersuchungen. Dieses Gen wurde bereits in der Suchtforschung genauer betrachtet. Betroffene von substanzgebundenen Süchten zeigen ein erhöhtes selbst- und fremdgefährdendes Verhalten (204). Anhand von Mäusen konnte man zeigen, dass die Modulation von *GPR139* für die Regulierung des Verhaltens von Säugetieren von Bedeutung ist. Männlichen Ratten wurde ein selektiver GPR139-Rezeptor-Agonist systemisch und über eine ortsspezifische Mikroinjektion in die Habenula verabreicht. Dadurch verminderte sich die Alkohol-Selbstverabreichung bei alkoholabhängigen Ratten und die durch den Alkoholentzug ausgelöste Hyperalgesie, ohne die körperlichen Anzeichen des Alkoholentzugs zu beeinflussen (164). Dieser Ansatz könnte also nicht nur in der in Hinblick auf alkoholabhängige Sucht von Bedeutung sein, sondern auch andere Verhaltensweisen, wie eben Aggressionen positiv beeinflussen. Potenziell gute arzneimittelähnliche Attribute zeigt, JNJ-63533054, ein selektiver, hochaffiner, niedermolekularer Agonist von GPR-139 Rezeptoren. Nach oraler Gabe am Rattenmodell wurde bereits eine günstige Pharmakokinetik und eine gute zelluläre Permeabilität gezeigt, um den Rezeptor im ZNS zu erreichen (164,205). Forschungen zeigten auch, dass L-Tryptophan und L-Phenylalanin in der Lage sind, GPR139 zu aktivieren und so als physiologische Liganden fungieren können (158,205,206). Bei Ratten verursachte die Verabreichung von JNJ-63533054 eine verringerte Bewegungsaktivität (206). Da es Studien gibt, welche nachweisen, dass L-Tryptophan eine leichte sedierende Wirkung hervorrufen kann und sich eine verringerte

Tryptophan- und Phenylalanin-Aufnahme als depressiv erwiesen hat, wohingegen L-Tryptophan und L-Phenylalanin-Aufnahme stimmungsaufhellend gelten, stellen die Autoren die Hypothese auf, dass die Wirkung möglicherweise durch deren nachgeschaltete Umwandlung in Serotonin oder Dopamin vermittelt wird (206,207). GPR139 könnte ein Mechanismus sein, der den Gehalt an essenziellen Aminosäuren erkennt und ein Signal aussendet, um eine angemessene Reaktion auf Veränderungen ihrer Konzentrationen hervorzurufen (206). Diese Untersuchungsergebnisse deuten auf einen sehr vielversprechenden medikamentösen Ansatzpunkt hin. Es sollten weitere Verhaltensstudien besonders auch in Bezug auf aggressives Verhalten und GPR-139-Agonisten durchgeführt werden.

Die Charakterisierung und Entwicklung aussagekräftiger Biomarker von Aggressionen könnte zu aussagekräftigen Behandlungskonzepten für psychiatrische oder neurologische Erkrankungen führen. Unabhängig von anderen neuropsychiatrischen Krankheiten etablierten sich die explosive Aggression und die Wutstörung als eigenständige Entität, bei der aggressives Verhalten im Mittelpunkt steht (208). Besonders Kinder mit ADHS, oppositionellen, aufsässigen Verhalten oder sozialer Verhaltensstörung zeigen vermehrt aggressive Verhaltensweisen (209). Betroffene von psychischen Störungen haben ein erhöhtes Risiko aggressive Verhaltensweisen zu entwickeln (210). Aufgrund der Komplexität von aggressiven Verhalten ist eine Kombinationstherapie die auf viele Rezeptoren abzielt das beste Vorgehen (210,211). Psychiatrische Erkrankungen mit erhöht aggressiven Verhalten sind beispielsweise Schizophrenie, Drogenmissbrauch, bipolare Störungen und Persönlichkeitsstörungen (212). Im Kindesalter sind oft auch Störungen wie ADHS, Angstzustände, Stimmungsstörungen, Verhaltensstörungen und oppositionelles Verhalten mit aggressiven Verhalten verbunden (82). Zudem zeigen auch neurologisch erkrankte Patient*innen mit zum Beispiel Demenz, traumatischen Hirnverletzungen, Anfallsleiden und Menschen mit geistiger Behinderung, aggressive Verhaltensweisen (213). Um dieses Verhalten also zu beeinflussen, muss man die zugrunde liegende Krankheit behandeln. Es ist ein transdiagnostisches Phänomen und sollte Verbesserung erfahren durch Behandlung des zugrundeliegenden Problems (82). Verwendete Substanzen in der Behandlung von aggressiven Verhalten sind atypische Antipsychotika, Antikonvulsiva und Lithium (210). Eine Metaanalyse verglich verschiedene randomisierte kontrollierte Studien in Hinsicht auf die Wirksamkeit von Stimmungsstabilisatoren bei impulsiven oder

wiederholt aggressiven Verhalten. Patient*innen zeigten weniger und kürzere aggressive Episoden als die Kontrollgruppe bei Einnahme von Phenytoin, Lithium und Carbamazepin/Oxcarbazepin. Jedoch wurde eine gewisse Verzerrung aufgrund von aus den Studien ausgeschieden Personen, festgestellt und weitere Metaanalysen gefordert (214). Bei schizophrenen Betroffenen wurde hauptsächlich die antiaggressive Wirkung von Clozapin, ein atypisches Neuroleptikum, untersucht. Es gibt keine eindeutigen Hinweise ob Clozapin anderen Antipsychotika gegenüber einen Vorteil bietet. Jedoch deuten Ergebnisse auf einen antiaggressiven Effekt, vor allem bei therapieresistenten Patient*innen, hin. (210,215). Clozapin scheint gezielter auf die antiaggressiv zu wirken, als allgemein antipsychotische und sedierend(210,216). Felthous et. al (208) stellen fest, dass qualitativ hochwertige Studien zu anderer Pharmakotherapie, wie Antikonvulsiva, bei impulsiver Aggression noch fehlen. Zusätzlich sollte auch noch auf einen multifaktoriellen und nicht-pharmakologischen Ansatz in der Behandlung von aggressiven Verhalten hingewiesen werden. So können sich die Behandlung von Schlafentzug, kognitives Training, kognitive Verhaltenstherapie und Elternmanagement-Training positiv auf Aggressionen auswirken (210,217–220). Auch Maßnahmen wie zum Beispiel die Vermittlung von Werten und Normen wie Respekt, Bescheidenheit und Harmonie, sowie straffreie Kindererziehung können zur Prävention von aggressiven Verhaltensmustern eingesetzt werden (221).

Sofern man mit diesen Ansätzen nicht erfolgreich ist, könnte man an anderen Stellen ansetzen, wie beispielsweise an Regelkreisen oder genetischen Mustern, welche zur Entwicklung aggressiver Verhaltensmuster beitragen könnten. Es wurde bereits besprochen, dass der Autorezeptor 5HTR-1A in Zusammenhang mit aggressiven Verhalten gebracht wurde. In Versuchen mit Mäusen konnte gezeigt werden, dass eine Behandlung mit 5HTR-1A Agonisten aggressives Verhalten abschwächt (7,222). Mäuse die diesen Rezeptor überexprimiert haben zeigten ein erhöht aggressives Verhalten (7,223). Bei persönlichkeitsgestörten Proband*innen konnte eine negative Korrelation zwischen 5-HTR-1A abhängiger Erhöhung des Serum Cortisols und aggressiver Merkmale gefunden werden (7,224). Im Gegensatz dazu konnte man bei klinisch unauffälligen Personen eine positive Korrelation zwischen der 5-HTR1A abhängigen Erhöhung des Serum Cortisols und damit einhergehendem aggressiven Verhalten, feststellen. Dies könnte auf eine unterschiedliche Mitwirkung der 5HTR1A-Rezeptorfunktionen bei pathologischen oder nicht pathologischen aggressiven Verhalten deuten (7). Es gibt aber keinen eindeutigen Nachweis dafür, dass

Polymorphismen des 5-HT_{1R}-1A Rezeptor Gens zum impulsiven aggressiven Verhalten beitragen, jedoch wurden sie mit Impulsivität in Verbindung gebracht (7,225). Zu diesem Thema ist die Studienlage derzeit noch kontrovers. Es gibt Belege für eine positive (226) und eine negative (227) Korrelation zwischen dem Vorhandensein frontaler 5-HT_{1A} Rezeptoren und aggressiven Verhalten (7). Deshalb haben Wirkstoffe mit 5HT_R-1A Aktivität, wie beispielsweise Buspiron beim Menschen keinen Stellenwert in der Behandlung von aggressiven und gewalttätigen Verhalten (7).

Wie bereits beschrieben deuten Forschungsergebnisse auf Beeinflussung des endogenen Oxytocin Systems in Bezug auf aggressives oder antisoziales Verhalten hin. Dies würde bedeuten, dass eine Gabe von synthetischem Oxytocin eine Behandlungsmöglichkeit für hochaggressive Patient*innen, besonders für Personen mit niedrigen Oxytocinspiegel, darstellen könnte. Jedoch besteht hier eine methodische Einschränkung in humanen Studien, da Oxytocin die Blut-Hirn-Schranke physiologisch nicht überwinden kann. Dieses Problem konnte bei Nagetieren und Primaten durch die direkte Verabreichung der Substanz in die Ventrikel umgangen werden. Beim Menschen wurden Studien über eine intranasale Aufnahme geführt. Auch hier wurde berichtet, dass diese Verabreichung, diverse Verhaltensweisen beeinflussen kann. Die Aufnahme von intranasal appliziertem Oxytocin ist zwar wahrscheinlich, ist aber wegen vieler Mechanismen als kritisch zu betrachten (81). In einer Studie mit Frauen konnte durch eine akute intranasale Oxytocingabe vor einer Provokation eine verringerte Aggression bei Frauen mit höherer Angst, nicht aber bei denen ohne Angst, bewirken. Diese Verringerung der reaktiven Aggression bei ängstlichen Frauen könnte zur Annahme führen, dass Oxytocin negatives Verhalten verringern und konstruktives Verhalten sogar unter Provokationsbedingungen erhöhen kann (228). Bei der Verabreichung von intranasalem Oxytocin an gesunde Männer konnte ein verändertes Gruppenverhalten gezeigt werden. So stärkte Oxytocin das Vertrauen und die Zusammenarbeit innerhalb der Gruppe und förderte die defensive, aber nicht die offensive Aggression gegenüber konkurrierenden Gruppen (81,229). Bertsch et al. (230) konnten in einer randomisierten, Placebo kontrollierten, doppelblinden Studie mit nicht medikamentös behandelten erwachsenen Borderline Patient*innen und gesunden Kontrollen zeigen, dass sich abnormale Verhaltens- und neuronale Muster von Borderline Patient*innen nach der intranasalen Gabe von Oxytocin normalisierten und dass die aufgrund der Störung bedingte erhöhte reaktive Aggressivität verringert war (81,230). Die Ergebnisse stützen eine

antiaggressive Wirkweise des Oxytocins noch nicht überzeugend. Aus diesem Grund wird weitere Forschung nötig sein, um zu belegen, ob eine intranasale Verabreichung besonders für Personen mit niedrigen endogenen Oxytocinspiegel einen Vorteil bieten könnte (81).

Ein weiterer interessanter Forschungsansatz zeigt auf, dass neuroimmunologische Interaktionen Einfluss auf die Gehirnfunktion, das Verhalten und den Verlauf psychiatrischer Störungen haben (231). Es gibt mehrere Hinweise, dass entzündliche Zytokine neben ihrer Rolle als Immunmediatoren, eine systemische Wirkung haben. Eine Veränderung des proinflammatorischen Zytokinpiegel wurde mit Aggression und Verhaltensstörung in Verbindung gebracht (93,232). Auch im beschriebenen MIA zeigten sich Unterschiede bei HAZ und LAZ in der Expression von Zytokinen, Chemokinrezeptoren und anderer Gene die mit dem Immunsystem zusammenhängen. Die meisten dieser Gene sind in HAZ überexprimiert, was darauf hindeutet, dass die Spiegelaggression das Immunsystem aktiviert (115).

In der humanen Aggressionsforschung ist bekannt, dass der Ursprung aggressiven Verhaltens einen ungefähren Anteil von 50% in der Genetik hat (17). Anhand des MIA konnte nachgewiesen werden, dass vererbare Veränderungen im Verhalten und in der Genexpression in den Fischen hervorruft, woraus man schlussfolgern kann, dass bestimmte Gene Einfluss auf die Entwicklung von aggressiven Verhalten haben können (115). Der Zebrafisch kam in den letzten Jahren auch in der Neurowissenschaft aufgrund seiner gut geeigneten Eigenschaften zum Einsatz. So zeigt er beispielsweise eine Empfindlichkeit aller neurotrophen Medikamente gegenüber und reagiert auf diese in ähnlicher Weise wie Menschen. Zudem zeigt er eine hohe physiologische und genetische Homologie zum Menschen, es decken sich 70% der Nukleotidsequenzen (108). Zudem ist bei 84% der humanen Erkrankungen, welche mit Genen in Verbindung stehen ein Zebrafischäquivalent bekannt (108). Es wurden 730 proteinkodierenden Genen, welche unterschiedlich zwischen HAZ und LAZ exprimiert sind im MIA gefunden, von diesen wurden nur die 10 prozentual höchsten 1:1 Orthologe im Kontext der Literatur genauer beschrieben. Ein weiterer interessanter Aspekt ist, dass bei weiblichen und männlichen Zebrafischen unterschiedliche Gene bei HAZ exprimiert sind (s. Anhang). Bei Fischen mit aggressiven Verhalten wurden bereits geschlechtsspezifische Unterschiede festgestellt (233). Im MIA konnte man allerdings keine spezifischen Unterschiede im Aggressionsverhalten zwischen den beiden Geschlechtern feststellen. Es wurde nur eine geringe Anzahl an DEGs zwischen weiblichen

um männlichen Zebrafischen gefunden und es wurde kein auffälliger Signalweg gefunden, welcher unterschiedlich bei den Geschlechtern gewesen wäre (115). Beim Menschen sind unterschiedliche aggressive Verhaltensweisen zwischen den Geschlechtern bekannt. So zeigen weibliche Individuen im Vergleich zu männlichen prozentual gesehen vermehrte indirekte anstatt körperlicher Aggression (95). Jedoch sollte man bei den geschlechtsspezifischen Genen, besonders das betroffene Geschlecht weiter untersuchen und so einen möglichen geschlechtsspezifischen Ansatz herausarbeiten. Die hier betrachteten Gene *ALOX5*, *DNAJ1*, *PAFAH1B*, *CHRNA6*, (*VATL1*) zeigen nur in je einem Geschlecht eine unterschiedliche Expression zwischen aggressiven und nicht aggressiven Individuen. Zudem wäre es auch interessant auffällige Zebrafischgene zu betrachten, welche einen niedrigeren Orthologiepunktwert haben oder mit mehreren humanen Genen oder umgekehrt übereinstimmen. Es gibt auch Limitationen des Tiermodells. Beispielsweise sind im Gegensatz zur Maus weniger gut charakterisierte Inzuchtstämme bekannt. Der Spiegelaggressionsversuch wurde zwar in mehreren Versuchen als Alternative zu dyadischen Kämpfen verwendet, allerdings gibt es Daten, dass Zebrafische bei bestimmten genetischen Mutationen zwar eine erhöhte Aggression gegen das eigene Spiegelbild, aber nicht gegen Artgenossen aufbrachten (115,234). Unabhängig davon wie gut ein experimentelles Tiermodell ist, ist es nicht möglich eine komplexe Störung der humanen Gehirnleistung abzubilden (108) sodass dringend weitere humane Studien benötigt werden.

Proteine sind die wichtigste Angriffsfläche für Medikamente (z. B. als Ionenkanäle, Rezeptoren, Enzyme und Transporter), wobei einige Proteine selbst therapeutisches Potenzial besitzen (z. B. Antikörper, Gerinnungsfaktoren, Hormone, Wachstumsfaktoren, Enzyme und antimikrobielle Peptide) (235). Es wurden mehrere neue proteinkodierende Gene und damit neue Angriffsflächen für Medikamente beschrieben.

In dieser Arbeit wurden in der Aggressionsforschung neuartige interessante Gene anhand der Daten des MIA herausgearbeitet. Es wurde eine Übersicht der proteinkodierenden Gene welche zwischen HAZ und LAZ unterschiedliche exprimiert waren erstellt. Weiters wurden die 10 Gene mit der prozentual am höchsten übereinstimmenden 1:1 Orthologie in Hinblick auf bereits vorhandene neuropsychiatrische Forschung detailliert betrachtet. Teilweise wurden gefundene Gene noch nicht genauer beschrieben, hier bedarf es weiterer Grundlagenforschung, um die Funktion, speziell im Gehirn, herauszuarbeiten. Es wurden potenzielle Rezeptoren als Angriffspunkte dargestellt, jedoch bedarf es weiterer

verhaltensbasierter Forschung auch am Menschen um bessere Therapeutika für exzessives aggressives Verhalten zu entwickeln.

5. Literaturverzeichnis

1. Takahashi A, Miczek KA. Neurogenetics of aggressive behavior: studies in rodents. *Curr Top Behav Neurosci.* 2014;17:3–44.
2. Baron RA, Richardson DR. Human aggression. Second edition. New York London: Plenum Press; 1994. 419 S. (Perspectives in social psychology).
3. Berkowitz L. Aggression: its causes, consequences, and control. Philadelphia: Temple University Press; 1993. 485 S.
4. Flanigan ME, Russo SJ. Recent advances in the study of aggression. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol.* Januar 2019;44(2):241–4.
5. Nelson RJ, Herausgeber. Biology of aggression. Oxford ; New York: Oxford University Press; 2006. 512 S.
6. Anholt RRH, Mackay TFC. Genetics of aggression. *Annu Rev Genet.* 2012;46:145–64.
7. Rosell DR, Siever LJ. The neurobiology of aggression and violence. *CNS Spectr.* Juni 2015;20(3):254–79.
8. Waltes R, Chiocchetti AG, Freitag CM. The neurobiological basis of human aggression: A review on genetic and epigenetic mechanisms. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet Off Publ Int Soc Psychiatr Genet.* Juli 2016;171(5):650–75.
9. Smithmyer CM, Hubbard JA, Simons RF. Proactive and reactive aggression in delinquent adolescents: relations to aggression outcome expectancies. *J Clin Child Psychol.* März 2000;29(1):86–93.
10. Walters GD. Measuring proactive and reactive criminal thinking with the PICTS: correlations with outcome expectancies and hostile attribution biases. *J Interpers Violence.* April 2007;22(4):371–85.
11. Kolla NJ, Malcolm C, Attard S, Arenovich T, Blackwood N, Hodgins S. Childhood maltreatment and aggressive behaviour in violent offenders with psychopathy. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr.* August 2013;58(8):487–94.
12. Cima M, Raine A, Meesters C, Popma A. Validation of the Dutch Reactive Proactive Questionnaire (RPQ): differential Correlates of Reactive and Proactive Aggression from childhood to adulthood. *Aggress Behav.* April 2013;39(2):99–113.
13. Dodge KA, Lochman JE, Harnish JD, Bates JE, Pettit GS. Reactive and proactive aggression in school children and psychiatrically impaired chronically assaultive youth. *J Abnorm Psychol.* Februar 1997;106(1):37–51.

14. Raine A, Dodge K, Loeber R, Gatzke-Kopp L, Lynam D, Reynolds C, u. a. The reactive–proactive aggression questionnaire: differential correlates of reactive and proactive aggression in adolescent boys. *Aggress Behav.* April 2006;32(2):159–71.
15. Archer J, Coyne SM. An integrated review of indirect, relational, and social aggression. *Personal Soc Psychol Rev Off J Soc Personal Soc Psychol Inc.* 2005;9(3):212–30.
16. Tremblay RE. Developmental origins of disruptive behaviour problems: the „original sin“ hypothesis, epigenetics and their consequences for prevention. *J Child Psychol Psychiatry.* April 2010;51(4):341–67.
17. Tuvblad C, Baker LA. Human aggression across the lifespan: genetic propensities and environmental moderators. *Adv Genet.* 2011;75:171–214.
18. Tremblay RE, Vitaro F, Côté SM. Developmental Origins of Chronic Physical Aggression: A Bio-Psycho-Social Model for the Next Generation of Preventive Interventions. *Annu Rev Psychol.* 4. Januar 2018;69:383–407.
19. Aronson E, Wilson TD, Akert RM. *Sozialpsychologie. 8., aktualisierte Auflage, Nachdruck.* München: Pearson; 20. 678 S. (ps Psychologie).
20. Bandura A, Ross D, Ross SA. Transmission of aggression through imitation of aggressive models. *J Abnorm Soc Psychol.* November 1961;63:575–82.
21. Anderson CA, Shibuya A, Ihori N, Swing EL, Bushman BJ, Sakamoto A, u. a. Violent video game effects on aggression, empathy, and prosocial behavior in eastern and western countries: a meta-analytic review. *Psychol Bull.* März 2010;136(2):151–73.
22. Ferguson CJ. The good, the bad and the ugly: a meta-analytic review of positive and negative effects of violent video games. *Psychiatr Q.* Dezember 2007;78(4):309–16.
23. Carnagey NL, Anderson CA. The effects of reward and punishment in violent video games on aggressive affect, cognition, and behavior. *Psychol Sci.* November 2005;16(11):882–9.
24. Ferguson CJ, Copenhaver A, Markey P. Reexamining the Findings of the American Psychological Association’s 2015 Task Force on Violent Media: A Meta-Analysis. *Perspect Psychol Sci J Assoc Psychol Sci.* November 2020;15(6):1423–43.
25. Milgram S. BEHAVIORAL STUDY OF OBEDIENCE. *J Abnorm Psychol.* Oktober 1963;67:371–8.
26. Gershoff ET. Corporal punishment by parents and associated child behaviors and experiences: a meta-analytic and theoretical review. *Psychol Bull.* Juli 2002;128(4):539–79.
27. Eckenrode J, Campa M, Luckey DW, Henderson CR, Cole R, Kitzman H, u. a. Long-term effects of prenatal and infancy nurse home visitation on the life course of youths: 19-year follow-up of a randomized trial. *Arch Pediatr Adolesc Med.* Januar 2010;164(1):9–15.

28. Olds DL, Henderson CR, Chamberlin R, Tatelbaum R. Preventing child abuse and neglect: a randomized trial of nurse home visitation. *Pediatrics*. Juli 1986;78(1):65–78.
29. Heckman J, Pinto R, Savelyev P. Understanding the Mechanisms Through Which an Influential Early Childhood Program Boosted Adult Outcomes. *Am Econ Rev*. Oktober 2013;103(6):2052–86.
30. Sorensen LC, Dodge KA, Conduct Problems Prevention Research Group. How Does the Fast Track Intervention Prevent Adverse Outcomes in Young Adulthood? *Child Dev*. April 2016;87(2):429–45.
31. Reef J, Diamantopoulou S, van Meurs I, Verhulst FC, van der Ende J. Developmental trajectories of child to adolescent externalizing behavior and adult DSM-IV disorder: results of a 24-year longitudinal study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. Dezember 2011;46(12):1233–41.
32. Cook WW, Medley DM. Proposed hostility and Pharisaid-virtue scales for the MMPI. *J Appl Psychol*. Dezember 1954;38(6):414–8.
33. Knight RG, Chisholm BJ, Paulin JM, Waal-Manning HJ. The Spielberger Anger Expression Scale: some psychometric data. *Br J Clin Psychol*. September 1988;27(3):279–81.
34. Buss AH, Durkee A. An inventory for assessing different kinds of hostility. *J Consult Psychol*. August 1957;21(4):343–9.
35. Vassar M, Hale W. Reliability reporting across studies using the Buss Durkee Hostility Inventory. *J Interpers Violence*. Januar 2009;24(1):20–37.
36. Baker LA, Raine A, Liu J, Jacobson KC. Differential genetic and environmental influences on reactive and proactive aggression in children. *J Abnorm Child Psychol*. November 2008;36(8):1265–78.
37. Tuvblad C, Raine A, Zheng M, Baker LA. Genetic and environmental stability differs in reactive and proactive aggression. *Aggress Behav*. Dezember 2009;35(6):437–52.
38. Burt SA, Klump KL. Etiological distinctions between aggressive and non-aggressive antisocial behavior: results from a nuclear twin family model. *J Abnorm Child Psychol*. Oktober 2012;40(7):1059–71.
39. Chen J, Yu J, Zhang J, Li X, McGue M. Investigating genetic and environmental contributions to adolescent externalizing behavior in a collectivistic culture: a multi-informant twin study. *Psychol Med*. Juli 2015;45(9):1989–97.
40. Pappa I, St Pourcain B, Benke K, Cavadino A, Hakulinen C, Nivard MG, u. a. A genome-wide approach to children's aggressive behavior: The EAGLE consortium. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet Off Publ Int Soc Psychiatr Genet*. Juli 2016;171(5):562–72.

41. Tiihonen J, Rautiainen MR, Ollila HM, Repo-Tiihonen E, Virkkunen M, Palotie A, u. a. Genetic background of extreme violent behavior. *Mol Psychiatry*. Juni 2015;20(6):786–92.
42. Craig D, Hart DJ, Carson R, McIlroy SP, Passmore AP. Allelic variation at the A218C tryptophan hydroxylase polymorphism influences agitation and aggression in Alzheimer’s disease. *Neurosci Lett*. 17. Juni 2004;363(3):199–202.
43. Hakulinen C, Jokela M, Hintsanen M, Merjonen P, Pulkki-Råback L, Seppälä I, u. a. Serotonin receptor 1B genotype and hostility, anger and aggressive behavior through the lifespan: the Young Finns study. *J Behav Med*. Dezember 2013;36(6):583–90.
44. Zouk H, McGirr A, Lebel V, Benkelfat C, Rouleau G, Turecki G. The effect of genetic variation of the serotonin 1B receptor gene on impulsive aggressive behavior and suicide. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet Off Publ Int Soc Psychiatr Genet*. 5. Dezember 2007;144B(8):996–1002.
45. Jensen KP, Covault J, Conner TS, Tennen H, Kranzler HR, Furneaux HM. A common polymorphism in serotonin receptor 1B mRNA moderates regulation by miR-96 and associates with aggressive human behaviors. *Mol Psychiatry*. April 2009;14(4):381–9.
46. Conner TS, Jensen KP, Tennen H, Furneaux HM, Kranzler HR, Covault J. Functional polymorphisms in the serotonin 1B receptor gene (HTR1B) predict self-reported anger and hostility among young men. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet Off Publ Int Soc Psychiatr Genet*. 5. Januar 2010;153B(1):67–78.
47. Nomura M, Nomura Y. Psychological, neuroimaging, and biochemical studies on functional association between impulsive behavior and the 5-HT_{2A} receptor gene polymorphism in humans. *Ann N Y Acad Sci*. November 2006;1086:134–43.
48. Giegling I, Hartmann AM, Möller HJ, Rujescu D. Anger- and aggression-related traits are associated with polymorphisms in the 5-HT_{2A} gene. *J Affect Disord*. November 2006;96(1–2):75–81.
49. Banlaki Z, Elek Z, Nanasi T, Szekely A, Nemoda Z, Sasvari-Szekely M, u. a. Polymorphism in the serotonin receptor 2a (HTR2A) gene as possible predisposal factor for aggressive traits. *PloS One*. 2015;10(2):e0117792.
50. Beitchman JH, Baldassarra L, Mik H, De Luca V, King N, Bender D, u. a. Serotonin transporter polymorphisms and persistent, pervasive childhood aggression. *Am J Psychiatry*. Juni 2006;163(6):1103–5.
51. Haberstick BC, Smolen A, Hewitt JK. Family-based association test of the 5HTTLPR and aggressive behavior in a general population sample of children. *Biol Psychiatry*. 1. Mai 2006;59(9):836–43.
52. Reif A, Rösler M, Freitag CM, Schneider M, Eujen A, Kissling C, u. a. Nature and nurture predispose to violent behavior: serotonergic genes and adverse childhood environment. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. November 2007;32(11):2375–83.

53. Chen TJH, Blum K, Mathews D, Fisher L, Schnautz N, Braverman ER, u. a. Are dopaminergic genes involved in a predisposition to pathological aggression? Hypothesizing the importance of „super normal controls“ in psychiatric genetic research of complex behavioral disorders. *Med Hypotheses*. 2005;65(4):703–7.
54. Seo D, Patrick CJ, Kennealy PJ. Role of Serotonin and Dopamine System Interactions in the Neurobiology of Impulsive Aggression and its Comorbidity with other Clinical Disorders. *Aggress Violent Behav*. Oktober 2008;13(5):383–95.
55. Guo G, Roettger ME, Shih JC. Contributions of the DAT1 and DRD2 genes to serious and violent delinquency among adolescents and young adults. *Hum Genet*. März 2007;121(1):125–36.
56. Butovskaya ML, Vasilyev VA, Lazebny OE, Suchodolskaya EM, Shibalev DV, Kulikov AM, u. a. Aggression and polymorphisms in AR, DAT1, DRD2, and COMT genes in Datoga pastoralists of Tanzania. *Sci Rep*. 6. November 2013;3:3148.
57. Hohmann S, Becker K, Fellingner J, Banaschewski T, Schmidt MH, Esser G, u. a. Evidence for epistasis between the 5-HTTLPR and the dopamine D4 receptor polymorphisms in externalizing behavior among 15-year-olds. *J Neural Transm Vienna Austria* 1996. Dezember 2009;116(12):1621–9.
58. Lachman HM. Does COMT val158met affect behavioral phenotypes: yes, no, maybe? *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. Dezember 2008;33(13):3027–9.
59. Hirata Y, Zai CC, Nowrouzi B, Beitchman JH, Kennedy JL. Study of the catechol-o-methyltransferase (COMT) gene with high aggression in children. *Aggress Behav*. Januar 2013;39(1):45–51.
60. Rujescu D, Giegling I, Gietl A, Hartmann AM, Möller HJ. A functional single nucleotide polymorphism (V158M) in the COMT gene is associated with aggressive personality traits. *Biol Psychiatry*. 1. Juli 2003;54(1):34–9.
61. Kolla NJ, Bortolato M. The role of monoamine oxidase A in the neurobiology of aggressive, antisocial, and violent behavior: A tale of mice and men. *Prog Neurobiol*. November 2020;194:101875.
62. Sohrabi S. The criminal gene: the link between MAOA and aggression (REVIEW). *BMC Proc*. Januar 2015;9(S1):A49, 1753-6561-9-S1-A49.
63. Brunner HG, Nelen M, Breakefield XO, Ropers HH, van Oost BA. Abnormal behavior associated with a point mutation in the structural gene for monoamine oxidase A. *Science*. 22. Oktober 1993;262(5133):578–80.
64. Brunner HG, Nelen MR, van Zandvoort P, Abeling NG, van Gennip AH, Wolters EC, u. a. X-linked borderline mental retardation with prominent behavioral disturbance: phenotype, genetic localization, and evidence for disturbed monoamine metabolism. *Am J Hum Genet*. Juni 1993;52(6):1032–9.

65. Beaver KM, Barnes JC, Boutwell BB. The 2-repeat allele of the MAOA gene confers an increased risk for shooting and stabbing behaviors. *Psychiatr Q.* September 2014;85(3):257–65.
66. Guo G, Ou XM, Roettger M, Shih JC. The VNTR 2 repeat in MAOA and delinquent behavior in adolescence and young adulthood: associations and MAOA promoter activity. *Eur J Hum Genet EJHG.* Mai 2008;16(5):626–34.
67. Kuepper Y, Grant P, Wielpuetz C, Hennig J. MAOA-uVNTR genotype predicts interindividual differences in experimental aggressiveness as a function of the degree of provocation. *Behav Brain Res.* 15. Juni 2013;247:73–8.
68. Kolla NJ, Attard S, Craig G, Blackwood N, Hodgins S. Monoamine oxidase A alleles in violent offenders with antisocial personality disorder: high activity associated with proactive aggression. *Crim Behav Ment Health CBMH.* Dezember 2014;24(5):368–72.
69. Verhoeven FEA, Booij L, Kruijt AW, Cerit H, Antypa N, Does W. The effects of MAOA genotype, childhood trauma, and sex on trait and state-dependent aggression. *Brain Behav.* November 2012;2(6):806–13.
70. Mentis AFA, Dardiotis E, Katsouni E, Chrousos GP. From warrior genes to translational solutions: novel insights into monoamine oxidases (MAOs) and aggression. *Transl Psychiatry.* 18. Februar 2021;11(1):130.
71. Coccaro EF, Kavoussi RJ, Hauger RL, Cooper TB, Ferris CF. Cerebrospinal fluid vasopressin levels: correlates with aggression and serotonin function in personality-disordered subjects. *Arch Gen Psychiatry.* August 1998;55(8):708–14.
72. Luppino D, Moul C, Hawes DJ, Brennan J, Dadds MR. Association between a polymorphism of the vasopressin 1B receptor gene and aggression in children. *Psychiatr Genet.* Oktober 2014;24(5):185–90.
73. Zai CC, Muir KE, Nowrouzi B, Shaikh SA, Choi E, Berall L, u. a. Possible genetic association between vasopressin receptor 1B and child aggression. *Psychiatry Res.* 30. Dezember 2012;200(2–3):784–8.
74. Hagenbeek FA, Klufft C, Hankemeier T, Bartels M, Draisma HHM, Middeldorp CM, u. a. Discovery of biochemical biomarkers for aggression: A role for metabolomics in psychiatry. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet Off Publ Int Soc Psychiatr Genet.* Juli 2016;171(5):719–32.
75. Archer J. The influence of testosterone on human aggression. *Br J Psychol Lond Engl* 1953. Februar 1991;82 (Pt 1):1–28.
76. Poustka L, Maras A, Hohm E, Fellingner J, Holtmann M, Banaschewski T, u. a. Negative association between plasma cortisol levels and aggression in a high-risk community sample of adolescents. *J Neural Transm Vienna Austria* 1996. Mai 2010;117(5):621–7.

77. van Bokhoven I, Van Goozen SHM, van Engeland H, Schaal B, Arseneault L, Séguin JR, u. a. Salivary cortisol and aggression in a population-based longitudinal study of adolescent males. *J Neural Transm Vienna Austria* 1996. August 2005;112(8):1083–96.
78. Kuepper Y, Alexander N, Osinsky R, Mueller E, Schmitz A, Netter P, u. a. Aggression--interactions of serotonin and testosterone in healthy men and women. *Behav Brain Res.* 5. Januar 2010;206(1):93–100.
79. Welker KM, Lozoya E, Campbell JA, Neumann CS, Carré JM. Testosterone, cortisol, and psychopathic traits in men and women. *Physiol Behav.* 22. April 2014;129:230–6.
80. Denson TF, Mehta PH, Ho Tan D. Endogenous testosterone and cortisol jointly influence reactive aggression in women. *Psychoneuroendocrinology.* März 2013;38(3):416–24.
81. de Jong TR, Neumann ID. Oxytocin and Aggression. *Curr Top Behav Neurosci.* 2018;35:175–92.
82. Magalotti SR, Neudecker M, Zaraa SG, McVoy MK. Understanding Chronic Aggression and Its Treatment in Children and Adolescents. *Curr Psychiatry Rep.* 18. November 2019;21(12):123.
83. Demirci E, Ozmen S, Kilic E, Oztop DB. The relationship between aggression, empathy skills and serum oxytocin levels in male children and adolescents with attention deficit and hyperactivity disorder. *Behav Pharmacol.* Dezember 2016;27(8):681–8.
84. Bertsch K, Schmidinger I, Neumann ID, Herpertz SC. Reduced plasma oxytocin levels in female patients with borderline personality disorder. *Horm Behav.* März 2013;63(3):424–9.
85. Levy T, Bloch Y, Bar-Maisels M, Gat-Yablonski G, Djalovski A, Borodkin K, u. a. Salivary oxytocin in adolescents with conduct problems and callous-unemotional traits. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* Dezember 2015;24(12):1543–51.
86. Lee R, Ferris C, Van de Kar LD, Coccaro EF. Cerebrospinal fluid oxytocin, life history of aggression, and personality disorder. *Psychoneuroendocrinology.* November 2009;34(10):1567–73.
87. LoParo D, Johansson A, Walum H, Westberg L, Santtila P, Waldman I. Rigorous tests of gene-environment interactions in a lab study of the oxytocin receptor gene (OXTR), alcohol exposure, and aggression. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet Off Publ Int Soc Psychiatr Genet.* Juli 2016;171(5):589–602.
88. Stalenheim EG. Long-term validity of biological markers of psychopathy and criminal recidivism: follow-up 6-8 years after forensic psychiatric investigation. *Psychiatry Res.* 1. Januar 2004;121(3):281–91.

89. Holtmann M, Poustka L, Zepf FD, Banaschewski T, Priller J, Bölte S, u. a. Severe affective and behavioral dysregulation in youths is associated with a proinflammatory state. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother.* November 2013;41(6):393–9.
90. Provençal N, Suderman MJ, Caramaschi D, Wang D, Hallett M, Vitaro F, u. a. Differential DNA methylation regions in cytokine and transcription factor genomic loci associate with childhood physical aggression. *PloS One.* 2013;8(8):e71691.
91. Checknita D, Maussion G, Labonté B, Comai S, Tremblay RE, Vitaro F, u. a. Monoamine oxidase A gene promoter methylation and transcriptional downregulation in an offender population with antisocial personality disorder. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* März 2015;206(3):216–22.
92. Provençal N, Booij L, Tremblay RE. The developmental origins of chronic physical aggression: biological pathways triggered by early life adversity. *J Exp Biol.* 1. Januar 2015;218(Pt 1):123–33.
93. Dadds MR, Moul C, Cauchi A, Dobson-Stone C, Hawes DJ, Brennan J, u. a. Methylation of the oxytocin receptor gene and oxytocin blood levels in the development of psychopathy. *Dev Psychopathol.* Februar 2014;26(1):33–40.
94. Björkqvist K. Gender differences in aggression. *Curr Opin Psychol.* Februar 2018;19:39–42.
95. Endendijk JJ, Groeneveld MG, van der Pol LD, van Berkel SR, Hallers-Haalboom ET, Bakermans-Kranenburg MJ, u. a. Gender Differences in Child Aggression: Relations With Gender-Differentiated Parenting and Parents' Gender-Role Stereotypes. *Child Dev.* Januar 2017;88(1):299–316.
96. Card NA, Stucky BD, Sawalani GM, Little TD. Direct and indirect aggression during childhood and adolescence: a meta-analytic review of gender differences, intercorrelations, and relations to maladjustment. *Child Dev.* Oktober 2008;79(5):1185–229.
97. Vaillancourt T, Brendgen M, Boivin M, Tremblay RE. A longitudinal confirmatory factor analysis of indirect and physical aggression: evidence of two factors over time? *Child Dev.* Dezember 2003;74(6):1628–38.
98. Bailey AA, Hurd PL. Finger length ratio (2D:4D) correlates with physical aggression in men but not in women. *Biol Psychol.* März 2005;68(3):215–22.
99. McIntyre MH, Barrett ES, McDermott R, Johnson DDP, Cowden J, Rosen SP. Finger length ratio (2D:4D) and sex differences in aggression during a simulated war game. *Personal Individ Differ.* März 2007;42(4):755–64.
100. Kung KTF, Li G, Golding J, Hines M. Preschool Gender-Typed Play Behavior at Age 3.5 Years Predicts Physical Aggression at Age 13 Years. *Arch Sex Behav.* Mai 2018;47(4):905–14.

101. Alink LRA, Mesman J, van Zeijl J, Stolk MN, Juffer F, Koot HM, u. a. The early childhood aggression curve: development of physical aggression in 10- to 50-month-old children. *Child Dev.* August 2006;77(4):954–66.
102. Norton WHJ. Toward developmental models of psychiatric disorders in zebrafish. *Front Neural Circuits* [Internet]. 2013 [zitiert 20. Juli 2022];7. Verfügbar unter: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fncir.2013.00079/abstract>
103. Einat H, Belmaker RH, Manji HK. New approaches to modeling bipolar disorder. *Psychopharmacol Bull.* 2003;37(1):47–63.
104. Jager A, Maas DA, Fricke K, de Vries RB, Poelmans G, Glennon JC. Aggressive behavior in transgenic animal models: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev.* August 2018;91:198–217.
105. Mathur P, Guo S. Use of zebrafish as a model to understand mechanisms of addiction and complex neurobehavioral phenotypes. *Neurobiol Dis.* Oktober 2010;40(1):66–72.
106. Miczek KA, O'Donnell JM. Intruder-evoked aggression in isolated and nonisolated mice: effects of psychomotor stimulants and L-dopa. *Psychopharmacology (Berl).* 14. April 1978;57(1):47–55.
107. Valzelli L, Bernasconi S. Aggressiveness by isolation and brain serotonin turnover changes in different strains of mice. *Neuropsychobiology.* 1979;5(3):129–35.
108. Kalueff AV, Stewart AM, Gerlai R. Zebrafish as an emerging model for studying complex brain disorders. *Trends Pharmacol Sci.* Februar 2014;35(2):63–75.
109. Kalueff AV, Gebhardt M, Stewart AM, Cachat JM, Brimmer M, Chawla JS, u. a. Towards a comprehensive catalog of zebrafish behavior 1.0 and beyond. *Zebrafish.* März 2013;10(1):70–86.
110. Stewart AM, Ullmann JFP, Norton WHJ, Parker MO, Brennan CH, Gerlai R, u. a. Molecular psychiatry of zebrafish. *Mol Psychiatry.* Februar 2015;20(1):2–17.
111. Oliveira RF, Silva JF, Simões JM. Fighting zebrafish: characterization of aggressive behavior and winner-loser effects. *Zebrafish.* Juni 2011;8(2):73–81.
112. Gerlai R, Lahav M, Guo S, Rosenthal A. Drinks like a fish: zebra fish (*Danio rerio*) as a behavior genetic model to study alcohol effects. *Pharmacol Biochem Behav.* Dezember 2000;67(4):773–82.
113. Larson ET, O'Malley DM, Melloni RH. Aggression and vasotocin are associated with dominant-subordinate relationships in zebrafish. *Behav Brain Res.* 15. Februar 2006;167(1):94–102.
114. Teles MC, Dahlbom SJ, Winberg S, Oliveira RF. Social modulation of brain monoamine levels in zebrafish. *Behav Brain Res.* 15. September 2013;253:17–24.

115. Reichmann F, Pilic J, Trajanoski S, Norton WHJ. Transcriptomic underpinnings of high and low mirror aggression zebrafish behaviours. *BMC Biol.* 2. Mai 2022;20(1):97.
116. Meyer A, Schartl M. Gene and genome duplications in vertebrates: the one-to-four (-to-eight in fish) rule and the evolution of novel gene functions. *Curr Opin Cell Biol.* Dezember 1999;11(6):699–704.
117. Vilella AJ, Severin J, Ureta-Vidal A, Heng L, Durbin R, Birney E. EnsemblCompara GeneTrees: Complete, duplication-aware phylogenetic trees in vertebrates. *Genome Res.* Februar 2009;19(2):327–35.
118. Howe K, Clark MD, Torroja CF, Torrance J, Berthelot C, Muffato M, u. a. The zebrafish reference genome sequence and its relationship to the human genome. *Nature.* 25. April 2013;496(7446):498–503.
119. Recabarren D, Alarcón M. Gene networks in neurodegenerative disorders. *Life Sci.* August 2017;183:83–97.
120. Ip JPK, Shi L, Chen Y, Itoh Y, Fu WY, Betz A, u. a. α 2-chimaerin controls neuronal migration and functioning of the cerebral cortex through CRMP-2. *Nat Neurosci.* 4. Dezember 2011;15(1):39–47.
121. Valdez CM, Murphy GG, Beg AA. The Rac-GAP α 2-chimaerin regulates hippocampal dendrite and spine morphogenesis. *Mol Cell Neurosci.* September 2016;75:14–26.
122. Kato T, Konishi Y, Shimohama S, Beach TG, Akatsu H, Tooyama I. α 1-chimaerin, a Rac1 GTPase-activating protein, is expressed at reduced mRNA levels in the brain of Alzheimer's disease patients. *Neurosci Lett.* 30. März 2015;591:19–24.
123. Capurro A, Bodea LG, Schaefer P, Luthi-Carter R, Perreau VM. Computational deconvolution of genome wide expression data from Parkinson's and Huntington's disease brain tissues using population-specific expression analysis. *Front Neurosci.* 2014;8:441.
124. Giza J, Urbanski MJ, Prestori F, Bandyopadhyay B, Yam A, Friedrich V, u. a. Behavioral and cerebellar transmission deficits in mice lacking the autism-linked gene *islet brain-2*. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 3. November 2010;30(44):14805–16.
125. Wang S, Zhang C, Sheng X, Zhang X, Wang B, Zhang G. Peripheral expression of MAPK pathways in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas.* Mai 2014;21(5):810–4.
126. Botta-Orfila T, Morató X, Compta Y, Lozano JJ, Falgàs N, Valldeoriola F, u. a. Identification of blood serum micro-RNAs associated with idiopathic and LRRK2 Parkinson's disease. *J Neurosci Res.* August 2014;92(8):1071–7.

127. Chang S, Fang K, Zhang K, Wang J. Network-Based Analysis of Schizophrenia Genome-Wide Association Data to Detect the Joint Functional Association Signals. *PloS One*. 2015;10(7):e0133404.
128. Chen F, Ghosh A, Lin J, Zhang C, Pan Y, Thakur A, u. a. 5-lipoxygenase pathway and its downstream cysteinyl leukotrienes as potential therapeutic targets for Alzheimer's disease. *Brain Behav Immun*. August 2020;88:844–55.
129. Montuschi P. Role of Leukotrienes and Leukotriene Modifiers in Asthma. *Pharm Basel Switz*. 2. Juni 2010;3(6):1792–811.
130. Brash AR. Lipoxygenases: occurrence, functions, catalysis, and acquisition of substrate. *J Biol Chem*. 20. August 1999;274(34):23679–82.
131. Chinnici CM, Yao Y, Praticò D. The 5-lipoxygenase enzymatic pathway in the mouse brain: young versus old. *Neurobiol Aging*. September 2007;28(9):1457–62.
132. Uz T, Dwivedi Y, Qeli A, Peters-Golden M, Pandey G, Manev H. Glucocorticoid receptors are required for up-regulation of neuronal 5-lipoxygenase (5LOX) expression by dexamethasone. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol*. August 2001;15(10):1792–4.
133. Puccio S, Chu J, Praticò D. Involvement of 5-Lipoxygenase in the Corticosteroid-Dependent Amyloid Beta Formation: In Vitro and In Vivo Evidence. *Deli MA, Herausgeber. PLoS ONE*. 6. Januar 2011;6(1):e15163.
134. Phillis JW, Horrocks LA, Farooqui AA. Cyclooxygenases, lipoxygenases, and epoxygenases in CNS: their role and involvement in neurological disorders. *Brain Res Rev*. September 2006;52(2):201–43.
135. Ghosh A, Chen F, Thakur A, Hong H. Cysteinyl Leukotrienes and Their Receptors: Emerging Therapeutic Targets in Central Nervous System Disorders. *CNS Neurosci Ther*. Dezember 2016;22(12):943–51.
136. Wang XY, Tang SS, Hu M, Long Y, Li YQ, Liao MX, u. a. Leukotriene D4 induces amyloid- β generation via CysLT₁R-mediated NF- κ B pathways in primary neurons. *Neurochem Int*. Februar 2013;62(3):340–7.
137. Tang SS, Wang XY, Hong H, Long Y, Li YQ, Xiang GQ, u. a. Leukotriene D4 induces cognitive impairment through enhancement of CysLT₁ R-mediated amyloid- β generation in mice. *Neuropharmacology*. Februar 2013;65:182–92.
138. Ikonovic MD, Abrahamson EE, Uz T, Manev H, Dekosky ST. Increased 5-lipoxygenase immunoreactivity in the hippocampus of patients with Alzheimer's disease. *J Histochem Cytochem Off J Histochem Soc*. Dezember 2008;56(12):1065–73.
139. Chen YP, Zhang ZY, Li YP, Li D, Huang SL, Gu LQ, u. a. Syntheses and evaluation of novel isoliquiritigenin derivatives as potential dual inhibitors for

- amyloid-beta aggregation and 5-lipoxygenase. *Eur J Med Chem.* August 2013;66:22–31.
140. Chu J, Praticò D. Pharmacologic blockade of 5-lipoxygenase improves the amyloidotic phenotype of an Alzheimer's disease transgenic mouse model involvement of γ -secretase. *Am J Pathol.* April 2011;178(4):1762–9.
 141. Chu J, Lauretti E, Meco AD, Praticò D. FLAP pharmacological blockade modulates metabolism of endogenous tau in vivo. *Transl Psychiatry.* Dezember 2013;3(12):e333–e333.
 142. Giannopoulos PF, Chu J, Joshi YB, Sperow M, Li JG, Kirby LG, u. a. 5-Lipoxygenase Activating Protein Reduction Ameliorates Cognitive Deficit, Synaptic Dysfunction, and Neuropathology in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Biol Psychiatry.* September 2013;74(5):348–56.
 143. Ioannou A, Santama N, Skourides PA. *Xenopus laevis* nucleotide binding protein 1 (xNubp1) is important for convergent extension movements and controls ciliogenesis via regulation of the actin cytoskeleton. *Dev Biol.* 15. August 2013;380(2):243–58.
 144. Hervé M, Bergon A, Le Guisquet AM, Leman S, Consoloni JL, Fernandez-Nunez N, u. a. Translational Identification of Transcriptional Signatures of Major Depression and Antidepressant Response. *Front Mol Neurosci.* 2017;10:248.
 145. Möller HJ. Outcomes in major depressive disorder: the evolving concept of remission and its implications for treatment. *World J Biol Psychiatry Off J World Fed Soc Biol Psychiatry.* 2008;9(2):102–14.
 146. Kessler RC. Epidemiology of women and depression. *J Affect Disord.* März 2003;74(1):5–13.
 147. Nollet M, Le Guisquet AM, Belzung C. Models of depression: unpredictable chronic mild stress in mice. *Curr Protoc Pharmacol.* Juni 2013;Chapter 5:Unit 5.65.
 148. Braissant O, Bachmann C, Henry H. Expression and function of AGAT, GAMT and CT1 in the mammalian brain. *Subcell Biochem.* 2007;46:67–81.
 149. Braissant O, Henry H, Villard AM, Speer O, Wallimann T, Bachmann C. Creatine synthesis and transport during rat embryogenesis: spatiotemporal expression of AGAT, GAMT and CT1. *BMC Dev Biol.* 26. Mai 2005;5:9.
 150. Tachikawa M, Fukaya M, Terasaki T, Ohtsuki S, Watanabe M. Distinct cellular expressions of creatine synthetic enzyme GAMT and creatine kinases uCK-Mi and CK-B suggest a novel neuron-glia relationship for brain energy homeostasis. *Eur J Neurosci.* Juli 2004;20(1):144–60.
 151. Hanna-El-Daher L, Braissant O. Creatine synthesis and exchanges between brain cells: What can be learned from human creatine deficiencies and various experimental models? *Amino Acids.* August 2016;48(8):1877–95.

152. Stöckler S, Holzbach U, Hanefeld F, Marquardt I, Helms G, Requart M, u. a. Creatine Deficiency in the Brain: A New, Treatable Inborn Error of Metabolism. *Pediatr Res*. September 1994;36(3):409–13.
153. Item CB, Mercimek-Mahmutoglu S, Battini R, Edlinger-Horvat C, Stromberger C, Bodamer O, u. a. Characterization of seven novel mutations in seven patients with GAMT deficiency. *Hum Mutat*. Mai 2004;23(5):524.
154. Rossi L, Nardecchia F, Pierigè F, Ventura R, Carducci C, Leuzzi V, u. a. Intellectual Disability and Brain Creatine Deficit: Phenotyping of the Genetic Mouse Model for GAMT Deficiency. *Genes*. 2. August 2021;12(8):1201.
155. Bockaert J, Pin JP. Molecular tinkering of G protein-coupled receptors: an evolutionary success. *EMBO J*. 1. April 1999;18(7):1723–9.
156. Vedel L, Nøhr AC, Gloriam DE, Bräuner-Osborne H. Pharmacology and function of the orphan GPR139 G protein-coupled receptor. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. Juni 2020;126 Suppl 6:35–46.
157. Hauser AS, Attwood MM, Rask-Andersen M, Schiöth HB, Gloriam DE. Trends in GPCR drug discovery: new agents, targets and indications. *Nat Rev Drug Discov*. Dezember 2017;16(12):829–42.
158. Isberg V, Andersen KB, Bisig C, Dietz GPH, Bräuner-Osborne H, Gloriam DE. Computer-aided discovery of aromatic l- α -amino acids as agonists of the orphan G protein-coupled receptor GPR139. *J Chem Inf Model*. 23. Juni 2014;54(6):1553–7.
159. Nøhr AC, Shehata MA, Hauser AS, Isberg V, Mokrosinski J, Andersen KB, u. a. The orphan G protein-coupled receptor GPR139 is activated by the peptides: Adrenocorticotrophic hormone (ACTH), α -, and β -melanocyte stimulating hormone (α -MSH, and β -MSH), and the conserved core motif HFRW. *Neurochem Int*. Januar 2017;102:105–13.
160. Castellani CA, Awamleh Z, Melka MG, O'Reilly RL, Singh SM. Copy number variation distribution in six monozygotic twin pairs discordant for schizophrenia. *Twin Res Hum Genet Off J Int Soc Twin Stud*. April 2014;17(2):108–20.
161. Wang J, Zhu L yun, Liu Q, Hentzer M, Smith GP, Wang M wei. High-throughput screening of antagonists for the orphan G-protein coupled receptor GPR139. *Acta Pharmacol Sin*. Juli 2015;36(7):874–8.
162. Batalla A, Homberg JR, Lipina TV, Sescousse G, Luijten M, Ivanova SA, u. a. The role of the habenula in the transition from reward to misery in substance use and mood disorders. *Neurosci Biobehav Rev*. September 2017;80:276–85.
163. Fowler CD, Kenny PJ. Habenular signaling in nicotine reinforcement. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. Januar 2012;37(1):306–7.

164. Kononoff J, Kallupi M, Kimbrough A, Conlisk D, de Guglielmo G, George O. Systemic and Intra-Habenular Activation of the Orphan G Protein-Coupled Receptor GPR139 Decreases Compulsive-Like Alcohol Drinking and Hyperalgesia in Alcohol-Dependent Rats. *eNeuro*. Juni 2018;5(3):ENEURO.0153-18.2018.
165. Qiu XB, Shao YM, Miao S, Wang L. The diversity of the DnaJ/Hsp40 family, the crucial partners for Hsp70 chaperones. *Cell Mol Life Sci CMLS*. November 2006;63(22):2560–70.
166. Meacham GC, Lu Z, King S, Sorscher E, Tousson A, Cyr DM. The Hdj-2/Hsc70 chaperone pair facilitates early steps in CFTR biogenesis. *EMBO J*. 15. März 1999;18(6):1492–505.
167. Tao Y, Han Y, Yu L, Wang Q, Leng SX, Zhang H. The Predicted Key Molecules, Functions, and Pathways That Bridge Mild Cognitive Impairment (MCI) and Alzheimer’s Disease (AD). *Front Neurol*. 2020;11:233.
168. Spratt DE, Barber KR, Marlatt NM, Ngo V, Macklin JA, Xiao Y, u. a. A subset of calcium-binding S100 proteins show preferential heterodimerization. *FEBS J*. Mai 2019;286(10):1859–76.
169. Baudier J, Deloulme JC, Shaw GS. The Zn²⁺ and Ca²⁺-binding S100B and S100A1 proteins: beyond the myths. *Biol Rev*. Juni 2020;95(3):738–58.
170. Ikura M, Ames JB. Genetic polymorphism and protein conformational plasticity in the calmodulin superfamily: two ways to promote multifunctionality. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 31. Januar 2006;103(5):1159–64.
171. Zhukova L, Zhukov I, Bal W, Wyslouch-Cieszynska A. Redox modifications of the C-terminal cysteine residue cause structural changes in S100A1 and S100B proteins. *Biochim Biophys Acta*. 6. Dezember 2004;1742(1–3):191–201.
172. Rohde D, Ritterhoff J, Voelkers M, Katus HA, Parker TG, Most P. S100A1: a multifaceted therapeutic target in cardiovascular disease. *J Cardiovasc Transl Res*. Oktober 2010;3(5):525–37.
173. Prosser BL, Wright NT, Hernández-Ochoa EO, Varney KM, Liu Y, Olojo RO, u. a. S100A1 binds to the calmodulin-binding site of ryanodine receptor and modulates skeletal muscle excitation-contraction coupling. *J Biol Chem*. 22. Februar 2008;283(8):5046–57.
174. Wright NT, Prosser BL, Varney KM, Zimmer DB, Schneider MF, Weber DJ. S100A1 and calmodulin compete for the same binding site on ryanodine receptor. *J Biol Chem*. 26. September 2008;283(39):26676–83.
175. Bezprozvanny I, Hiesinger PR. The synaptic maintenance problem: membrane recycling, Ca²⁺ homeostasis and late onset degeneration. *Mol Neurodegener*. 8. Juli 2013;8:23.

176. Chakroborty S, Stutzmann GE. Calcium channelopathies and Alzheimer's disease: insight into therapeutic success and failures. *Eur J Pharmacol.* 15. September 2014;739:83–95.
177. Afanador L, Roltsch EA, Holcomb L, Campbell KS, Keeling DA, Zhang Y, u. a. The Ca²⁺ sensor S100A1 modulates neuroinflammation, histopathology and Akt activity in the PSAPP Alzheimer's disease mouse model. *Cell Calcium.* August 2014;56(2):68–80.
178. O' Neill C. PI3-kinase/Akt/mTOR signaling: impaired on/off switches in aging, cognitive decline and Alzheimer's disease. *Exp Gerontol.* Juli 2013;48(7):647–53.
179. Sato A, Ebina K. Common mechanism in endothelin-3 and PAF receptor function for anti-inflammatory responses. *Eur J Pharmacol.* 15. Oktober 2013;718(1–3):30–3.
180. Blank ML, Lee T, Fitzgerald V, Snyder F. A specific acetylhydrolase for 1-alkyl-2-acetyl-sn-glycero-3-phosphocholine (a hypotensive and platelet-activating lipid). *J Biol Chem.* 10. Januar 1981;256(1):175–8.
181. Hattori M, Adachi H, Aoki J, Tsujimoto M, Arai H, Inoue K. Cloning and expression of a cDNA encoding the beta-subunit (30-kDa subunit) of bovine brain platelet-activating factor acetylhydrolase. *J Biol Chem.* 29. Dezember 1995;270(52):31345–52.
182. Page RM, Münch A, Horn T, Kuhn PH, Colombo A, Reiner O, u. a. Loss of PAFAH1B2 reduces amyloid- β generation by promoting the degradation of amyloid precursor protein C-terminal fragments. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 12. Dezember 2012;32(50):18204–14.
183. Gardner OK, Wang L, Van Booven D, Whitehead PL, Hamilton-Nelson KL, Adams LD, u. a. RNA editing alterations in a multi-ethnic Alzheimer disease cohort converge on immune and endocytic molecular pathways. *Hum Mol Genet.* 15. September 2019;28(18):3053–61.
184. Anand R, Conroy WG, Schoepfer R, Whiting P, Lindstrom J. Neuronal nicotinic acetylcholine receptors expressed in *Xenopus* oocytes have a pentameric quaternary structure. *J Biol Chem.* 15. Juni 1991;266(17):11192–8.
185. Cooper E, Couturier S, Ballivet M. Pentameric structure and subunit stoichiometry of a neuronal nicotinic acetylcholine receptor. *Nature.* 21. März 1991;350(6315):235–8.
186. Rose JE. Multiple brain pathways and receptors underlying tobacco addiction. *Biochem Pharmacol.* 15. Oktober 2007;74(8):1263–70.
187. Azam L, Winzer-Serhan UH, Chen Y, Leslie FM. Expression of neuronal nicotinic acetylcholine receptor subunit mRNAs within midbrain dopamine neurons. *J Comp Neurol.* 12. März 2002;444(3):260–74.

188. Hoft NR, Corley RP, McQueen MB, Huizinga D, Menard S, Ehringer MA. SNPs in CHRNA6 and CHRN3 are associated with alcohol consumption in a nationally representative sample. *Genes Brain Behav.* August 2009;8(6):631–7.
189. Zeiger JS, Haberstick BC, Schlaepfer I, Collins AC, Corley RP, Crowley TJ, u. a. The neuronal nicotinic receptor subunit genes (CHRNA6 and CHRN3) are associated with subjective responses to tobacco. *Hum Mol Genet.* 1. März 2008;17(5):724–34.
190. Cho CH, Song W, Leitzell K, Teo E, Meleth AD, Quick MW, u. a. Rapid upregulation of alpha7 nicotinic acetylcholine receptors by tyrosine dephosphorylation. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 6. April 2005;25(14):3712–23.
191. Olale F, Gerzanich V, Kuryatov A, Wang F, Lindstrom J. Chronic nicotine exposure differentially affects the function of human alpha3, alpha4, and alpha7 neuronal nicotinic receptor subtypes. *J Pharmacol Exp Ther.* November 1997;283(2):675–83.
192. Wen L, Yang Z, Cui W, Li MD. Crucial roles of the CHRN3-CHRNA6 gene cluster on chromosome 8 in nicotine dependence: update and subjects for future research. *Transl Psychiatry.* 21. Juni 2016;6(6):e843.
193. Kamens HM, Corley RP, Richmond PA, Darlington TM, Dowell R, Hopfer CJ, u. a. Evidence for Association Between Low Frequency Variants in CHRNA6/CHRN3 and Antisocial Drug Dependence. *Behav Genet.* September 2016;46(5):693–704.
194. Lyketsos CG, Carrillo MC, Ryan JM, Khachaturian AS, Trzepacz P, Amatniek J, u. a. Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer’s disease. *Alzheimers Dement.* September 2011;7(5):532–9.
195. Ballard CG, Gauthier S, Cummings JL, Brodaty H, Grossberg GT, Robert P, u. a. Management of agitation and aggression associated with Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol.* Mai 2009;5(5):245–55.
196. Chen Z, Ding W, Yang X, Lu T, Liu Y. Isoliquiritigenin, a potential therapeutic agent for treatment of inflammation-associated diseases. *J Ethnopharmacol.* 10. Januar 2024;318(Pt B):117059.
197. Wenzel SE, Kamada AK. Zileuton: the first 5-lipoxygenase inhibitor for the treatment of asthma. *Ann Pharmacother.* 1996;30(7–8):858–64.
198. Christodoulou A, Lederer CW, Surrey T, Vernos I, Santama N. Motor protein KIFC5A interacts with Nubp1 and Nubp2, and is implicated in the regulation of centrosome duplication. *J Cell Sci.* 15. Mai 2006;119(Pt 10):2035–47.
199. Schnatwinkel C, Niswander L. Nubp1 is required for lung branching morphogenesis and distal progenitor cell survival in mice. *PloS One.* 2012;7(9):e44871.

200. Storch EA, Bagner DM, Geffken GR, Baumeister AL. Association between overt and relational aggression and psychosocial adjustment in undergraduate college students. *Violence Vict.* Dezember 2004;19(6):689–700.
201. Ritakallio M, Luukkaala T, Marttunen M, Pelkonen M, Kaltiala-Heino R. Comorbidity between depression and antisocial behaviour in middle adolescence: the role of perceived social support. *Nord J Psychiatry.* 4. Mai 2010;64(3):164–71.
202. Taliaferro LA, Muehlenkamp JJ. Factors associated with current versus lifetime self-injury among high school and college students. *Suicide Life Threat Behav.* Februar 2015;45(1):84–97.
203. Winkler D, Pjrek E, Kasper S. Anger attacks in depression--evidence for a male depressive syndrome. *Psychother Psychosom.* 2005;74(5):303–7.
204. Harford TC, Yi HY, Chen CM, Grant BF. Substance use disorders and self- and other-directed violence among adults: Results from the National Survey on Drug Use And Health. *J Affect Disord.* 1. Januar 2018;225:365–73.
205. Dvorak CA, Coate H, Nepomuceno D, Wennerholm M, Kuei C, Lord B, u. a. Identification and SAR of Glycine Benzamides as Potent Agonists for the GPR139 Receptor. *ACS Med Chem Lett.* 10. September 2015;6(9):1015–8.
206. Liu C, Bonaventure P, Lee G, Nepomuceno D, Kuei C, Wu J, u. a. GPR139, an Orphan Receptor Highly Enriched in the Habenula and Septum, Is Activated by the Essential Amino Acids L-Tryptophan and L-Phenylalanine. *Mol Pharmacol.* November 2015;88(5):911–25.
207. Silber BY, Schmitt J a. J. Effects of tryptophan loading on human cognition, mood, and sleep. *Neurosci Biobehav Rev.* März 2010;34(3):387–407.
208. Felthous AR, Lake SL, Rundle BK, Stanford MS. Pharmacotherapy of impulsive aggression: a quality comparison of controlled studies. *Int J Law Psychiatry.* 2013;36(3–4):258–63.
209. Calles JL. Psychopharmacologic control of aggression and violence in children and adolescents. *Pediatr Clin North Am.* Februar 2011;58(1):73–84, x.
210. Pompili E, Carlone C, Silvestrini C, Nicolò G. Focus on aggressive behaviour in mental illness. *Riv Psichiatr* 2017 Sep-Oct;52:175-179.
211. Comai S, Tau M, Pavlovic Z, Gobbi G. The psychopharmacology of aggressive behavior: a translational approach: part 2: clinical studies using atypical antipsychotics, anticonvulsants, and lithium. *J Clin Psychopharmacol.* April 2012;32(2):237–60.
212. Amore M, Menchetti M, Tonti C, Scarlatti F, Lundgren E, Esposito W, u. a. Predictors of violent behavior among acute psychiatric patients: clinical study. *Psychiatry Clin Neurosci.* Juni 2008;62(3):247–55.
213. Fava M. Psychopharmacologic treatment of pathologic aggression. *Psychiatr Clin North Am.* Juni 1997;20(2):427–51.

214. Jones RM, Arlidge J, Gillham R, Reagu S, Van Den Bree M, Taylor PJ. Efficacy of mood stabilisers in the treatment of impulsive or repetitive aggression: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. Februar 2011;198(2):93–8.
215. Volavka J, Citrome L. Pathways to aggression in schizophrenia affect results of treatment. *Schizophr Bull*. September 2011;37(5):921–9.
216. Frogley C, Taylor D, Dickens G, Picchioni M. A systematic review of the evidence of clozapine's anti-aggressive effects. *Int J Neuropsychopharmacol*. Oktober 2012;15(9):1351–71.
217. Kamphuis J, Meerlo P, Koolhaas JM, Lancel M. Poor sleep as a potential causal factor in aggression and violence. *Sleep Med*. April 2012;13(4):327–34.
218. Beck A, Heinz AJ, Heinz A. Translational clinical neuroscience perspectives on the cognitive and neurobiological mechanisms underlying alcohol-related aggression. *Curr Top Behav Neurosci*. 2014;17:443–74.
219. Sukhodolsky DG, Smith SD, McCauley SA, Ibrahim K, Piasecka JB. Behavioral Interventions for Anger, Irritability, and Aggression in Children and Adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. Februar 2016;26(1):58–64.
220. Chen C, Li C, Wang H, Ou JJ, Zhou JS, Wang XP. Cognitive behavioral therapy to reduce overt aggression behavior in Chinese young male violent offenders. *Aggress Behav*. 2014;40(4):329–36.
221. Anwar F, Fry DP, Grigaitytė I. Aggression prevention and reduction in diverse cultures and contexts. *Curr Opin Psychol*. Februar 2018;19:49–54.
222. Pruus K, Skrebuhhova-Malmros T, Rudissaar R, Matto V, Allikmets L. 5-HT_{1A} receptor agonists buspirone and gepirone attenuate apomorphine-induced aggressive behaviour in adult male Wistar rats. *J Physiol Pharmacol Off J Pol Physiol Soc*. Dezember 2000;51(4 Pt 2):833–46.
223. Audero E, Mlinar B, Baccini G, Skachokova ZK, Corradetti R, Gross C. Suppression of serotonin neuron firing increases aggression in mice. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 15. Mai 2013;33(20):8678–88.
224. Coccaro EF, Kavoussi RJ, Hauger RL. Physiological responses to d-fenfluramine and ipsapirone challenge correlate with indices of aggression in males with personality disorder. *Int Clin Psychopharmacol*. September 1995;10(3):177–9.
225. Joyce PR, Stephenson J, Kennedy M, Mulder RT, McHugh PC. The presence of both serotonin 1A receptor (HTR1A) and dopamine transporter (DAT1) gene variants increase the risk of borderline personality disorder. *Front Genet*. 7. Januar 2014;4:313.
226. Witte AV, Flöel A, Stein P, Savli M, Mien LK, Wadsak W, u. a. Aggression is related to frontal serotonin-1A receptor distribution as revealed by PET in healthy subjects. *Hum Brain Mapp*. August 2009;30(8):2558–70.

227. Parsey RV, Oquendo MA, Simpson NR, Ogden RT, Van Heertum R, Arango V, u. a. Effects of sex, age, and aggressive traits in man on brain serotonin 5-HT_{1A} receptor binding potential measured by PET using [C-11]WAY-100635. *Brain Res.* 8. November 2002;954(2):173–82.
228. Campbell A, Hausmann M. Effects of oxytocin on women's aggression depend on state anxiety. *Aggress Behav.* August 2013;39(4):316–22.
229. De Dreu CKW, Greer LL, Handgraaf MJJ, Shalvi S, Van Kleef GA, Baas M, u. a. The neuropeptide oxytocin regulates parochial altruism in intergroup conflict among humans. *Science.* 11. Juni 2010;328(5984):1408–11.
230. Bertsch K, Gamer M, Schmidt B, Schmidinger I, Walther S, Kästel T, u. a. Oxytocin and reduction of social threat hypersensitivity in women with borderline personality disorder. *Am J Psychiatry.* Oktober 2013;170(10):1169–77.
231. Nutma E, Willison H, Martino G, Amor S. Neuroimmunology - the past, present and future. *Clin Exp Immunol.* September 2019;197(3):278–93.
232. Takahashi A, Flanigan ME, McEwen BS, Russo SJ. Aggression, Social Stress, and the Immune System in Humans and Animal Models. *Front Behav Neurosci.* 2018;12:56.
233. de Almeida RMM, Cabral JCC, Narvaes R. Behavioural, hormonal and neurobiological mechanisms of aggressive behaviour in human and nonhuman primates. *Physiol Behav.* 1. Mai 2015;143:121–35.
234. Mustafa A, Roman E, Winberg S. Boldness in Male and Female Zebrafish (*Danio rerio*) Is Dependent on Strain and Test. *Front Behav Neurosci.* 2019;13:248.
235. Dondapati SK, Stech M, Zemella A, Kubick S. Cell-Free Protein Synthesis: A Promising Option for Future Drug Development. *BioDrugs Clin Immunother Biopharm Gene Ther.* Juni 2020;34(3):327–48.

Anhang

Ensembl gene ID	gene symbol	Log Fold change (f)	padj (f)	Log Fold change (m)	padj (m)	human orthol ogue (yes/no)	Similia- rity	human gene name
ENSDARG00 000036831	rnf41	2,229 0299	- 0,013 23511	N/A	N/A	yes 1:1	90,85	RNF41
ENSDARG00 000034160	slc4a1ap	2,671 409	- 6,47E- 97	2,152 0901	5,60E- 59	no		
ENSDARG00 000033182	arl4ab	3,917 71912	2,27E- 83	3,445 14341	2,672 6E-65	many: 1	80,50	ARL4A
ENSDARG00 000024877	ptgr1	3,740 4766	2,41E- 61	3,948 4179	2,51E- 68	many: 1	60,79	PTGR1
ENSDARG00 000075766	sccpdha. 1	4,574 38289	1,80E- 55	5,183 54673	8,88E- 65	many: 1	59,67	SCCPDH
ENSDARG00 000041411	rad51	N/A	N/A	2,241 55786	1,37E- 19	yes 1:1	89,09	RAD51
ENSDARG00 000103225	UBLCP1	5,984 29682	1,73E- 47	6,059 80403	5,29E- 49	many: 1	72,01	UBLCP1
ENSDARG00 000069184	ubtd2	N/A	N/A	2,103 3348	8,74E- 13	yes 1:1	84,62	UBTD2
ENSDARG00 000019838	ugdh	N/A	N/A	2,922 02003	1,538 8E-05	yes 1:1	84,62	UGDH
ENSDARG00 000101735	chn1	3,030 0183	1,24E- 16	2,247 9646	4,22E- 09	yes 1:1	82,62	CHN1
ENSDARG00 000061301	gmpr2	N/A	N/A	2,067 91512	5,48E- 14	yes 1:1	79,6	GMPR2

ENSDARG00 000074546	N/A	- 4,648 8548	1,97E- 37	- 4,655 2788	7,33E- 36	no		
ENSDARG00 000074979	larp4ab	- 4,299 7943	7,50E- 37	- 3,834 3021	2,63E- 29	no		
ENSDARG00 000098852	smdt1b	- 5,161 8988	9,63E- 36	- 4,196 8243	3,93E- 24	no		
ENSDARG00 000034801	mylka	2,388 78512	2,43E- 35	2,255 38138	1,32E- 30	many: 1	30,98	MYLK
ENSDARG00 000111290	ERG28	N/A	N/A	2,739 18324	4,823 6E-05	yes 1:1	75	ERG28
ENSDARG00 000098963	pcdh1g1 3	- 7,502 1518	- 3,38E- 31	- 6,251 9823	- 2,89E- 21	no		
ENSDARG00 000019601	col12a1b	3,913 93422	3,15E- 29	4,357 93532	3,91E- 33	many: 1	60,59	COL12A1
ENSDARG00 000113254	cox5b	3,583 71783	5,73E- 29	3,160 57247	1,86E- 22	many: 1	65,12	COX5B
ENSDARG00 000071578	N/A	2,907 26875	3,22E- 28	2,687 20695	2,41E- 22	no		
ENSDARG00 000075048	lonrf1	- 2,600 0965	- 8,98E- 28	- 2,689 0668	4,39E- 27	no		
ENSDARG00 000090228	gsta.1	- 2,315 9945	- 1,86E- 26	- 2,291 4473	3,61E- 24	no		
ENSDARG00 000020711	rrm2	5,556 85711	2,04E- 24	5,989 2412	4,86E- 10	many: 1	83,29	RRM2
ENSDARG00 000113896	si:dkey- 29p23.1	6,97E +00	5,41E- 24	6,98E +00	7,86E- 17	no		
ENSDARG00 000005828	faima	- 4,088 7852	- 1,94E- 23	- 3,691 5009	- 3,33E- 19	yes many: 1	65,92	FAIM

ENSDARG00 000098901	smarca4 a	- 5,167 3138	- 5,65E- 21	- 5,426 0205	1,77E- 19	no		
ENSDARG00 000100540	N/A	4,253 39818	1,31E- 20	4,094 18369	1,58E- 15	no		
ENSDARG00 000092816	N/A	- 5,566 9903	- 1,56E- 20	- 6,13E +00	1,35E- 13	no		
ENSDARG00 000108525	CR74916 7.2	8,408 19472	2,20E- 20	8,740 93427	3,86E- 25	no		
ENSDARG00 000101280	vat1l	2,185 41755	2,87E- 25	N/A	N/A	yes 1:1	81,15	VAT1L
ENSDARG00 000017960	sfxn2	N/A	N/A	- 2,210 8228	9,83E- 07	yes 1:1	71,43	SFXN2
ENSDARG00 000104117	fzd4	N/A	N/A	2,050 13552	5,96E- 18	yes 1:1	79,89	FZD4
ENSDARG00 000109663	LO01698 7.2	2,785 93142	1,56E- 21	N/A	N/A	yes many: 1	15,43	EPHB3
ENSDARG00 000070673	ptgr2	2,833 73491	3,83E- 21	N/A	N/A	yes many: 1	63,25	PTGR2
ENSDARG00 000015088	dnajb11	2,000 35716	9,76E- 21	N/A	N/A	yes many: 1	82,40	DNAJB11
ENSDARG00 000087245	CR84784 4.1	- 2,938 0237	- 4,29E- 20	- 2,064 1842	- 2,064 1842	no		
ENSDARG00 000012468	aacs	2,848 34738	1,47E- 43	2,956 34768	8,99E- 46	yes 1:1	77,53	AACS
ENSDARG00 000057273	alox5a	2,207 96281	4,51E- 07	N/A	N/A	yes 1:1	77,04	ALOX5
ENSDARG00 000088475	pcdh1gb 9	- 2,317 3381	- 2,07E- 18	- 2,102 1077	- 1,43E- 13	no		
ENSDARG00 000055472	nubp1	- 2,920 7713	- 2,65E- 12	- 2,395 9045	- 3,16E- 08	yes 1:1	75,31	NUBP1

ENSDARG00 000099574	CABZ010 30017.2	- 3,742 6512	- 2,61E- 18	- 2,974 4015	5,58E- 12	no		
ENSDARG00 000039455	tspan15	N/A	N/A	2,137 08352	0,000 2895	yes 1:1	64,63	TSPAN15
ENSDARG00 000063191	extl2	N/A	N/A	2,789 8056	0,032 59891	yes 1:1	60	EXTL2
ENSDARG00 000070396	serpinb1l 2	5,429 77595	8,19E- 18	5,588 12261	2,43E- 18	many: 1	51,19	SERPINB1
ENSDARG00 000012016	hpgd	N/A	N/A	2,785 958	1,71E- 13	yes 1:1	56,02	HPGD
ENSDARG00 000069271	kbtbd4	2,732 257	3,03E- 06	N/A	N/A	yes 1:1	73,97	KBTBD4
ENSDARG00 000092228	N/A	8,297 19108	2,26E- 17	8,588 86882	1,37E- 18	no		
ENSDARG00 000035954	tdp2b	2,006 8272	3,39E- 17	2,139 73221	2,33E- 20	many: 1	48,07	TDP2
ENSDARG00 000112831	znf1116	4,391 0777	4,21E- 17	3,505 1859	1,59E- 12	no		
ENSDARG00 000070844	gamt	N/A	N/A	2,397 8005	3,036 8E-06	yes 1:1	72,03	GAMT
ENSDARG00 000022832	bnip4	2,534 71332	1,29E- 16	2,663 55744	1,71E- 16	no		
ENSDARG00 000114716	znf1117	2,571 6718	1,48E- 16	2,22E +00	1,43E- 12	no		
ENSDARG00 000100219	N/A	3,071 3823	3,11E- 16	2,374 8862	2,72E- 09	no		
ENSDARG00 000095059	N/A	2,802 9491	4,18E- 16	2,862 6987	2,90E- 16	no		

ENSDARG00 000103692	p4ha3	- 3,720 7508	6,79E- 16	- 3,663 0536	1,35E- 14	yes many: 1	54,60	P4HA3
ENSDARG00 000055185	tm4sf5	N/A	N/A	- 3,215 9584	0,025 29952	yes 1:1	53,81	TM4SF5
ENSDARG00 000078069	rrm2	- 6,494 3041	2,72E- 15	- 5,989 2412	4,86E- 10	yes many: 1	82,39	RRM2
ENSDARG00 000075422	MRPL49	- 2,622 7925	4,73E- 15	- N/A	- N/A	yes many: 1	54,82	MRPL49
ENSDARG00 000101807	N/A	- 5,645 2501	8,97E- 15	- 6,825 7817	8,74E- 13	no		
ENSDARG00 000089831	N/A	- 5,566 182	9,36E- 15	- 4,587 00892	5,88E- 05	no		
ENSDARG00 000023203	mhc1lda	- 7,227 0146	2,37E- 14	- 7,273 8406	1,66E- 14	yes many: many	20,98 ; 21,11; 19,80; 16,45; 19,88	HFE; MR1; AZGP1; MICB; MICA
ENSDARG00 000099269	N/A	- 5,399 1235	7,61E- 14	- 5,122 8821	1,41E- 10	no		
ENSDARG00 000075053	sccpdha. 2	- 3,268 64828	7,61E- 14	- 2,903 24037	1,34E- 11	yes many: 1	58,04	SCCPDH
ENSDARG00 000110510	ybey	- 2,022 8472	9,50E- 14	- N/A	- N/A	yes many: 1	57,48	YBEY
ENSDARG00 000098515	N/A	- 2,509 50949	1,02E- 13	- 2,538 01796	2,19E- 13	no		
ENSDARG00 000095914	N/A	- 7,226 716	1,14E- 13	- 5,867 28986	3,73E- 16	no		
ENSDARG00 000051710	CR33904 1.1	- 7,05E +00	1,14E- 13	- 7,151 7275	5,58E- 13	yes many: many	14,94; 20,23; 17,79; 14,88; 17,77	HFE; MR1; AZGP1; MICB; MICA

ENSDARG00 000056628	tmem17 0a	- 4,857 7402	1,67E- 13	3,351 3866	1,42E- 06	yes 1:man y	57,64; 34,04	TMEM170 AHFE; ENSG0000 0261717
ENSDARG00 000100099	N/A	- 2,904 0218	0,011 88952	N/A	N/A	no		
ENSDARG00 000104380	N/A	4,424 06386	2,39E- 13	3,885 33841	3,42E- 14	no		
ENSDARG00 000109742	gpr139	- 2,072 3848	1,632 7E-05	2,046 2834	2,775 2E-05	yes 1:1	71,67	GPR139
ENSDARG00 000024827	rnf150a	- 2,351 1521	3,83E- 13	N/A	N/A	yes many: 1	68,49	RNF150
ENSDARG00 000105781	N/A	7,039 50215	5,98E- 13	5,562 03594	1,09E- 10	no		
ENSDARG00 000030972	dnaja1	- N/A	N/A	2,126 22348	1,19E- 09	yes 1:1	71,28	DNAJA1
ENSDARG00 000039687	N/A	7,729 87536	7,84E- 13	8,701 4623	2,19E- 13	no		
ENSDARG00 000101232	pcdh1g2	- 2,878 3149	8,58E- 13	N/A	N/A	no		
ENSDARG00 000092968	znf1128	4,058 80047	1,52E- 12	2,911 20907	2,63E- 07	no		
ENSDARG00 000104505	CABZ010 46093.1	- 4,647 15781	1,81E- 12	3,589 30978	1,47E- 10	yes many: many	35,37	RCCD1
ENSDARG00 000087994	N/A	- 4,207 9556	1,21E- 09	4,207 9556	1,21E- 09	no		
ENSDARG00 000015543	s100a1	- 2,530 4143	0,000 61357	2,253 6168	0,003 9005	yes 1:1	71,28	S100A1
ENSDARG00 000043986	setd6	- N/A	N/A	3,391 0921	3,920 5E-05	yes 1:1	45,88	SETD6
ENSDARG00 000001906	N/A	3,089 78239	4,29E- 12	N/A	N/A	no		

ENSDARG00		-	-	-	yes			
000110069	pdgfaa	6,693	4,94E-	5,967	1,14E-	many:		
		4893	12	2027	09	1	50,00	PDGFA
ENSDARG00		-	-	-	-	-	-	-
000088428	N/A	2,447	2,05E-	2,456	2,05E-	no		
		1096	11	8096	10			
ENSDARG00		-	-	-	-	-	-	-
000071667	N/A	2,821	2,07E-	4,018	5,62E-	no		
		38728	11	50169	14			
ENSDARG00		-	-	-	-	-	-	-
000040781	sult3st4	6,666	4,56E-	6,813	6,57E-	no		
		2008	11	9989	14			
ENSDARG00		-	-	-	-	-	-	-
000028957	maff	3,988	4,91E-	2,666	4,196	many:		
		2082	11	7801	3E-05	1	55,49	MAFF
ENSDARG00		-	-	-	-	-	-	-
000087017	N/A	6,225	5,17E-	6,225	5,17E-	many:		
		922	11	922	11	1	53,50	PTGR1
ENSDARG00		-	-	-	-	-	-	-
000105116	p4hb	4,189	1,88E-	2,846	0,000	yes		
		4724	09	4516	16347	1:1	71,26	P4HB
ENSDARG00		-	-	-	-	-	-	-
000113243	BX51122	6,493	7,36E-	4,613	2,63E-	no		
	4.1	5948	11	6926	08			
ENSDARG00		-	-	-	-	-	-	-
000061414	slx4	2,367	9,15E-	N/A	N/A	many:		
		01961	11			1	24,43	SLX4
ENSDARG00		-	-	-	-	-	-	-
000097726	N/A	4,066	1,03E-	2,793	1,84E-	no		
		0318	10	3922	06			
ENSDARG00		-	-	-	-	-	-	-
000078551	N/A	7,423	2,42E-	7,341	1,98E-	no		
		99192	10	48059	10			
ENSDARG00		-	-	-	-	-	-	-
000035352	pafah1b	3,111	4,54E-	N/A	N/A	yes		
	2	3895	06			1:1	69,43	PAFAH1B2
ENSDARG00		-	-	-	-	-	-	-
000060729	trim8b	2,046	3,43E-	3,057	3,02E-	many:		
		5434	10	4001	20	1	67,70	TRIM8
ENSDARG00		-	-	-	-	-	-	-
000055416	serpinb1	2,065	3,83E-	N/A	N/A	yes		
		33228	10			many:	56,46	SERPINB1

ENSDARG00 000117011	ewsr1b	- 8,052 1627	4,03E- 10	- 6,772 1806	1,28E- 07	yes many: 1	36,28	EWSR1
ENSDARG00 000061687	atxn1a	- 2,132 3658	4,55E- 10	N/A N/A	N/A N/A	yes many: 1	46,87	ATXN1
ENSDARG00 000089641	ppm1lb	- 2,339 887	4,89E- 10	N/A N/A	N/A N/A	no		
ENSDARG00 000114317	BX92725 3.3	6,723 99704	6,14E- 10	6,341 42346	9,89E- 09	no		
ENSDARG00 000034497	fbxl14a	2,748 83012	6,61E- 10	N/A N/A	N/A N/A	yes many: 1	83,73	FBXL14
ENSDARG00 000030723	cldn11b	- 2,355 4655	9,10E- 10	N/A N/A	N/A N/A	yes many: many	48,31; 44,24	CLDN11
ENSDARG00 000093289	N/A	- 5,140 9685	9,85E- 10	3,577 8322	2,72E- 08	yes many: 1	7,68	ASPG
ENSDARG00 000113564	znf1107	4,372 92097	1,65E- 09	4,299 63366	1,24E- 08	no		
ENSDARG00 000055559	chrna6	- 2,191 2751	0,003 18078	N/A N/A	N/A N/A	yes 1:1	68,42	CHRNA6
ENSDARG00 000093612	N/A	3,750 64075	2,10E- 09	3,350 86252	2,25E- 08	no		
ENSDARG00 000100302	N/A	- 2,768 7894	2,58E- 09	2,425 2381	2,81E- 06	no		
ENSDARG00 000034956	myclb	2,379 33066	3,55E- 09	2,254 82627	5,61E- 08	yes many: 1	48,08	MYCL
ENSDARG00 000079589	N/A	3,946 50685	4,35E- 09	2,700 86117	0,000 14649	no		
ENSDARG00 000105068	SMIM22	N/A N/A	N/A N/A	2,307 70817	0,041 79058	yes 1:1	37,5	SMIM22
ENSDARG00 000100919	slc5a2	2,639 92521	0,006 96408	2,143 16887	0,033 51763	yes 1:1	68,15	SLC5A2

ENSDARG00 000109466	N/A	3,269 6932	7,98E- 09	4,150 23719	1,39E- 08	no		
						yes		
ENSDARG00 000095536	trim62.2	6,460 11854	8,52E- 09	6,058 37551	7,81E- 08	many: 1	59,79	TRIM62
		-		-		yes		
ENSDARG00 000095789	ccr8.1	6,017 6034	8,97E- 09	4,100 9496	0,000 32984	many: 1	36,62	CCR8
ENSDARG00 000011652	ftr52p	2,475 47198	1,05E- 08	2,220 2482	2,750 4E-07	no		
ENSDARG00 000101112	ftr51	2,605 99048	1,95E- 08	2,185 78169	1,155 9E-05	no		
ENSDARG00 000042180	foxl2a	2,835 76943	2,16E- 08	N/A	N/A	no		
		-						
ENSDARG00 000101130	coq8b	2,091 788	2,74E- 08	N/A	N/A	no		
		-						
ENSDARG00 000100421	znf1129	2,001 0997	2,99E- 08	N/A	N/A	no		
ENSDARG00 000089875	N/A	4,732 83987	3,08E- 10	4,296 45267	1,39E- 07	no		
		-		-				
ENSDARG00 000097576	N/A	2,531 2538	3,14E- 08	2,110 4912	8,09E- 06	no		
ENSDARG00 000112449	BX24812 2.1	3,712 05894	3,16E- 08	4,403 67199	5,03E- 08	no		
		-						
ENSDARG00 000079895	ehbp1l1b	2,211 0179	3,47E- 08	N/A	N/A	no		
		-						
ENSDARG00 000079012	cbfa2t3	N/A	N/A	2,010 5819	3,02E- 20	yes 1:1	67,08	CBFA2T3
		-		-				
ENSDARG00 000102884	N/A	4,952 8541	5,06E- 08	5,172 6887	3,96E- 07	no		
		-						
ENSDARG00 000110878	N/A	2,670 9718	5,07E- 08	N/A	N/A	no		

ENSDARG00				-	2,592	0,037	yes		
000021201	noto	N/A	N/A	2372	77637	1:1		24,7	NOTO
ENSDARG00				2,341	0,000	yes			
000091650	igflr1	N/A	N/A	66678	13589	1:1		20	IGFLR1
ENSDARG00		5,783	7,54E-	5,710	5,11E-				
000090119	tlr8a	59087	08	02511	08	no			
ENSDARG00		-	-	-	-				
000103495	N/A	5,625	8,50E-	4,625	6,54E-				
		6439	08	3901	06	no			
ENSDARG00		5,403	0,000	6,277	1,704	yes			
000075826	msh4	7596	12067	54433	5E-05	1:1		56,20	MSH4
ENSDARG00						yes			
000087749	ccser2a	2,571	1,30E-	N/A	N/A	many:			
		2168	07			1		25,31	CCSER2
ENSDARG00		3,282	1,30E-	2,212	0,000				
000044048	prnpb	1901	07	57215	95552	no			
ENSDARG00		3,359	1,52E-	2,273	0,001				
000006307	shisa4	94028	07	75358	23416	no			
ENSDARG00		-	-	-	-	yes			
000095142	N/A	5,608	1,67E-	4,758	1,637	many:			
		6451	07	3374	E-05	1		28,79	FKBP15
ENSDARG00		4,088	1,73E-	3,614	1,36E-				
000099845	N/A	62431	07	85508	06	no			
ENSDARG00		-	-	-	-				
000105392	N/A	5,662	1,92E-	6,049	1,72E-				
		1666	07	49	08	no			
ENSDARG00		-	-	-	-				
000100568	N/A	3,386	1,94E-	3,510	2,588				
		9017	07	9435	8E-05	no			
ENSDARG00		4,113	0,001	3,216	0,017	yes			
000044767	tspan10	40454	95655	0518	62999	1:1		32,39	TSPAN10
ENSDARG00		2,42E	2,19E-	2,890	3,83E-				
000094265	N/A	+00	07	67615	09	no			
ENSDARG00		-	-	-	-	yes			
000054934	N/A	2,552	2,80E-	2,812	1,24E-	many:			
		7275	07	2998	08	many		32,91	AKR1B10
ENSDARG00		2,930	2,90E-	3,804	1,93E-				
000101992	N/A	61797	07	04549	09	no			

ENSDARG00		-	-	yes				
000101703	N/A	4,519	3,01E-07	3,224	0,000	many:		
		801		9486	18596	many	19,08	FAM47E
ENSDARG00		2,034	3,08E-07	3,173	2,69E-10	many:		
000104207	pcyt1bb	98542		39771	1	many:	64,50	PCYT1B
ENSDARG00		3,787	3,29E-07	4,290	3,036			
000095993	znf1073	72738		00943	8E-06	no		
ENSDARG00	CABZ010	5,164	3,82E-07	5,079	1,28E-07			
000079325	46432.1	95746		02561		no		
ENSDARG00		3,235	4,06E-07			yes		
000055100	cxcl12b	28816		N/A	N/A	many:	36,97	CXCL12
ENSDARG00		5,438	4,32E-07	5,587	2,56E-06	yes		
000056045	N/A	9652		3586		many:	53,77	GUCY2C
ENSDARG00		2,166	4,50E-07			yes		
000027088	ptgdsb.1	4174		N/A	N/A	many:	27,87	ENSG0000
ENSDARG00				6,042	0,014	yes		
000076262	pou3f2b	N/A	N/A	28184	96405	1:1	67,04	POU3F2
ENSDARG00		2,933	7,12E-07	2,108	0,000			
000077068	N/A	4925		1069	17013	no		
ENSDARG00		4,737	9,53E-07	3,949	0,000			
000111824	N/A	17593		98385	11078	no		
ENSDARG00		3,876	9,66E-07	6,099	9,89E-09			
000110845	pimr107	6646		9054		no		
ENSDARG00		3,621	0,002			yes		
000071294	tonsl	69517	57147	N/A	N/A	1:1	45,21	TONSL
ENSDARG00		5,375	1,16E-06	4,587	5,877			
000100654	N/A	06688		00892	1E-05	no		
ENSDARG00		3,290	0,012			yes		
000045553	hsd17b2	53214	27449	N/A	N/A	1:1	33,85	HSD17B2
ENSDARG00		5,456	1,19E-06	3,675	0,000			
000102575	N/A	86044		09406	15907	no		
ENSDARG00		2,044	1,49E-06					
000071024	N/A	29051		N/A	N/A	no		

ENSDARG00		-					yes		
000016154	zfp36l1a	2,204	1,50E-				many:		
		2117	06	N/A	N/A	1	64,79	ZFP36L1	
ENSDARG00		2,196	1,65E-				yes		
000035909	mfsd2ab	77737	06	N/A	N/A	1	63,40	MFSD2A	
ENSDARG00		-							
000104822	znf1131	4,902	1,84E-	2,974	0,000				
		7369	06	6794	34012	no			
ENSDARG00		-							
000108332	FO39342	5,280	1,84E-	5,201	2,58E-				
	4.1	7181	06	602	06	no			
ENSDARG00		-							
000097535	N/A	5,186	2,30E-						
		1348	06	N/A	N/A	no			
ENSDARG00		3,221	1,96E-	3,254	1,91E-	yes			
000059963	polk	10321	37	50547	37	1:1	49,20	POLK	
ENSDARG00		-					yes		
000038248	ggact.2	8,081	3,14E-	7,089	7,551	many:			
		162	06	142	8E-05	1	49,67	GGACT	
ENSDARG00		3,196	3,50E-	2,082	5,61E-	yes			
000110963	trib1	96026	19	69532	08	1:1	51,88	TRIB1	
ENSDARG00		-							
000074311	mast2	2,371	4,77E-			yes			
		1608	09	N/A	N/A	1:1	66,18	MAST2	
ENSDARG00		-					yes		
000059311	dpysl5b	2,837	3,61E-	2,087	0,001	many:			
		424	06	8313	6241	1	76,95	DPYSL5	
ENSDARG00		-							
000097973	N/A	8,058	3,61E-	8,045	1,049				
		3367	06	4227	3E-05	no			
ENSDARG00		2,698	3,69E-						
000059247	tmem54	81555	06	N/A	N/A	no			
ENSDARG00		-							
000109821	N/A	3,909	3,79E-	3,269	0,001				
		3471	06	97	55223	no			
ENSDARG00		2,415	3,79E-						
000074663	N/A	2497	06	N/A	N/A	no			
ENSDARG00		3,971	4,452	2,545	0,000				
000094668	N/A	4798	E-06	04632	37769	no			

ENSDARG00		-	-	-	-	-	-	-	-
000102559	N/A	2,476	4,47E-06	2,627	1,278				
ENSDARG00		3,125	2,53E-						yes
000087013	cubn	31524	10	N/A	N/A	1:1	53,02	CUBN	
ENSDARG00		4,185	4,67E-	2,700	0,000				
000109319	znf1030	2279	06	8953	10546				no
ENSDARG00		2,903	4,80E-	2,364	0,000				
000117132	BX66361 3.1	613	06	9057	19569				no
ENSDARG00		2,137	4,90E-						
000097503	N/A	03766	06	N/A	N/A				no
ENSDARG00		2,256	5,04E-	3,511	7,38E-				yes
000061226	timp2a	7401	06	31	14	1	71,36	TIMP2	many:
ENSDARG00		2,937	5,10E-	3,772	9,89E-				
000111309	AL93512 6.2	1773	06	3311	09				no
ENSDARG00		2,443	5,47E-	2,631	7,84E-				yes
000101457	cdc42ep 4a	68111	06	93639	07	1	40,45	CDC42EP4	many:
ENSDARG00		5,014	5,47E-	5,127	3,88E-				
000104925	N/A	4961	06	5741	06				no
ENSDARG00		3,093	9,048	2,797	0,000				yes
000076008	umad1	30769	1E-05	56189	67291	1:1	37,23	UMAD1	
ENSDARG00		2,425	6,13E-						yes
000062171	olfml3b	09397	06	N/A	N/A	1	42,36	OLFML3	many:
ENSDARG00		3,009	1,57E-	2,749	1,66E-				yes
000016771	tfa	9358	17	66631	14	1:1	38,56	LTF	
ENSDARG00		2,279	7,365						
000091366	N/A	99527	3E-06	N/A	N/A				no
ENSDARG00		2,774	7,58E-	2,442	0,000				
000101843	znf1106	18171	06	24347	61564				no
ENSDARG00		5,480	7,90E-	3,638	0,004				
000096226	znf1072	00983	06	38062	65456				no

ENSDARG00	CABZ010	2,635	7,91E-	2,150	9,483				
000115450	12382.2	8881	06	9996	E-05	no			
ENSDARG00		2,914	4,201	3,908	1,50E-	yes			
000061723	tmem64	57818	3E-05	14105	07	1:1	59,74	TMEM64	
ENSDARG00		2,658	8,90E-	2,516	2,867				
000091381	N/A	06006	06	32775	1E-05	no			
						yes			
ENSDARG00		2,219	9,03E-	4,154	7,78E-	many:			
000096433	rock2b	70825	06	11493	10	1	16,35	ROCK2	
ENSDARG00		2,735	9,41E-	3,601	1,50E-				
000058791	N/A	5054	06	39458	07	no			
ENSDARG00		6,889	9,45E-	6,563	3,736				
000100614	N/A	36374	06	40025	9E-05	no			
ENSDARG00		3,515	9,61E-	3,166	9,362				
000088861	znf1021	57436	06	68392	E-05	no			
						yes			
ENSDARG00		7,049	1,039	6,939	1,711	many:			
000070579	ggact.3	6664	7E-05	7318	6E-05	1	47,71	GGACT	
ENSDARG00		5,415	1,138	3,148	0,041				
000096816	N/A	5219	2E-05	97	05583	no			
						yes			
ENSDARG00		2,595	1,143	2,342	9,101	many:	7,21;	CTSL ,	
000035665	N/A	26488	E-05	50822	5E-05	many	6,59	CTSV	
						yes			
ENSDARG00		2,168	1,153			many:			
000060637	clstn2	5019	3E-05	N/A	N/A	1	64,71	CLSTN2	
ENSDARG00				2,323	0,020	yes			
000052652	fermt1	N/A	N/A	237	92864	1:1	66,03	FERMT1	
ENSDARG00		4,084	1,191	3,256	0,019				
000086296	znf1137	03172	4E-05	76942	02525	no			
ENSDARG00		4,151	1,304						
000097693	N/A	09098	9E-05	N/A	N/A	no			
ENSDARG00		4,122	1,305	4,881	1,97E-				
000077572	N/A	3422	3E-05	76897	07	no			
ENSDARG00				2,140	2,84E-	yes			
000060951	polg	N/A	N/A	68148	06	1:1	65,62	POLG	

ENSDARG00		-							
000042827	adoa	2,426	1,388						
		7532	2E-05	N/A	N/A	no			
ENSDARG00		-							
000099985	ccn1l2	2,152	1,434						
		9155	6E-05	N/A	N/A	no			
ENSDARG00						yes			
000044801	wdr38	2,496	1,463			many:			
		96481	1E-05	N/A	N/A	many	6,82	DCAF4L1	
ENSDARG00		-							
000101327	znf1076	2,392	1,521	3,202	6,59E-				
		2007	3E-05	9858	07	no			
ENSDARG00						yes			
000011886	pdca	3,353	1,537			many:			
		75033	3E-05	N/A	N/A	1	60,16	PDC	
ENSDARG00									
000110439	ap1s3a	3,935	1,574	4,005	9,044				
		44542	3E-05	9354	8E-05	no			
ENSDARG00						yes			
000062195	fbxo31	2,170	8,39E-	2,685	1,63E-	yes			
		74762	32	50421	46	1:1	64,75	FBXO31	
ENSDARG00									
000077415	N/A	4,064	1,632	3,593	0,000				
		62082	7E-05	49911	69004	no			
ENSDARG00		-							
000114364	znf985	5,189	1,971	4,274	0,000				
		111	8E-05	5817	94921	no			
ENSDARG00		-							
000069323	N/A	4,348	1,997	3,559	9,509				
		841	8E-05	9103	6E-05	no			
ENSDARG00		-							
000114396	znf1017	3,277	2,000	5,474	2,89E-				
		904	7E-05	4532	07	no			
ENSDARG00						yes			
000032532	arpp19a	2,997	2,032			many:			
		4934	5E-05	N/A	N/A	1	73,21	ARPP19	
ENSDARG00						yes			
000104958	kbtbd11	2,688	0,027			yes			
		391	09239	N/A	N/A	1:1	41,73	KBTBD11	
ENSDARG00		-							
000105219	znf988	2,489	2,64E-						
		769	05	N/A	N/A	no			

ENSDARG00		-							
000116628	ly97.3	4,980	2,644						
		4688	9E-05	N/A	N/A	no			
ENSDARG00		2,951	2,959	2,643	0,000				
000061481	N/A	48309	1E-05	74339	31322	no			
ENSDARG00		2,531	3,006						
000092578	N/A	72285	2E-05	N/A	N/A	no			
ENSDARG00						yes			
000002347	cyp11a1	4,733	3,011	4,510	3,372	many:			
		82714	5E-05	4567	2E-05	1	44,15	CYP11A1	
ENSDARG00		-							
000023958	rnf181	2,036	3,59E-	2,749	3,08E-	yes			
		7502	08	5101	14	1:1	63,36	RNF181	
ENSDARG00						yes			
000101126	atad5b	4,282	3,104	4,861	7,31E-	many:			
		1346	9E-05	67281	06	1	16,21	ATAD5	
ENSDARG00						yes			
000012535	epx	3,272	3,151	3,326	0,000	many:	40,54,		
		94844	8E-05	98999	11321	many	40,87	MPO, LPO	
ENSDARG00						yes			
000052988	xcr1b.1	5,032	3,243	4,125	0,001	many:			
		86134	9E-05	01784	04522	1	39,04	XCR1	
ENSDARG00									
000104412	N/A	3,000	3,609	2,913	0,000				
		83507	6E-05	54682	19233	no			
ENSDARG00									
000005780	npy8br	2,719	3,609	2,533	0,000				
		92069	6E-05	85415	18104	no			
ENSDARG00						yes			
000044549	N/A	2,638	0,001			1:1	32,30	C21orf58	
ENSDARG00									
000068966	N/A	3,307	4,224	5,284	1,71E-	no			
		2964	1E-05	587	12				
ENSDARG00									
000013628	cd164	2,597	4,267	2,569	6,233				
		5722	7E-05	54	5E-05	no			
ENSDARG00						yes			
000097080	N/A	5,038	4,353	3,541	0,006	many:			
		4194	9E-05	2736	90686	1	26,78	GP2	
ENSDARG00						yes			
000054054	N/A	4,835	4,666	5,978	1,45E-	many:			
		837	1E-05	2917	07	many	53,54	ITLN2	

ENSDARG00 000070845	N/A	- 2,458 423	4,667 6E-05	N/A	N/A	yes many: many	13,96	THAP6
ENSDARG00 000097275	N/A	- 4,971 5711	4,817 2E-05	4,759 7091	0,000 14221	yes many: many	14,37; 12,93; 11,49; 13,25	MR1 , HFE, MICB , MICA
ENSDARG00 000116774	CABZ010 35279.1	5,409 82829	5,232 3E-05	4,481 33792	0,000 76615	yes many: 1	50,56	PCNP
ENSDARG00 000079036	znfl1k	3,042 37142	5,341 E-05	4,244 01099	2,52E- 06	no		
ENSDARG00 000054542	il12bb	- 3,738 3516	5,620 8E-05	2,705 716	0,006 91854	yes many: 1	22,87	IL12B
ENSDARG00 000102241	N/A	3,951 12859	6,053 5E-05	3,498 85348	0,000 53089	no		
ENSDARG00 000088000	znf1057	- 3,215 5337	6,085 3E-05	N/A	N/A	no		
ENSDARG00 000097091	N/A	3,306 12788	6,411 7E-05	2,524 11664	0,003 38587	no		
ENSDARG00 000074638	loxhd1b	2,061 91248	6,494 8E-05	2,560 45988	1,73E- 06	yes many: 1	55,45	LOXHD1
ENSDARG00 000102159	ly6m6	- 2,812 3459	6,949 6E-05	3,218 4739	0,000 69444	yes many: many	22,06; 16,67	PINLYP, ENSG0000 0286015
ENSDARG00 000070604	N/A	2,598 00575	7,531 3E-05	N/A	N/A	no		
ENSDARG00 000113274	AL92953 6.3	- 2,586 0641	7,690 7E-05	2,905 3401	0,000 16178	no		
ENSDARG00 000058229	acot11a	2,083 15769	7,693 6E-05	2,630 65533	8,01E- 06	yes many: 1	62,96	ACOT11
ENSDARG00 000110658	N/A	4,816 93532	7,785 3E-05	3,674 32911	0,004 1481	no		

ENSDARG00	entpd2a.	-	3,189	7,845			yes		
000033953	2	6163	3E-05	N/A	N/A	1	many:	46,62	ENTPD2
ENSDARG00	CABZ010	-	3,535	8,291	2,620	0,005			
000114166	02349.1	4183	7E-05	3598	02072	no			
ENSDARG00	aqp3a	2,166	8,410	3,226	6,80E-	many:			
000003808		17318	9E-05	57061	10	1		65,41	AQP3
ENSDARG00	N/A	2,458	2,79E-			yes			
000093997		43188	18	N/A	N/A	1:1		23,05	TMEM109
ENSDARG00	N/A	2,689	9,148	2,609	0,011				
000093803		5501	6E-05	5918	43525	no			
ENSDARG00	CR45068	3,278	9,713	3,737	1,239				
000114409	6.6	74514	E-05	74258	1E-05	no			
ENSDARG00	N/A	2,392	9,908						
000113192		80509	9E-05	N/A	N/A	no			
ENSDARG00	WDR1	2,349	9,17E-			yes			
000114022		488	50	N/A	N/A	1:1		63,04	WDR1
ENSDARG00	plekhd1	2,379	0,000			yes			
000091349		22849	97356	N/A	N/A	1:1		57,31	PLEKHD1
ENSDARG00	sorbs2b	2,048	0,000			yes			
000061603		6997	11154	N/A	N/A	1	many:	32,66	SORBS2
ENSDARG00	N/A	5,637	0,000	5,470	7,52E-	no			
000071644		48807	11214	35149	06				
ENSDARG00	ttc29	2,375	0,003			yes			
000058885		67749	89162	N/A	N/A	1:1		31,58	TTC29
ENSDARG00	pimr129	2,206	0,000			no			
000068994		89733	12494	N/A	N/A				
ENSDARG00	etfbkmt	2,407	0,000	3,875	2,25E-	no			
000079080		9144	12623	4941	08				
ENSDARG00	N/A	2,995	0,000	4,791	3,611				
000096189		05544	12783	22135	1E-06	no			
ENSDARG00	N/A	2,067	0,000						
000096904		20408	1352	N/A	N/A	no			

ENSDARG00 000099791	pdk3b	- 2,426 5564	0,000 13746	- 3,102 407	7,00E- 07	yes many: 1	33,50	PDK3
ENSDARG00 000101137	znf999	- 3,707 0648	0,000 13895	- 4,422 4613	4,354 6E-05	no		
ENSDARG00 000042962	dgcr2	- 3,653 0602	2,68E- 49	- 3,562 7614	9,71E- 47	yes 1:1	62,73	DGCR2
ENSDARG00 000093761	N/A	- 2,973 5369	0,000 14093	- 4,012 3914	9,91E- 07	no		
ENSDARG00 000069503	cldnh	- 3,082 3527	0,000 15962	- 2,426 0411	0,000 97279	no		
ENSDARG00 000071074	rccd1	- 2,100 8322	0,000 17295	- 2,103 4647	0,000 23582	yes many: many	40,16	RCCD1
ENSDARG00 000062900	N/A	- 2,443 4278	0,000 17677	- N/A	N/A	yes many: 1	47,37	RNF115
ENSDARG00 000091757	adgrf6	- 4,620 98363	0,000 17752	- 4,558 97401	0,000 2047	yes many: 1	25,93	ADGRF1
ENSDARG00 000102339	N/A	- 2,161 4223	0,000 18297	- N/A	N/A	no		
ENSDARG00 000079345	N/A	- 2,735 95007	0,000 2043	- 3,272 25294	6,92E- 06	no		
ENSDARG00 000095638	N/A	- 3,168 7053	0,000 21051	- 2,904 4968	4,225 4E-05	no		
ENSDARG00 000015228	ero1a	- 2,340 73173	1,37E- 18	- N/A	N/A	yes 1:1	63,68	ERO1A
ENSDARG00 000006580	cldnd	- 3,791 155	0,000 23533	- 4,181 0696	0,000 59728	no		
ENSDARG00 000096005	CT02780 1.1	- 3,861 5533	0,000 23606	- 3,633 0939	0,001 46299	no		

ENSDARG00		-	-	-	-				
000015955	cldnc	4,476	0,000	4,009	0,001				
		8095	24109	7196	51159	no			
ENSDARG00		-	-	-	-				
000091477	znf1066	2,000	0,000	2,760	2,96E-				
		5065	24312	2236	06	no			
ENSDARG00	FO70466	2,200	0,000	2,095	0,000				
000102758	1.1	69406	25254	15036	87972	no			
ENSDARG00		-	-	-	-				
000058753	N/A	7,333	0,000	6,162	0,003				
		0674	25612	2117	14762	no			
ENSDARG00						yes			
000067664	N/A	2,768	0,000	3,359	5,219	many:			
		57267	26021	72063	E-05	many	16,46	ARRDC5	
ENSDARG00		2,737	2,315			yes			
000017369	sema3d	51643	E-05	N/A	N/A	1:1	61,52	SEMA3D	
ENSDARG00		2,534	0,000						
000071772	N/A	69893	28202	N/A	N/A	no			
ENSDARG00		-	-	-	-				
000114646	znf1021	3,088	0,000	4,676	7,086				
		5908	28221	9954	4E-05	no			
ENSDARG00						yes			
000077638	F2R	3,216	0,000			many:			
		49942	28716	N/A	N/A	1	33,18	F2R	
ENSDARG00		4,198	0,000	5,584	4,60E-				
000094554	N/A	40523	29045	65199	06	no			
ENSDARG00		-	-	-	-				
000102525	lck	2,333	0,035			yes			
		0895	76773	N/A	N/A	1:1	60,59	BLK	
ENSDARG00		-	-	-	-				
000035161	pkdcca	2,079	2,37E-	2,203	2,28E-	yes			
		7036	15	1996	15	1:1	59,23	PKDCC	
ENSDARG00		-	-	-	-				
000115655	znf1078	2,384	0,000			no			
		9125	31814	N/A	N/A				
ENSDARG00		2,365	0,014			yes			
000024032	coch	71001	80645	N/A	N/A	1:1	58,91	COCH	
ENSDARG00		0,000	0,000	3,361	0,000				
000111465	znf1104	34915	34915	71536	41127	no			

ENSDARG00		-	-						
000093957	N/A	3,268	0,000	3,932	2,860				
		4676	36336	4452	6E-05	no			
ENSDARG00		-	-			yes			
000087196	fibinb	2,344	0,000	3,162	1,840	many:			
		242	37717	0383	6E-06	1	60,66	FIBIN	
ENSDARG00		-	-						
000095777	N/A	4,209	0,000	3,222	0,027				
		0802	38004	7315	65497	no			
ENSDARG00		-	-						
000092266	N/A	4,755	0,000	3,323	0,035				
		08329	38321	51761	61544	no			
ENSDARG00		-	-						
000096915	N/A	2,275	0,000	2,384	0,001				
		7056	38468	4224	65739	no			
ENSDARG00		-	-						
000062934	gpr12	2,136	0,001	3,111	1,675	yes			
		94703	91188	39104	E-05	1:1	74,25	GPR12	
ENSDARG00		-	-						
000116510	BX53931 0.1	4,263	0,000						
		692	41278	N/A	N/A	no			
ENSDARG00		-	-						
000019877	rbks	2,128	1,78E-			yes			
		27439	22	N/A	N/A	1:1	63,35	RBKS	
ENSDARG00		-	-						
000089179	N/A	2,129	0,000	2,427	0,000				
		4308	49602	7294	40839	no			
ENSDARG00		-	-			yes			
000032836	pvalb5	3,203	0,000			many:	47,71;	OCM2;	
		8284	49602	N/A	N/A	many	45,87	OCM	
ENSDARG00		-	-						
000076462	ndnfl	2,404	0,000						
		45814	52618	N/A	N/A	no			
ENSDARG00		-	-						
000088301	N/A	2,126	0,000	2,069	0,004				
		2272	52634	3899	5474	no			
ENSDARG00		-	-						
000102701	eva1ba	2,092	0,000	2,336	0,000				
		8761	54775	9907	13113	no			
ENSDARG00		-	-			yes			
000086183	vkorc1	2,182	0,000			many:			
		02814	57878	N/A	N/A	1	52,15	VKORC1	
ENSDARG00		-	-						
000090708	N/A	2,292	0,000						
		00376	57889	N/A	N/A	no			

ENSDARG00		3,479	0,000	3,407	0,000				
000073821	znf1177	4184	60042	6363	97697	no			
ENSDARG00		2,111	8,83E-	2,052	1,07E-	yes			
000086184	FBXO48	75629	18	95274	16	1:1	48,39	FBXO48	
ENSDARG00		3,242	0,000	3,179	0,001				
000031731	N/A	12547	64962	49216	41277	no			
		-				yes			
ENSDARG00		2,225	0,000			many:			
000028740	msnb	7635	68572	N/A	N/A	1	77,64	MSN	
								TNFRSF1B	
								;	
								TNFRSF11	
							22,78;	A; LTBR;	
							14,94;	TNFRSF8;	
							20,46;	TNFRSF10	
							12,94;	B;	
							14,32;	TNFRSF14	
		-				yes	22,26;	;	
ENSDARG00		2,368	0,000			many:	21,66;	TNFRSF4;	
000070165	tnfrsf1b	1268	7056	N/A	N/A	many	21,54	CD27	
		-							
ENSDARG00	CABZ010	4,596	0,000						
000107106	34089.1	0241	71776	N/A	N/A	no			
ENSDARG00		3,158	0,000	3,175	0,001				
000096012	znf1115	96732	78906	11451	71152	no			
						yes			
ENSDARG00	CABZ010	2,253	0,000			many:			
000099598	67558.1	09999	80545	N/A	N/A	1	39,04	CLDN10	
ENSDARG00		2,910	0,000	2,788	0,000				
000097480	N/A	04575	84823	3188	57699	no			
		-							
ENSDARG00		4,535	0,000						
000105757	or133-5	2508	84823	N/A	N/A	no			
ENSDARG00		2,061	3,61E-			yes			
000074506	tmem94	03904	06	N/A	N/A	1:1	67,26	TMEM94	
ENSDARG00		2,462	0,000						
000116713	N/A	77879	92484	N/A	N/A	no			
ENSDARG00		3,243	0,000	2,589	0,007				
000116216	znf1046	24554	94644	10159	28022	no			

ENSDARG00		2,008	0,000						
000017038	N/A	23042	95309	N/A	N/A			no	
ENSDARG00	BX51106	3,276	4,340						
000111788	7.1	49412	4E-05	N/A	N/A			no	
		-							
ENSDARG00		3,583	0,000						
000100550	N/A	3404	96076	N/A	N/A			no	
								yes	
ENSDARG00		3,271	0,000	4,256	5,440			many:	
000093521	b3gnt3.3	55904	96621	50418	5E-05	1	47,85		B3GNT3
		-							
ENSDARG00		2,179	6,12E-					yes	
000004105	tie1	9711	06	N/A	N/A	1:1	57,47		TIE1
ENSDARG00		2,367	0,000	3,595	6,19E-				
000093972	ftr79	95395	97789	86326	06			no	
ENSDARG00		3,938	0,001						
000098216	N/A	60279	01745	N/A	N/A			no	
ENSDARG00		6,377	0,001	6,046	0,002				
000071643	N/A	75527	01749	91377	47477			no	
ENSDARG00		3,439	0,001						
000086591	N/A	55288	06003	N/A	N/A			no	
ENSDARG00		2,022	0,000					yes	
000087393	pr11	01631	11104	N/A	N/A	1:1	26,67		PRR11
ENSDARG00		2,604	0,001	3,909	9,101				
000102062	N/A	42911	13464	72953	5E-05			no	
ENSDARG00		2,079	0,001						
000098803	cyp2aa4	53466	19788	N/A	N/A			no	
								yes	
ENSDARG00		2,234	0,001					many:	
000071005	ppp1r3ca	48114	22975	N/A	N/A	1	45,11		PPP1R3C
		-							
ENSDARG00	zgc:1656	2,179	0,001	2,035	0,004				
000021241	04	9337	2343	1516	76504			no	
ENSDARG00		2,713	0,001	2,856	0,010				
000019742	tlr4ba	88314	38204	97977	99972			no	
		-							
ENSDARG00		2,930	0,001	2,796	0,016				
000105495	N/A	855	38616	509	27573			no	

ENSDARG00		2,248	0,001						
000069978	cd28l	44783	38957	N/A	N/A	no			
ENSDARG00		3,180	1,17E-			yes			
000040812	ncf4	14598	06	N/A	N/A	1:1	57,23	NCF4	
ENSDARG00		-				yes			
000003925	cx28.6	2,068	0,001			many:	50,75;	GJB4 ,	
		1661	4016	N/A	N/A	many	47,62	GJB5	
ENSDARG00		-							
000100604	olfcw1	6,305	0,001	4,838	0,024				
		7814	4174	8877	0823	no			
ENSDARG00		4,104	0,001						
000116608	pitx1	05252	43726	N/A	N/A	no			
ENSDARG00		-							
000103497	N/A	3,642	0,001	3,077	0,031				
		8973	60992	4412	62919	no			
ENSDARG00		2,876	0,001	2,766	0,006				
000037192	N/A	96608	72189	1328	6836	no			
ENSDARG00		2,013	0,025			yes			
000091140	pik3r6b	19236	43087	N/A	N/A	1:1	34,75	PIK3R6	
ENSDARG00		-							
000091280	N/A	3,231	0,001	3,183	0,002				
		4051	92761	2616	49947	no			
ENSDARG00		-							
000057062	N/A	2,001	0,031			yes			
		8878	32474	N/A	N/A	1:1	11,79	FIGNL2	
ENSDARG00		2,063	0,002	2,724	0,001				
000101077	sctr	25748	07537	44334	17901	no			
ENSDARG00		-							
000103003	N/A	2,488	0,002			no			
		3691	15864	N/A	N/A				
ENSDARG00		2,203	0,002						
000086518	N/A	94032	16021	N/A	N/A	no			
ENSDARG00		-							
000103247	znf993	3,264	0,002	2,977	0,019				
		44	23754	8004	39118	no			
ENSDARG00		-							
000071495	sult3st5	3,787	0,002			no			
		6893	23754	N/A	N/A				

ENSDARG00		-	-						
000105562	N/A	4,156	0,002	4,044	0,005				
		9054	30374	5649	72055	no			
ENSDARG00	pcdh2aa	-							
000037695	1	2,102	0,002						
		0004	56093	N/A	N/A	no			
ENSDARG00				-					
000027143	aptx	N/A	N/A	2,314	6,01E-	yes			
				0918	08	1:1	55,56	APT	
ENSDARG00									
000101700	N/A	4,590	0,002	3,628	0,039				
		33771	66045	85439	17259	no			
ENSDARG00	BX54802	-							
000103436	8.1	2,919	0,002						
		6894	74714	N/A	N/A	no			
ENSDARG00		-							
000090449	sp100.3	4,195	0,002	3,284	0,038				
		4266	75546	2625	71519	no			
ENSDARG00	CABZ010	-							
000100415	02188.1	4,400	0,002						
		9872	92873	N/A	N/A	no			
ENSDARG00									
000062817	crym	2,073	0,003	2,306	0,000				
		58051	00229	58685	64713	no			
ENSDARG00									
000017722	chrn4b	2,931	0,003	3,220	0,001				
		4779	0397	66008	15291	no			
ENSDARG00									
000069033	pimr51	3,920	0,003						
		02178	06488	N/A	N/A	no			
ENSDARG00		-				yes			
000055852	mtnr1ab	2,881	0,003			many:			
		0919	06531	N/A	N/A	1	76,86	MTNR1A	
ENSDARG00		-							
000079992	senp6b	4,574	0,003						
		7264	08157	N/A	N/A	no			
ENSDARG00		-				yes			
000074860	slc5a7a	2,321	0,003			many:			
		7362	10622	N/A	N/A	1	74,66	SLC5A7	
ENSDARG00		-							
000076687	N/A	2,143	0,003						
		3973	15927	N/A	N/A	no			

ENSDARG00		-	-	-	-	-	-	-	-
000088693	dcst2	2,042	0,004	2,083	0,006	yes			
		0086	79373	9521	31036	1:1	33,64	DCST2	
ENSDARG00		2,303	0,003	2,630	0,002				
000111998	znf1099	49677	31875	23024	8601	no			
ENSDARG00		-	-	-	-	-	-	-	-
000090975	N/A	2,825	0,003			no			
		4389	33988	N/A	N/A				
ENSDARG00		-	-	-	-	yes			
000026925	nos2a	2,556	0,003	2,872	0,000	many:			
		837	36485	885	9663	1	54,29	NOS2	
ENSDARG00		-	-	-	-	-	-	-	-
000088524	acot17	4,090	0,003			no			
		2873	41649	N/A	N/A				
ENSDARG00		-	-	-	-	yes			TNNI3K;
000086933	tnni3k	2,435	0,003	2,047	0,016	1:man	85,27;	FPGT-	
		9728	43114	0902	48264	y	75,21	TNNI3K	
ENSDARG00		-	-	-	-	yes			
000077219	N/A	3,907	0,003			many:			
		6434	47091	N/A	N/A	1	51,42	PLXDC2	
ENSDARG00		-	-	-	-	yes			
000078502	N/A	3,971	0,003			many:	5,85;	CD163L1;	
		06967	67742	N/A	N/A	many	5,53;	SSC5D;	
							9,29	CD5	
ENSDARG00		-	-	-	-	yes			
000101225	cngb3.1	2,753	0,003			many:			
		0668	74757	N/A	N/A	1	44,38	CNGB3	
ENSDARG00		2,601	0,003	3,060	0,008				
000098281	N/A	29942	75953	88726	60551	no			
ENSDARG00		-	-	-	-	-	-	-	-
000062598	ltc4s	N/A	N/A	4,224	0,028	yes			
				6599	26438	1:1	55,33	LTC4S	
ENSDARG00		3,242	0,004						
000099257	N/A	68388	11865	N/A	N/A	no			
ENSDARG00		3,698	0,004	2,920	0,021				
000102316	N/A	6479	17747	77681	79761	no			
ENSDARG00		-	-	-	-	-	-	-	-
000075206	N/A	2,061	0,004	5,333	5,02E-				
		7191	2332	2673	07	no			
ENSDARG00	CR84790	3,189	0,004	2,936	0,014				
000099493	6.1	9877	23846	9987	10864	no			

ENSDARG00		-	-			yes			
000067713	snx18a	3,536	0,004	3,540	0,008	many:			
		7617	41919	5088	00984	1	68,75	SNX18	
ENSDARG00		2,564	0,004	2,557	0,007				
000093044	N/A	23197	47335	60735	38439	no			
ENSDARG00		2,532	0,004			yes			
000100265	rhcgb	67554	51277	N/A	N/A	many:			
		1	63,26	RHCG					
ENSDARG00		3,696	0,004						
000117096	znf1138	75193	52266	N/A	N/A	no			
ENSDARG00		3,247	0,004			yes			
000099266	vasna	51939	55476	N/A	N/A	many:			
		1	39,23	VASN					
ENSDARG00		2,178	0,004	2,649	0,000				
000101598	N/A	92238	55808	95811	57388	no			
ENSDARG00		-	-						
000102600	CABZ010	2,024	0,004						
	03344.1	7363	65849	N/A	N/A	no			
ENSDARG00		3,863	0,004						
000092075	pimr49	9576	66009	N/A	N/A	no			
ENSDARG00		-	-						
000076155	mtpap	2,062	0,000	2,104	0,000	yes			
		6251	2678	5921	91186	1:1	52,58	MTPAP	
ENSDARG00		-	-						
000018329	gc2	3,599	0,004	3,749	0,014				
		723	80175	496	71154	no			
ENSDARG00		-	-						
000096210	znf1050	3,599	0,004						
		4578	96413	N/A	N/A	no			
ENSDARG00		3,228	0,005			yes			
000054847	xcr1a.1	09552	20134	N/A	N/A	many:			
		1	36,94	XCR1					
ENSDARG00		-	-						
000096398	N/A	4,797	0,005	4,645	0,009				
		1409	34567	4988	07486	no			
ENSDARG00		-	-						
000115281	hist1h4l	5,422	0,005						
		4202	44565	N/A	N/A	no			
ENSDARG00		2,772	0,005						
000097418	N/A	02612	49608	N/A	N/A	no			

ENSDARG00		3,106	0,005	2,618	0,001			
000086305	N/A	98514	55465	8189	25229	no		
ENSDARG00	CU20728	4,315	0,005					
000077959	1.2	56391	58711	N/A	N/A	no		
ENSDARG00		2,358	0,005	3,007	0,000			
000058537	N/A	89246	67813	10762	95315	no		
		-				yes		
ENSDARG00	CABZ010	2,968	0,005			many:		
000109563	74453.1	7694	69639	N/A	N/A	1	47,15	LSM10
ENSDARG00	LO01796	2,261	0,005	2,150	0,008			
000106212	5.1	81643	86824	88205	13015	no		
		-						
ENSDARG00		4,172	0,005					
000102156	N/A	1931	97457	N/A	N/A	no		
		-		-				
ENSDARG00		2,166	0,006	2,152	0,006			
000042872	zdhhc8a	5817	42927	4256	91854	no		
						yes		
ENSDARG00		2,414	0,006			many:		
000086236	F2R	32659	44448	N/A	N/A	1	33,88	F2R
		-						
ENSDARG00	parietop	2,811	0,006					
000052056	sin	6448	46237	N/A	N/A	no		
		-						
ENSDARG00		3,722	0,006					
000098214	N/A	6599	57533	N/A	N/A	no		
						yes		
ENSDARG00		3,045	0,006			many:		
000100436	cnga2b	0998	74791	N/A	N/A	1	63,70	CNGA2
		-						
ENSDARG00		4,691	0,006					
000109729	N/A	1784	82531	N/A	N/A	no		
		-		-				
ENSDARG00		4,581	0,000	3,590	0,010	yes		
000018004	nkx2.5	1669	31881	977	77739	1:1	51,54	NKX2-5
ENSDARG00		3,948	0,007	3,419	0,027			
000116881	N/A	63545	37041	86152	52379	no		
ENSDARG00	tmem23	3,627	0,007					
000067646	2	72715	57748	N/A	N/A	no		

ENSDARG00		-		-		yes		
000102578	mif4gdb	2,301	0,007	2,125	0,024	many:		
		3105	71883	994	41098	1	73,87	MIF4GD
ENSDARG00						yes		
000029546	grem1a	3,667	0,008	4,547	0,000	many:		
		2524	0157	49091	6465	1	60,87	GREM1
ENSDARG00		-				yes		
000100887	N/A	2,788	0,008			many:	16,16;	CD244;
		4569	0424	N/A	N/A	many	18,11	CD48
ENSDARG00								
000091746	N/A	2,083	0,008	2,822	0,001			
		6322	42117	88989	82987	no		
ENSDARG00		-		-		yes		
000038569	fzd8b	6,270	0,008	7,035	0,002	many:		
		1696	54015	6921	98544	1	61,67	FZD8
ENSDARG00		-						
000112756	N/A	2,679	0,008					
		0902	55288	N/A	N/A	no		
ENSDARG00								
000046091	N/A	3,029	0,008					
		3567	57156	N/A	N/A	no		
ENSDARG00						yes		
000077261	lmod1b	4,092	0,008			many:		
		74782	5942	N/A	N/A	1	42,33	LMOD1
ENSDARG00		-		-		yes		
000105568	N/A	3,737	0,008	4,488	0,000	many:		
		0874	60124	3655	74335	many	52,00	ITLN2
ENSDARG00		-						
000090267	N/A	2,387	0,008					
		8104	72059	N/A	N/A	no		
ENSDARG00		-				yes		
000039185	nfyba	2,036	0,008			many:		
		9557	84991	N/A	N/A	1	80,86	NFYB
ENSDARG00								
000077115	N/A	5,519	0,008	5,555	0,009			
		9492	93015	65128	13342	no		
ENSDARG00		-		-				
000093179	N/A	3,278	0,009	3,260	0,015			
		111	00614	9344	33411	no		
ENSDARG00								
000102713	N/A	2,143	0,009					
		77975	1502	N/A	N/A	no		

ENSDARG00		-	-						
000110454	N/A	2,432	0,009	4,373	0,000				
		437	17033	2401	24396	no			
ENSDARG00		2,938	0,009	4,889	2,507				
000098351	N/A	54082	29228	98835	7E-05	no			
ENSDARG00		-	-						
000095057	N/A	3,837	0,009	4,271	0,003				
		4686	33488	9829	31553	no			
ENSDARG00		-	-						
000112132	N/A	4,119	0,009	3,816	0,024				
		7081	76279	2501	08316	no			
ENSDARG00		-	-						
000104584	N/A	2,333	0,009						
		213	78698	N/A	N/A	no			
ENSDARG00		-	-						
000091230	N/A	3,133	0,009						
		2089	80344	N/A	N/A	no			
ENSDARG00		-	-						
000092596	N/A	2,878	0,009	3,424	0,005				
		5467	83414	8901	04126	no			
ENSDARG00		-	-						
000040640	N/A	5,978	0,009						
		11109	8459	N/A	N/A	no			
ENSDARG00		-	-						
000097662	tesmin	3,055	0,010	4,485	0,000	many:			
		0918	16996	2305	67516	many	26,97	TESMIN	
ENSDARG00		-	-						
000112473	N/A	2,635	0,010	2,989	0,011				
		89169	21148	39553	97893	no			
ENSDARG00		-	-						
000115627	N/A	3,260	0,010			yes			
		3053	24237	N/A	N/A	many:			
						1	16,27	GNA12	
ENSDARG00		-	-						
000096233	N/A	2,070	0,010						
		01033	52439	N/A	N/A	no			
ENSDARG00		-	-						
000100006	N/A	3,129	0,010	5,082	3,123				
		73662	6774	91604	E-05	no			
ENSDARG00		-	-						
000004358	gnb3a	2,275	0,011			yes			
		2671	10018	N/A	N/A	many:			
						1	79,71	GNB3	
ENSDARG00		-	-						
000019986	grhprb	3,664	0,011	3,116	0,035				
		39409	79219	69058	33539	no			

ENSDARG00 000078415	lrrc3	- 3,556 3437	6,49E- 09	3,790 6923	5,83E- 10	yes 1:1	50,97	LRRC3
ENSDARG00 000095588	pimr100	- 3,154 1282	0,011 85009	5,074 9267	6,401 2E-05	no		
ENSDARG00 000096663	N/A	- 3,686 3648	0,011 85829	N/A	N/A	no		
ENSDARG00 000098958	znf1100	3,547 41324	0,012 11525	N/A	N/A	no		
ENSDARG00 000101087	N/A	2,100 22363	0,012 19511	N/A	N/A	no		
ENSDARG00 000053666	myb	- 3,231 6486	0,040 11448	N/A	N/A	yes 1:1	50,85	MYB
ENSDARG00 000009402	N/A	- 2,505 7098	0,013 0733	N/A	N/A	no		
ENSDARG00 000096566	N/A	- 2,097 0871	0,000 86909	N/A	N/A	yes 1:1	13,31	APLF
ENSDARG00 000077666	evi5a	- 3,349 2118	0,013 47464	3,161 7414	0,022 52851	many: 1	35,96	EVI5
ENSDARG00 000104887	znf1105	3,580 35168	0,001 19127	N/A	N/A	no		
ENSDARG00 000071604	N/A	- 2,804 8935	0,014 43452	2,996 677	0,030 51853	no		
ENSDARG00 000007366	AMDHD1	- 2,101 9266	0,000 30318	2,397 5863	0,000 50812	yes 1:1	71,83	AMDHD1
ENSDARG00 000106564	N/A	2,550 87277	0,014 80652	N/A	N/A	no		
ENSDARG00 000070770	her4.3	3,712 65453	0,014 86066	3,464 82729	0,027 39756	many: many	33,13; 11,28	HES5; HEYL
ENSDARG00 000079826	gpr174	3,332 78581	0,014 94975	N/A	N/A	no		

ENSDARG00		4,205	0,015						
000098740	N/A	49013	00032	N/A	N/A	no			
ENSDARG00		2,085	0,015						
000117127	N/A	68748	08526	N/A	N/A	no			
		-							
ENSDARG00		4,698	0,015						
000091912	N/A	6547	10907	N/A	N/A	no			
ENSDARG00		3,785	0,015						
000098279	N/A	77502	11904	N/A	N/A	no			
									OPN1LW;
									OPN1MW
									76,1;
									2;
									75,55;
									OPN1MW
									;
						yes			75,55;
ENSDARG00		5,358	0,015			many:			75,55;
000044861	opn1lw2	0845	43788	N/A	N/A	many			75,55
									3
						yes			
ENSDARG00		2,681	0,015			many:			
000099864	N/A	52943	73517	N/A	N/A	many	14,35		SEPTIN14
ENSDARG00		3,573	0,015	3,600	0,036				
000092498	N/A	09513	73605	53196	5043	no			
		-							
ENSDARG00		2,105	0,036			yes			
000013310	map3k15	6387	21085	N/A	N/A	1:1	71,67		MAP3K15
						yes			
ENSDARG00		2,677	0,016	3,826	0,000	many:			
000043482	b3gnt3.1	56338	22043	83024	84244	1	45,43		B3GNT3
		-							
ENSDARG00		3,723	0,016						
000109968	N/A	7481	47397	N/A	N/A	no			
		-							
ENSDARG00		2,142	0,000	3,063	0,000	yes			
000019025	podn	339	40104	5712	2942	1:1	53,67		PODN
		-							
ENSDARG00		2,499	0,017	4,376	0,000				
000099090	znf1087	1936	82378	0332	37987	no			
		-							
ENSDARG00		2,634	0,018						
000114577	N/A	0328	20032	N/A	N/A	no			

ENSDARG00 000102946	N/A	2,476 52075	0,018 53826	2,751 67934	0,002 84818	no		
						yes		
ENSDARG00 000057058	minpp1a	2,312 05823	0,018 91218	N/A	N/A	1	40,86	MINPP1
		-	-			yes		
ENSDARG00 000100159	angptl1b	2,127 2224	0,019 18505	2,494 379	0,004 5474	1	50,51	ANGPTL1
		-	-			many:		
ENSDARG00 000007787	N/A	3,600 4956	0,019 2688	N/A	N/A	no		
ENSDARG00 000067714	hspb3	N/A	N/A	3,803 7662	0,047 62679	yes 1:1	50,67	HSPB3
		-	-					
ENSDARG00 000101823	N/A	2,028 6557	0,019 6112	2,606 1315	0,012 70427	no		
ENSDARG00 000055622	N/A	2,287 21874	0,019 71471	N/A	N/A	no		
ENSDARG00 000042513	acot21	2,023 02451	0,020 03873	N/A	N/A	yes many:	38,92; 44,42; 44,18; 43,94	ACOT2; ACOT4; ACOT1; ACOT6
						many		
ENSDARG00 000102981	cyp2k16	2,031 26919	0,020 25697	N/A	N/A	no		
		-	-					
ENSDARG00 000104592	N/A	2,222 5013	0,020 25697	N/A	N/A	no		
ENSDARG00 000099363	lhb	3,899 27671	0,020 32189	N/A	N/A	no		
ENSDARG00 000098514	N/A	2,345 05544	0,020 60929	2,730 58288	0,007 43192	no		
ENSDARG00 000112043	znf1091	2,325 77554	0,020 60929	N/A	N/A	no		
		-	-					
ENSDARG00 000102558	pde6ha	2,894 6786	0,020 60929	N/A	N/A	no		
		-	-					
ENSDARG00 000055831	N/A	2,126 9667	0,021 19	N/A	N/A	no		

ENSDARG00		-		-					
000101379	mfsd1	2,179	0,000	2,256	0,000	yes			
		9962	3158	3186	19153	1:1	55,05	MFSD1	
ENSDARG00		-		-					
000087168	N/A	2,821	0,021	2,683	0,031				
		2254	2119	3795	3418	no			
ENSDARG00		-		-					
000099583	N/A	2,280	0,021						
		0286	99397	N/A	N/A	no			
ENSDARG00		-		-					
000101374	N/A	2,744	0,022						
		4097	36459	N/A	N/A	no			
ENSDARG00		-		-					
000087714	N/A	2,121	0,022	3,030	0,003				
		40112	54888	64643	51754	no			
ENSDARG00		-		-					
000031976	nos2b	2,023	0,022			yes			
		683	73736	N/A	N/A	many:			
						1	55,25	NOS2	
ENSDARG00		-		-					
000105249	N/A	3,418	0,023			yes			
		33098	04788	N/A	N/A	many:			
						1	10,23	ROCK2	
ENSDARG00		-		-					
000101201	N/A	2,819	0,023						
		6525	67304	N/A	N/A	no			
ENSDARG00		-		-					
000101223	N/A	3,546	0,023						
		7713	89311	N/A	N/A	no			
ENSDARG00		-		-					
000099048	znf1070	3,020	0,023						
		32363	89724	N/A	N/A	no			
ENSDARG00		-		-					
000110433	znf997	2,644	0,024						
		26924	3402	N/A	N/A	no			
ENSDARG00		-		-					
000097890	N/A	3,834	0,024			yes			SLC25A10;
		03478	4537	N/A	N/A	many:	77,35;	ENSG0000	
						many	47,51	0262660	
ENSDARG00		-		-					
000104893	N/A	3,260	0,025						
		17488	09887	N/A	N/A	no			
ENSDARG00		-		-					
000061259	sost	N/A	N/A	2,286	0,006	yes			
				3451	2779	1:1	50,23	SOST	

ENSDARG00		-							
000088411	notum2	3,312	0,026						
		9466	23244	N/A	N/A	no			
ENSDARG00		-				yes			
000104035	ttc16	3,259	0,026			many:			
		1168	49448	N/A	N/A	1	23,25	TTC16	
ENSDARG00		-							
000027572	as3mt	4,092	6,48E-	4,070	4,07E-	yes			
		9416	181	7747	173	1:1	50,13	AS3MT	
ENSDARG00		-				yes			
000040479	cga	3,907	0,028			many:			
		85531	30267	N/A	N/A	1	56,01	CGA	
ENSDARG00		-							
000093602	N/A	2,941	0,028			no			
		4935	63668	N/A	N/A				
ENSDARG00		-							
000092331	pimr136	3,077	0,029			no			
		8376	86724	N/A	N/A				
ENSDARG00		-							
000092080	znf1044	3,497	0,030	3,733	0,022				
		6655	6821	4654	54175	no			
ENSDARG00		-							
000101463	N/A	2,942	0,030			no			
		1874	69403	N/A	N/A				
ENSDARG00		-							
000090637	myh6	2,022	0,030			no			
		1097	94881	N/A	N/A				
ENSDARG00		-							
000103618	btr18	2,115	0,031	2,931	0,003				
		50651	01727	51328	0832	no			
ENSDARG00		-							
000035338	tppp2	2,298	1,05E-			yes			
		7048	07	N/A	N/A	1:1	61,76	TPPP2	
ENSDARG00		-							
000109604	znf1026	2,225	0,031			no			
		71945	35918	N/A	N/A				
ENSDARG00		-							
000090107	N/A	2,974	0,032	3,262	0,014				
		28416	14123	84697	78622	no			
ENSDARG00		-							
000095407	N/A	2,292	0,032	2,753	0,036				
		11905	17824	92403	01787	no			

ENSDARG00 000075113	nanog	- 3,290 3866	0,032 54915	N/A	N/A	yes 1:man y	16,67; 19,67	NANOG; NANOGP8
ENSDARG00 000091926	casp22	3,204 79152	0,032 95368	4,282 48542	0,003 27973	no		
ENSDARG00 000010047	neu3.2	3,252 96264	0,034 08146	N/A	N/A	yes many: 1	38,61	NEU3
ENSDARG00 000103555	N/A	- 3,623 0715	0,034 08794	N/A	N/A	no		
ENSDARG00 000070755	ccr11.1	2,043 9808	0,034 34659	2,544 9654	0,043 32716	yes many: 1	36,06	CX3CR1
ENSDARG00 000104897	N/A	- 2,173 0246	0,034 55481	2,627 3254	0,031 69874	no		
ENSDARG00 000038133	N/A	2,025 41299	0,035 09153	N/A	N/A	no		
ENSDARG00 000029388	N/A	2,728 23786	0,035 26863	N/A	N/A	no		
ENSDARG00 000067661	ftr80	- 3,265 3857	0,035 37754	4,454 222	0,002 73258	no		
ENSDARG00 000093816	N/A	- 3,095 7665	0,035 46488	3,236 1537	0,038 51851	no		
ENSDARG00 000098952	gata4	- N/A	N/A	4,048 90167	0,011 49057	yes 1:1	48,98	GATA4
ENSDARG00 000100426	fam167b	- 2,320 9218	1,183 5E-05	N/A	N/A	yes 1:1	53,99	FAM167B
ENSDARG00 000102455	znf1133	3,221 35604	0,036 18443	N/A	N/A	no		
ENSDARG00 000103265	N/A	3,163 55851	0,036 21085	N/A	N/A	no		
ENSDARG00 000105362	faim2b	- 3,015 2062	0,044 98364	N/A	N/A	yes 1:1	48,42	FAIM2

ENSDARG00 000061758	sh3pxd2 ab	4,401 63834	0,036 34586	N/A	N/A	yes many: 1	34,42	SH3PXD2 A
ENSDARG00 000053366	ftr12	3,161 0018	0,036 82414	3,167 0147	0,042 92571	no		
ENSDARG00 000096497	N/A	2,522 62365	0,036 83469	N/A	N/A	no		
ENSDARG00 000063283	abi3b	5,169 00068	0,036 8775	N/A	N/A	yes many: many	28,96	ABI3
ENSDARG00 000100979	N/A	4,420 09319	0,038 89059	N/A	N/A	yes many: many	14,84; 14,99	PZP; A2ML1
ENSDARG00 000037362	scube2	2,340 7233	0,000 14077	N/A	N/A	yes 1:1	66,05	SCUBE2
ENSDARG00 000089361	N/A	2,254 18861	0,039 66477	N/A	N/A	yes many: many	19,19; 10,47	SPINT4; WFDC6 TMPRSS1 1F; TMPRSS1 1D; 25,34; 25,6; 25,0; 30,28; 22,97
ENSDARG00 000062758	N/A	3,301 54067	0,039 99611	N/A	N/A	yes many: many	30,28; 22,97	PRSS22; TMPRSS1 1A
ENSDARG00 000103420	N/A	2,510 57	0,039 99611	N/A	N/A	no		
ENSDARG00 000060411	ddx28	2,439 9715	6,48E- 08	3,165 2929	1,61E- 11	yes 1:1	47,04	DDX28
ENSDARG00 000058473	st6galnac 3	2,36E +00	1,05E- 43	2,313 5032	2,03E- 41	yes 1:1	62,30	ST6GALNA C3
ENSDARG00 000113582	znf993	2,443 6936	0,040 70933	3,445 1619	0,018 53726	no		

ENSDARG00		3,724	0,041				yes		
000012496	GPR62	18513	2221	N/A	N/A	1	many:	32,88	GPR62
		-							
ENSDARG00		3,475	0,042						
000075476	nlrp15	1669	86342	N/A	N/A		no		
ENSDARG00		4,040	0,043	5,096	0,011				
000095593	N/A	26116	93791	04425	32658		no		
		-							
ENSDARG00		2,053	7,053	2,409	1,99E-		yes		
000039378	rcn2	5059	E-06	5219	07	1:1	1:1	46,69	RCN2
		-							
ENSDARG00		5,311	0,046						
000095179	N/A	9158	38736	N/A	N/A		no		
		-							
ENSDARG00		2,783	0,046						
000059130	gata1b	4449	81896	N/A	N/A		no		
		-							
ENSDARG00		3,542	0,046				yes		
000116660	pigr12.3	95814	89485	N/A	N/A	1	many:	8,32	FCAMR
ENSDARG00		2,106	0,046	4,653	0,000				
000112487	N/A	86224	96921	83532	2942		no		
ENSDARG00		3,724	0,047	4,388	0,016				
000115246	N/A	21637	04155	1112	738		no		
		-							
ENSDARG00		2,356	0,047				yes		
000069615	ckmt2a	206	22448	N/A	N/A	1	many:	79,24	CKMT2
		-							
ENSDARG00		3,093	0,047						
000006109	pimr185	0247	22448	N/A	N/A		no		
ENSDARG00		2,015	0,047						
000102992	btr20	56695	59398	N/A	N/A		no		
ENSDARG00				2,071	4,86E-				
000112040	N/A	N/A	N/A	34533	24		no		
		-							
ENSDARG00				3,097	1,37E-		yes		
000057606	arl4ca	N/A	N/A	1161	21	1	many:	90,55	ARL4C
ENSDARG00		2,021	5,66E-						
000009046	nphp1	88069	08	N/A	N/A	1:1	yes	45,49	NPHP1

ENSDARG00			-						
000070116	nit1	2,423	0,040			yes			
		2572	18149	N/A	N/A	1:1	50,48	NIT1	
ENSDARG00			-						
000061473	tbkbp1	2,053	3,49E-	2,178	1,70E-	yes			
		4849	06	6024	06	1:1	45,37	TBKBP1	
ENSDARG00			-						
000056477	ccdc125	N/A	N/A	2,822	3,06E-				
				4975	16	no			
ENSDARG00			-						
000077069	srgn	N/A	N/A	2,134	2,28E-				
				48996	15	no			
ENSDARG00			-						
000017565	itk	2,525	0,038			yes			
		2762	89059	N/A	N/A	1:1	58,23	ITK	
ENSDARG00			-						
000060035	rnf32	N/A	N/A	2,406	0,000	yes			
				6219	15073	1:1	45,3	RNF32	
ENSDARG00			-						
000117163	znf1114	N/A	N/A	2,036	1,73E-				
				5437	13	no			
ENSDARG00			-						
000100139	N/A	N/A	N/A	2,017	2,39E-				
				88178	13	no			
ENSDARG00			-						
000032816	tm7sf2	2,555	0,000	2,365	0,000	yes			
		7671	2276	5189	98571	1:1	64,11	TM7SF2	
ENSDARG00			-						
000092381	N/A	N/A	N/A	2,766	3,54E-				
				3605	11	no			
ENSDARG00			-						
000076055	rpgr1p1	2,607	0,016			yes			
		2193	1807	N/A	N/A	1:1	29,24	RPGRIP1	
ENSDARG00			-						
000094466	N/A	N/A	N/A	2,171	2,78E-				
				225	09	no			
ENSDARG00			-						
000089901	N/A	N/A	N/A	2,769	1,63E-				
				6542	08	no			
ENSDARG00			-						
000091514	N/A	N/A	N/A	2,408	2,30E-				
				02669	08	no			

ENSDARG00				-	2,641	2,85E-			
000020443	xkr6a	N/A	N/A	1596	08	no			
ENSDARG00				-	-				
000099911	lrrc8c	2,661	1,335	2,522	0,000	yes			
		3141	3E-05	4363	17281	1:1	77,46	LRRC8C	
								CCL8;	
							37,37;	CCL3L3;	
							38,71;	CCL11;	
							36,08;	CCL15-	
							30,09;	CCL14;	
							30,09;	CCL15;	
							36,96;	CCL3;	
							33,33;	CCL7;	
							35,87;	CCL4;	
							32,32;	CCL2;	
							31,63;	CCL13;	
							22,63;	CCL23;	
							34,83;	CCL18;	
							32,26;	CCL14;	
						yes	25,0;	CCL1;	
ENSDARG00				2,729	1,12E-	many:	23,3;	CCL4L2;	
000070378	ccl35.2	N/A	N/A	885	07	many	19,33	CCL24	
ENSDARG00				-	-				
000105834	znf971	N/A	N/A	2,402	1,83E-	no			
				453	07				
ENSDARG00						yes			
000091756	insm1a	N/A	N/A	2,144	3,76E-	many:			
				33437	07	1	42,94	INSM1	
ENSDARG00				-	-				
000103471	N/A	N/A	N/A	2,170	5,54E-	no			
				1452	07				
ENSDARG00						yes			
000010555	pdha1b	N/A	N/A	3,093	7,42E-	many:	79,23;	PDHA1;	
				4365	07	many	74,23	PDHA2	
ENSDARG00						yes			
000045453	f13a1a.1	N/A	N/A	2,510	9,08E-	many:			
				03806	07	1	40,16	F13A1	
ENSDARG00				-	-				
000089742	fam161a	2,709	3,051	2,350	0,000	yes			
		1025	4E-05	0087	64821	1:1	31,56	FAM161A	

ENSDARG00 000056322	ldb3a	N/A	N/A	3,084 45055	2,00E- 06	no		
				-		yes		
ENSDARG00 000035677	bmp8a	N/A	N/A	2,946 0737	2,79E- 06	1:man y	55,22; 54,98	BMP8B; BMP8A
ENSDARG00 000061468	ncaph	N/A	N/A	2,233 8613	0,007 28022	yes 1:1	44,53	NCAPH
				-				
ENSDARG00 000037142	C14H4orf47	2,775 8877	0,000 10227	N/A	N/A	yes 1:1	55,02	C4orf47
				-				
ENSDARG00 000004952	rsad2	2,805 1003	2,02E- 07	N/A	N/A	yes 1:1	68,98	RSAD2
ENSDARG00 000103704	crhr2	N/A	N/A	2,130 55393	5,76E- 06	no		
ENSDARG00 000104399	tppp	N/A	N/A	2,919 9804	7,757 8E-06	no		
				-				
ENSDARG00 000038834	etfdh	N/A	N/A	2,333 5634	7,76E- 06	no		
ENSDARG00 000099824	nots	N/A	N/A	2,949 00894	8,01E- 06	no		
				-				
ENSDARG00 000113320	N/A	N/A	N/A	2,391 7663	9,17E- 06	no		
ENSDARG00 000113660	N/A	N/A	N/A	2,585 31739	1,307 1E-05	no		
ENSDARG00 000040538	spsb4b	N/A	N/A	2,143 33021	1,415 4E-05	no		
				-				
ENSDARG00 000036471	dand5	2,917 8477	0,021 19	3,989 5515	0,004 37483	yes 1:1	26,45	DAND5
				-		yes		
ENSDARG00 000020876	pdk2a	N/A	N/A	2,590 0276	1,638 E-05	many: 1	73,46	PDK2
ENSDARG00 000101271	N/A	N/A	N/A	3,426 47504	1,776 8E-05	no		

ENSDARG00				-	2,881	1,798			
000069563	N/A	N/A	N/A	2193	7E-05	no			
						yes			
ENSDARG00				2,090	2,852	many:			
000110729	PCP4	N/A	N/A	6653	6E-05	1	72,58	PCP4	
ENSDARG00				-	2,130	0,001	yes		
000100981	ccdc39	N/A	N/A	8174	75549	1:1	43,04	CCDC39	
ENSDARG00				2,698	4,075				
000096107	N/A	N/A	N/A	11924	1E-05	no			
ENSDARG00				-	2,936	7,25E-	yes		
000077643	lypd6b	652	11	4,297	3,13E-	1:1	41,06	LYPD6B	
ENSDARG00				2,352	6,024	many:	23,16;	TOR1AIP1;	
000094336	N/A	N/A	N/A	38134	3E-05	many	25,96	TOR1AIP2	
ENSDARG00				2,577	6,298				
000089021	N/A	N/A	N/A	80311	3E-05	no			
ENSDARG00				2,304	8,835				
000093006	rarres3	N/A	N/A	67099	5E-05	no			
ENSDARG00				-	2,017	0,000	many:		
000088546	myct1b	N/A	N/A	8121	10162	1	22,55	MYCT1	
ENSDARG00				2,052	0,000				
000093354	N/A	N/A	N/A	8428	1256	no			
ENSDARG00				-	2,306	0,001	yes		
000057100	zwilch	4623	07828	N/A	N/A	1:1	42,64	ZWILCH	
ENSDARG00				2,035	8,51E-	2,008	1,278	yes	
000035957	gmnn	90057	06	75343	7E-05	1:1	41,63	GMNN	
ENSDARG00				2,159	0,000				
000068993	N/A	N/A	N/A	2202	16788	no			
ENSDARG00				-	2,082	0,000			
000116618	N/A	N/A	N/A	4477	18592	no			
ENSDARG00				-	2,616	0,000	many:		
000110528	sypa	N/A	N/A	3503	21874	1	66,45	SYP	

ENSDARG00				2,085	0,000				
000055398	foxc1b	N/A	N/A	39551	23893	no			
				-					
ENSDARG00				2,262	0,000				
000030087	nfkbb1	N/A	N/A	2339	2503	no			
				-		yes			
ENSDARG00				2,829	0,000	many:	51,75;	PPDPF;	
000007682	ppdpfa	N/A	N/A	2288	2768	many	29,76	PPDPFL	
				-					
ENSDARG00		3,030	2,74E-	2,920	1,74E-	yes			
000045525	tmcc3	6057	12	4101	09	1:1	56,39	TMCC3	
				-					
ENSDARG00				5,005	0,000				
000106745	N/A	N/A	N/A	6032	30819	no			
ENSDARG00				3,120	0,000				
000101388	N/A	N/A	N/A	472	32215	no			
						yes			
ENSDARG00				3,156	0,000	many:			
000105409	hist1h4l	N/A	N/A	40132	32292	1	100	H4C3	
ENSDARG00				2,630	0,000				
000103689	znf1148	N/A	N/A	07288	42554	no			
				-					
ENSDARG00				2,011	0,000				
000097453	N/A	N/A	N/A	6075	52486	no			
ENSDARG00				2,913	0,000				
000101393	N/A	N/A	N/A	21476	58822	no			
						yes			
ENSDARG00				4,400	0,000	many:			
000054170	ltb4r2b	N/A	N/A	53174	63466	1	29,61	LTB4R2	
ENSDARG00				4,174	0,000				
000092949	N/A	N/A	N/A	14424	64877	no			
ENSDARG00				2,242	0,000				
000087457	ecscr	N/A	N/A	38919	67219	no			
ENSDARG00				3,785	0,000				
000092137	N/A	N/A	N/A	3557	74606	no			
				-					
ENSDARG00				2,553	0,000				
000102791	N/A	N/A	N/A	5716	82615	no			

ENSDARG00				-		yes		
000076900	prozb	N/A	N/A	2,485	0,000	many:		
				1646	99619	1	32	PROZ
ENSDARG00				2,473	0,000			
000077488	N/A	N/A	N/A	90845	99975	no		
ENSDARG00				-		yes		
000043093	mpeg1.2	N/A	N/A	3,148	0,001	many:		
				6273	12343	1	45,95	MPEG1
ENSDARG00				-		yes		
000069368	nrn1la	N/A	N/A	3,605	0,001	many:		
				066	16531	1	34,55	NRN1L
ENSDARG00				-				
000111474	cfap100	N/A	N/A	2,051	0,001			
				1727	23416	no		
ENSDARG00				2,831	0,001			
000022614	ddx43	N/A	N/A	53044	35093	no		
ENSDARG00				-				
000101960	N/A	N/A	N/A	2,427	0,001			
				7776	44918	no		
ENSDARG00						yes		
000071355	N/A	N/A	N/A	3,891	4,33E-	many:	33,85;	IFI44L;
				96509	12	many	33,11	IFI44
ENSDARG00				4,302	0,001			
000075996	znfl1b	N/A	N/A	73043	71152	no		
ENSDARG00				-				
000094557	nupr1b	3,801	4,50E-	3,571	2,09E-	yes		
		5061	18	6235	15	1:1	40,25	NUPR1
ENSDARG00				2,706	0,001			
000116197	N/A	N/A	N/A	01139	93991	no		
ENSDARG00				-				
000109869	N/A	N/A	N/A	2,442	0,002			
				5887	06848	no		
ENSDARG00				2,127	0,002			
000092471	N/A	N/A	N/A	03628	16826	no		
ENSDARG00				4,158	0,002			
000115029	N/A	N/A	N/A	60201	42246	no		
ENSDARG00							48,8;	
						yes	48,51;	CYP3A5;
000070021	cyp3c4	N/A	N/A	3,114	0,002	many:	48,51;	CYP3A4;
				40757	5187	many	48,91	CYP3A7;

							CYP3A7- CYP3A51P	
ENSDARG00				3,985	0,002			
000068749	N/A	N/A	N/A	2083	7305	no		
ENSDARG00				4,105	0,003			
000093402	N/A	N/A	N/A	44498	49864	no		
ENSDARG00				2,293	0,003			
000069453	N/A	N/A	N/A	6913	7522	no		
ENSDARG00				2,805	0,004			
000090670	N/A	N/A	N/A	87067	21606	no		
							25,83;	MS4A15;
							17,51;	MS4A1;
							12;	MS4A18;
							18,85;	MS4A2;
							18,67;	MS4A6A;
							17,92;	MS4A7;
							20,5;	MS4A5;
							5,6;	MS4A14;
						yes	11,61;	MS4A10;
ENSDARG00	ms4a17a			2,864	0,004	many:	17,76;	MS4A13;
000043802	.8	N/A	N/A	18724	33406	many	16,33	MS4A6E
ENSDARG00				2,363	0,004			
000098991	znf1095	N/A	N/A	4361	67431	no		
ENSDARG00				2,839	0,004			
000099117	N/A	N/A	N/A	43091	82822	no		
ENSDARG00				2,083	0,005			
000100360	N/A	N/A	N/A	21306	02072	no		
ENSDARG00				2,151	0,005			
000100892	cfap53	N/A	N/A	69568	30151	no		
							38,07;	UGT2B4;
							37,92;	UGT2B15;
							38,11;	UGT2B17;
							37,12;	UGT2B10;
						yes	37,24;	UGT2B7;
ENSDARG00				2,177	0,005	many:	37,05;	UGT2A2;
000054835	ugt5f1	N/A	N/A	7692	42997	many	37,31	UGT2B11
ENSDARG00				4,198	0,005			
000098879	N/A	N/A	N/A	74862	63123	no		

ENSDARG00				-	2,175	0,005			
000004658	N/A	N/A	N/A	0632	89621	no			
ENSDARG00				-					
000007891	meox1	3,196	0,019	3902	43892	N/A	N/A	1:1	54,33 MEOX1
ENSDARG00	serpina1								
000005924	0a	N/A	N/A	3,781	0,006	many:			SERPINA1
ENSDARG00				29177	33214	1		25,45	0
000056723	fhad1	N/A	N/A	3,291	0,006				
ENSDARG00				30164	39674	no			
ENSDARG00				-					
000115778	chrnb5a	N/A	N/A	3,911	0,006				
ENSDARG00				2653	70243	no			
ENSDARG00				-					
000077090	N/A	N/A	N/A	4,130	0,007	many:			
ENSDARG00				3815	01781	1		8,76	PLXNB2
ENSDARG00				-					
000052895	htra3a	N/A	N/A	2,063	0,007	many:			
ENSDARG00				3327	13832	1		67,99	HTRA3
ENSDARG00				-					
000063519	PLEKHB1	3,468	0,011	3197	79219	N/A	N/A	1:1	36,63 PLEKHB1
ENSDARG00									
000094025	N/A	N/A	N/A	2,282	0,007				
ENSDARG00	FAM107								
000086300	A	N/A	N/A	2,218	0,007	many:			
ENSDARG00				60845	57412	1		58,33	FAM107A
000103883	N/A	N/A	N/A	3,745	0,007				
ENSDARG00				07745	62609	no			
ENSDARG00				-					
000030954	ftr56	N/A	N/A	2,275	0,008				
ENSDARG00				5039	08492	no			
000038112	N/A	N/A	N/A	2,996	0,008				
ENSDARG00				26931	21888	no			
ENSDARG00				-					
000109109	N/A	N/A	N/A	3,669	0,008				
ENSDARG00				2284	42434	no			
000104297	N/A	N/A	N/A	2,427	0,010				
ENSDARG00				3307	31866	no			

ENSDARG00				2,688	0,010				
000079122	tmx2a	N/A	N/A	8832	35693	no			
				-					
ENSDARG00				3,111	0,011				
000105494	N/A	N/A	N/A	373	1701	no			
ENSDARG00				2,055	0,011				
000113690	N/A	N/A	N/A	85825	38325	no			
				-					
ENSDARG00	FQ37790	3,354	2,43E-	2,052	2,14E-	yes			
000110024	3.3	3633	18	5071	08	1:1	12,71	GCC2	
ENSDARG00				2,022	4,10E-	yes			
000091058	sting1	N/A	N/A	02047	06	1:1	33,25	STING1	
				-					
ENSDARG00				3,253	0,012				
000115410	pimr58	N/A	N/A	8329	58296	no			
ENSDARG00				2,504	0,013				
000079126	znfl1i	N/A	N/A	81485	02587	no			
						yes			
ENSDARG00				2,257	0,013	many:			
000102733	N/A	N/A	N/A	74236	36763	1	27,87	EMC4	
				-					
ENSDARG00				2,288	0,014				
000012057	mtnr1al	N/A	N/A	2355	11658	no			
				-					
ENSDARG00				3,022	0,014				
000028784	N/A	N/A	N/A	0503	11658	no			
				-					
ENSDARG00				2,252	0,012	yes			
000062688	gpnmb	N/A	N/A	7649	08803	1:1	33,21	GPNMB	
				-					
ENSDARG00				2,135	0,015				
000076789	cx32.2	N/A	N/A	9924	08019	no			
						yes			
ENSDARG00				2,475	0,015	many:			
000058479	N/A	N/A	N/A	08944	1347	many	41,55	H1-6	
ENSDARG00				3,156	0,015				
000075915	N/A	N/A	N/A	66142	46171	no			
				-					
ENSDARG00				3,426	0,016				
000092938	znf1047	N/A	N/A	7936	27078	no			

ENSDARG00				2,030	0,016				
000097688	N/A	N/A	N/A	45033	38433	no			
				-		yes			
ENSDARG00				2,995	0,017	many:			
000023587	kcnk5a	N/A	N/A	0921	36529	1	50,5	KCNK5	
ENSDARG00				2,682	0,017				
000103031	znf1029	N/A	N/A	59916	45109	no			
				-					
ENSDARG00				2,153	0,017				
000105038	N/A	N/A	N/A	3747	47339	no			
ENSDARG00				3,213	0,017				
000114908	znf1089	N/A	N/A	96461	62999	no			
				-					
ENSDARG00				4,062	0,018				
000101930	N/A	N/A	N/A	3785	21794	no			
						yes			
ENSDARG00				3,031	0,019	many:			
000025275	gbgt1l1	N/A	N/A	50636	10046	1	39,77	GBGT1	
				-					
ENSDARG00				2,234	0,019				
000108340	N/A	N/A	N/A	2836	52769	no			
ENSDARG00				3,652	0,019				
000089202	nkl.3	N/A	N/A	94899	54378	no			
						yes			
ENSDARG00	slc22a7b.			3,036	0,020	many:			
000091252	2	N/A	N/A	54263	67614	1	35,04	SLC22A7	
				-					
ENSDARG00		3,608	0,035			yes		NAALADL	
000020952	N/A	7013	76773	N/A	N/A	1:1	55,41	1	
ENSDARG00				2,591	0,022				
000098115	N/A	N/A	N/A	58252	03662	no			
ENSDARG00				4,022	0,022				
000116177	znf1127	N/A	N/A	85703	79142	no			
ENSDARG00				3,700	0,023				
000090947	N/A	N/A	N/A	33557	58685	no			
				-					
ENSDARG00				2,309	0,023				
000088452	N/A	N/A	N/A	8534	94526	no			

								26,67;	MS4A15;
								19,87;	MS4A1;
								13,75;	MS4A18;
								20,49;	MS4A2;
								7,36;	MS4A14;
								19,58;	MS4A7;
								18,67;	MS4A6A;
								21,0;	MS4A5;
						yes		15,73;	MS4A10;
ENSDARG00	ms4a17a					many:		21,71;	MS4A13;
000116378	.17	N/A	N/A	2,531	0,024	many:		14,97	MS4A6E
				4845	80487	many			
ENSDARG00				3,655	0,025				
000112940	N/A	N/A	N/A	65576	19017	no			
ENSDARG00	TMEM87	3,697	2,57E-	3,563	4,30E-	yes			
000112581	B	95336	13	41894	12	1:1	27,57		TMEM87B
ENSDARG00				3,858	0,025				
000104009	N/A	N/A	N/A	718	41579	no			
ENSDARG00				2,571	0,025				
000102414	myhz1.1	N/A	N/A	2148	95187	no			
ENSDARG00				2,104	0,025	many:			
000071347	aftphb	N/A	N/A	61439	97074	1	23,21		AFTPH
ENSDARG00				3,508	0,026				
000074510	mhc2bl	N/A	N/A	543	96561	no			
ENSDARG00				2,186	0,027				
000113739	N/A	N/A	N/A	88978	62108	no			
ENSDARG00		2,200	0,017			yes			
000114026	N/A	91581	16623	N/A	N/A	1:1	25,82		MAP4K1
ENSDARG00				2,366	0,028	many:			
000041173	adra1bb	N/A	N/A	15551	29134	1	54,81		ADRA1B
ENSDARG00				2,031	0,028				
000009123	sele	N/A	N/A	34761	58469	no			
ENSDARG00				3,345	0,028				
000104074	znf1052	N/A	N/A	8751	61432	no			
ENSDARG00				3,780	0,028				
000078271	N/A	N/A	N/A	59858	96538	no			

ENSDARG00				3,367	0,030	yes			
000109342	N/A	N/A	N/A	90512	29676	1:man y	19,28; 10,6	PEG10; RTL1	
ENSDARG00				3,437	0,031				
000002204	hsqb11	N/A	N/A	15176	41456	no			
ENSDARG00				3,622	0,031				
000097468	N/A	N/A	N/A	89806	43017	no			
ENSDARG00				2,812	0,031				
000098791	cdhr5b	N/A	N/A	5016	54594	no			
				-					
ENSDARG00				2,782	0,031				
000116992	znf1051	N/A	N/A	7139	56125	no			
ENSDARG00		2,439	1,06E-	2,584	3,75E-	yes			
000041414	bmf2	04596	06	00663	06	1:1	25,00	BMF	
ENSDARG00				4,415	0,034				
000115161	N/A	N/A	N/A	98198	20053	no			
ENSDARG00				3,095	0,034				
000114158	N/A	N/A	N/A	02903	82002	no			
				-					
ENSDARG00				5,149	0,036				
000090310	N/A	N/A	N/A	5337	33609	no			
						yes			
ENSDARG00				4,800	0,036	many:	34,91;	LYG2;	
000099562	lygl2	N/A	N/A	94696	51449	many	28,81	LYG1	
				-					
ENSDARG00				2,140	0,037				
000073799	N/A	N/A	N/A	0916	72956	no			
ENSDARG00				2,176	0,037				
000068637	N/A	N/A	N/A	47865	77199	no			
				-					
ENSDARG00		2,410	6,86E-			yes			
000059349	homer2	1393	13	N/A	N/A	1:1	22,74	HOMER2	
ENSDARG00				2,773	0,040				
000099112	N/A	N/A	N/A	20562	01263	no			
						yes			
ENSDARG00				2,346	0,040	many:			
000010276	ptgs2b	N/A	N/A	5094	09435	1	73,68	PTGS2	

ENSDARG00				-		yes		
000026599	en2a	N/A	N/A	2,135	0,040	many:		
				9168	91413	1	50,15	EN2
ENSDARG00				3,394	0,041			
000100793	N/A	N/A	N/A	14777	12785	no		
ENSDARG00				-				
000069540	N/A	N/A	N/A	2,751	0,041			
				5443	6389	no		
ENSDARG00				-				
000087070	znf977	N/A	N/A	2,965	0,041			
				102	74024	no		
ENSDARG00		2,861	0,000			yes		
000040162	fgfbp3	43842	46407	N/A	N/A	1:1	22,48	FGFBP3
ENSDARG00				-				
000095401	N/A	N/A	N/A	3,913	0,045			
				082	05476	no		
ENSDARG00				-				
000099416	ly6m3	N/A	N/A	2,927	0,045			
				8713	11537	no		
ENSDARG00				-				
000016318	med7	5,657	1,84E-	5,20E	2,57E-	yes		
		7282	38	+00	34	1:1	78,97	MED7
							27,92;	MS4A15;
							15,5;	MS4A18;
							19,19;	MS4A1;
							21,31;	MS4A2;
							21,33;	MS4A6A;
							19,58;	MS4A7;
							6,63;	MS4A14;
							22,5;	MS4A5;
							14,61;	MS4A10;
ENSDARG00				2,017	0,048	many:	22,37;	MS4A13;
000093546	N/A	N/A	N/A	318	32662	many	18,37	MS4A6E
ENSDARG00				3,256	0,019			
000094017	znf1137	N/A	N/A	76942	02525	no		
ENSDARG00				-				
000029105	ftr51	N/A	N/A	2,189	2,89E-			
				4621	07	no		

