

S. Cichon<sup>1,2</sup> · M. Rietschel<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Department of Genomics, Life & Brain Center, Universität Bonn, Bonn

<sup>2</sup> Institut für Humangenetik der Universität Bonn, Bonn

<sup>3</sup> Abteilung Genetische Epidemiologie in der Psychiatrie, Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, Mannheim

# Die Genetik der bipolaren Störung

Gemütsschwankungen sind ein integraler Bestandteil der menschlichen Natur und werden als normal angesehen, sofern sie in ihrer Intensität und/oder Dauer begrenzt sind. Starke Abweichungen von diesen normalen Schwankungen werden als *affektive Störungen* bezeichnet. Affektive Störungen sind keine neuen Zivilisationskrankheiten, sondern sind seit Jahrtausenden in allen Kulturkreisen und ethnischen Gruppen bekannt. Laut WHO zählen sie zu den häufigsten und schwerwiegendsten Ursachen menschlicher Morbidität [17].

Basierend auf dem Auftreten spezifischer Muster von Krankheitssymptomen über bestimmte Zeiträume hinweg, definieren moderne Klassifikationssysteme unterschiedliche Typen von affektiven Störungen. Die beiden häufigsten und wichtigsten affektiven Störungen sind die *major Depression*, auch unipolare Depression genannt, und die *bipolare Störung*, auch als manisch-depressive Störung bekannt. Die Lebenszeitprävalenz für die unipolare Depression liegt bei ungefähr 5–15%, wobei Frauen etwa doppelt so häufig wie Männer betroffen sind. Die Stimmung während der depressiven Phasen ist traurig und mutlos, andere Charakteristika sind Antriebsverlust, Verlangsamung des Denkens, Schuldgefühle, Verlust der Lebensfreude, Lebensüberdruß bis hin zu Selbstmordgedanken/versuchen, Appetit- und Schlaflosigkeit sowie Störung des Sexualtriebs. Eine depressive Episode kann einmalig auftreten, meist rezidivieren die Phasen jedoch.

Die bipolare Störung hat eine Lebenszeitprävalenz von 0,5–1,5% und betrifft

beide Geschlechter gleichermaßen. Neben Episoden depressiver Stimmung zeigen die Betroffenen Episoden extrem gehobener Stimmung (Manie), dazwischen liegen in der Regel jeweils krankheitsfreie, so genannte euthyme Perioden. Eine manische Episode ist durch starke Selbstüberschätzung, verstärkten Antrieb und vermehrten Gedanken- und Sprachfluss gekennzeichnet. Häufig prägt auch eine auffallend gereizte Stimmung die manischen Phasen. Der Wechsel zwischen depressiven und manischen Episoden kann sehr schnell sein und sich in nur wenigen Stunden oder Tagen vollziehen, kann aber auch in wesentlich längeren Zeiträumen (Monate oder Jahre) ablaufen.

Das DSM IV-Klassifikationssystem [2] unterscheidet zwischen *Bipolar-I-* und *Bipolar-II-Störung*, wobei die Trennung über die Schwere der manischen Symptome erfolgt. Die Bipolar-I-Störung zeigt klare manische Symptome, welche auch Wahnvorstellungen einschließen können. Im Unterschied dazu ist die Bipolar-II-Störung durch weniger ausgeprägte, so genannte hypomane Symptome gekennzeichnet.

## Formalgenetische Untersuchungen

Formalgenetische Untersuchungen weisen einheitlich auf den substanziellen Beitrag genetischer Faktoren am Entstehungsprozess der bipolaren Störung hin [15, 23]. Diese Studien zeigen zudem eine Abstufung des Erkrankungsrisikos in Abhängigkeit von der genetischen Verwandtschaft zu einer betroffenen Person.

Monozygote Co-Zwillinge eines Betroffenen zeigen das höchste Erkrankungsrisiko (■ **Tab. 1**), gefolgt von erstgradig Verwandten. Mit abnehmender Verwandtschaftsnähe sinkt das Risiko, wobei es bereits bei drittgradig Verwandten schon nicht mehr signifikant gegenüber der Allgemeinbevölkerung erhöht ist.

## Familienuntersuchungen

Alle bislang durchgeführten Familienstudien zeigen, dass erstgradig Verwandte von Patienten mit einer Bipolar-I-Störung ein im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung erhöhtes Erkrankungsrisiko für die bipolare Störung haben. Das relative Risiko für erstgradig Verwandte beträgt etwa 5–10. Diese Studien zeigen zudem, dass erstgradig Verwandte ein gegenüber der Allgemeinbevölkerung doppelt so hohes Risiko haben, eine unipolare Depression zu entwickeln. Da unipolare Depressionen in der Allgemeinbevölkerung sehr häufig sind, ist es jedoch im Einzelfall nicht möglich, einen zweifelsfreien Zusammenhang mit der familiären genetischen Belastung mit bipolarer Störung herzustellen. Blacker u. Tsuang [6] schätzten, dass bei 70% der unipolar Depressiven, die sich unter den Verwandten von Patienten mit bipolarer Störung finden, ein gemeinsamer genetischer Hintergrund mit dem bipolaren Probanden angenommen werden kann. Auch andere Störungen wie die Bipolar-II-Störung, die schizoaffektive und schizophrene Störung werden gehäuft unter Verwandten von Patienten mit Bipolar-I-Störung beobachtet

**Tab. 1** Genetische Epidemiologie affektiver Störungen

	Bipolare Störung	Unipolare Depression
Lebenszeitprävalenz (%)	0,5–1,5	5–15
Wiederholungsrisiko in Geschwistern eines Probanden ( $\lambda_S$ )	5–10	2,5–3,5
Konkordanzrate in dizygoten Zwillingen (%)	10	20
Konkordanzrate in monozygoten Zwillingen (%)	50	80
Heritabilitätsschätzung (%)	80–90	33–42

und lassen daher Überlappungen in der Krankheitsätiologie vermuten.

Seit einiger Zeit werden Versuche unternommen, klinische Charakteristika zu erkennen, die das Erkrankungsrisiko in Familien beeinflussen. Von der Identifizierung solcher Charakteristika erhofft man sich auch für die molekulargenetische Forschung Impulse, da sie möglicherweise das Erkennen von Subgruppen von Patienten erleichtern, bei denen eine höhere und/oder homogenere genetische Belastung vorliegt. Ein solches Charakteristikum könnte ein früheres Erkrankungsalter sein, welches in mehreren Studien mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko der Verwandten einherging [23]. Auch formalgenetische Segregationsanalysen zeigen, dass das Erkrankungsalter eine wichtige Variable für genetische Studien bei der bipolaren Störung ist. So gibt es Hinweise für das Vorliegen eines Hauptgeneffekts in Familien mit frühem Erkrankungsalter. Andere klinische Charakteristika mit Einfluss auf das Erkrankungsrisiko in Familien könnten das Ansprechen auf Lithium, eine Familiengeschichte für psychotische bipolare Störung, manische oder hypomanische Episoden im Wochenbett, Komorbidität mit Panikstörungen und Polarität der ersten Krankheitsepisode (z. B. manisch oder depressiv) sein.

### Zwillingsuntersuchungen und Adoptionsstudien

Auch Zwillingsuntersuchungen weisen auf den starken Beitrag genetischer Faktoren am Entstehungsprozess affektiver Störungen hin.

Die Konkordanzrate für bipolare Störung beträgt bei monozygoten Zwillingen im Durchschnitt 50%, bei dizygoten Zwillingen dagegen nur etwa 10%. Bei unipolaren Depressionen liegt die Konkordanz-

rate für monozygote Zwillinge bei etwa 80% und für dizygoten Zwillinge bei 20%. Heritabilitätsschätzungen – d. h. der genetische Anteil, welcher für individuelle Phänotypunterschiede verantwortlich ist – liegen bei 80–90% für die bipolare Störung und bei 33–42% für die unipolare Depression ([7]; **Tab. 1**).

Unter den Adoptionsstudien für affektive Störungen hat bislang nur eine Studie explizit den Phänotyp bipolare Störung mit modernen Diagnosemethoden untersucht und statistisch aussagekräftige Schlussfolgerungen ziehen können [19]. Diese Studie umfasste 29 bipolare und 22 gesunde Adoptivkinder sowie deren biologische und nichtbiologische Eltern. Um den Einfluss, den eine chronische Erkrankung des Kindes auf die elterliche Psyche haben kann, zu untersuchen, wurden zudem biologische Eltern von 31 bipolar erkrankten Kindern und von 20 Kindern mit Polioerkrankung untersucht. Unabhängig davon, ob es sich um Adoptiveltern oder biologische Eltern handelte, wiesen 12% der Eltern, deren leibliches Kind keine bipolare Störung aufwies, eine affektive Störung auf. Im Gegensatz dazu wiesen 31% der Eltern eine affektive Störung auf, deren Kind an einer bipolaren Störung erkrankt war.

### Vererbungsmodus

Die Befunde formalgenetischer Studien bei affektiven Störungen und die daraus abgeleiteten epidemiologischen Kennziffern sind am besten vereinbar mit einem komplexen Vererbungsmodus, bei dem mehrere Gene sowie Umweltfaktoren zur Vulnerabilität für die Krankheit beitragen. Jedes Vulnerabilitätsgen gibt dem Träger eine gewisse Krankheitsdisposition, ohne jedoch für sich alleine ausreichend für die Krankheitsentstehung zu sein. Es ist nach wie vor unklar, ob die verschiedenen Fak-

toren – Vulnerabilitätsgene und Umweltfaktoren – unabhängig voneinander (additiv) oder interaktiv (multiplikativ) wirken. Wenn man den individuellen Anteil genetischer Faktoren betrachtet, so muss man davon ausgehen, dass eine unselektierte Stichprobe von Patienten mit bipolarer Störung immer eine Mischung aus Individuen mit sehr geringer bis hin zu sehr starker genetischer Belastung darstellt. Es ist durchaus möglich, dass Familien mit (seltenen) Mutationen hoher Penetranz existieren, in denen man eine ausgeprägte Häufung von Krankheitsfällen und Mendel-Vererbungsmuster erkennt – allerdings sind solche Familien bislang nicht bekannt.

Weitere komplex-genetische Mechanismen wie z. B. genomisches Imprinting, Antizipation und mitochondriale Vererbung werden ebenfalls als Einflussfaktoren diskutiert, die zu den beobachteten Unregelmäßigkeiten bei der Krankheitsvererbung innerhalb von Familien beitragen könnten.

### Molekulargenetische Befunde

Die für die Entwicklung der bipolaren Störung verantwortlichen biologischen Mechanismen sind nach wie vor unklar. Die biologisch-psychiatrische Forschung hat eine Vielzahl möglicher Krankheitsmechanismen identifiziert, darunter Störungen der synaptischen Neurotransmission, intrazelluläre Signaltransduktion und neuroendokrine Regulation. Es ist aber noch immer unklar, ob diese Mechanismen tatsächlich ursächlich an der Krankheitsentstehung beteiligt sind und, wenn ja, in welchem Ausmaß.

Der Vorteil des molekulargenetischen Ansatzes ist, dass die Identifikation von Vulnerabilitätsgenen das Erkennen kausaler Faktoren ermöglicht. Die anschließende Untersuchung der Aufgabe der identifizierten Gene erlaubt Einsichten in deren Funktion und graduell auch in den funktionellen Kontext, von dem aus sich der klinische Phänotyp entwickelt.

### Kopplungsuntersuchungen

Kopplungsuntersuchungen unter Verwendung genetischer Marker sind für die bipolare Störung seit Mitte der 1980er Jah-

re durchgeführt worden. Der Wert erster Studien lag weniger in ihren Kopplungsbefunden – da sie in nachfolgenden Studien nicht repliziert werden konnten – als in den Impulsen aus den methodischen und konzeptuellen Schwächen, die sich aus der Übertragung des klassischen Kopplungsansatzes für monogene Krankheiten auf genetisch komplexe Krankheiten ergaben. Dadurch wurde die Entwicklung verbesserter Kopplungsmethoden erst ermöglicht, insbesondere die annahmefreien Analysemethoden unter Verwendung so genannter „Kernfamilien“ (Familien mit mindestens einem betroffenen Geschwisterpaar und deren Eltern).

Mittlerweile sind weit mehr als 20 systematische, genomweite Kopplungsuntersuchungen (so genannte Genom-Scans) in unterschiedlichen Familienstichproben (große Stammbäume mit multiplen Betroffenen aus Isolatpopulationen bis hin zu großen Zahlen von Kernfamilien mit betroffenen Geschwisterpaaren) durchgeführt worden. Die Resultate sind dahingehend konsistent, dass es keinen Hinweis auf das Vorhandensein von Hauptgenefekten gibt, die in der Mehrzahl der Studien gefunden wurden und einen großen Teil der Erkrankungsfälle in der Bevölkerung erklären würden. Allerdings gibt es durchaus mehrere gekoppelte chromosomale Regionen, die von wenigstens 2 unabhängigen Studien unterstützt werden (■ **Abb. 1**): 4p16, 4q35, 6q21-q25, 8q24, 10q25-q26, 12q23-24, 13q32-q33, 18p11.2-cen, 18q21-q23, 21q22 und 22q12-q13.

In den letzten Jahren sind 3 große Meta-Analysen durchgeführt worden, die jeweils den größten Teil der bis dahin publizierten Genom-Scans bei bipolarer Störung einschlossen [4, 18, 22]. Aufgrund der begrenzten methodischen Uniformität der eingeschlossenen Studien (z. B. hinsichtlich diagnostischer Kriterien, genetischer Marker) war ein gewisser Informationsverlust unvermeidbar. Dennoch konnte eine Reihe zuvor gefundener Loci bestätigt werden, darunter 6q, 8q, 13q und 22q. Ihre eigentliche Stärke entfalten Meta-Analysen allerdings bei der Detektion von Loci mit relativ kleinem Effekt, die aber in einem substanziellen Teil der Erkrankungsfälle eine Rolle spielen. Solche Loci bleiben in Einzelstudien wegen der begrenzten statistischen Aussagekraft oft

medgen 2007 · 19:335–341 DOI 10.1007/s11825-007-0044-0  
© Springer Medizin Verlag 2007

### S. Cichon · M. Rietschel Die Genetik der bipolaren Störung

#### Zusammenfassung

Mit einer Lebenszeitprävalenz von 0,5–1,5% ist die bipolare (manisch-depressive) Störung eine in der Bevölkerung häufige psychiatrische Krankheit. Familien-, Zwillings- und Adoptionsuntersuchungen belegen, dass genetische Faktoren an der Krankheitsentstehung beteiligt sind. Genomweite Kopplungsuntersuchungen haben chromosomale Regionen nachgewiesen, in denen sich mit großer Wahrscheinlichkeit Krankheitsdispositionsgene befinden. Meta-Analysen deuten aber darauf hin, dass die Effekte der einzelnen Loci relativ begrenzt sind, was möglicherweise die Schwierigkeiten bei dem nachfolgenden

Schritt der Genidentifizierung erklärt. In jüngster Zeit versprechen genomweite Assoziationsuntersuchungen unter Verwendung hunderttausender „single nucleotide polymorphisms“ (SNPs) in großen, phänotypisch gut charakterisierten Kohorten von Patienten und Kontrollen entscheidende Durchbrüche bei der Suche nach den beteiligten Genen.

#### Schlüsselwörter

Affektive Störungen · Manische Depression · Komplexe Erkrankungen · Kopplungsuntersuchungen · Assoziationsuntersuchungen · Vulnerabilitätsgene

#### Genetics of bipolar disorder

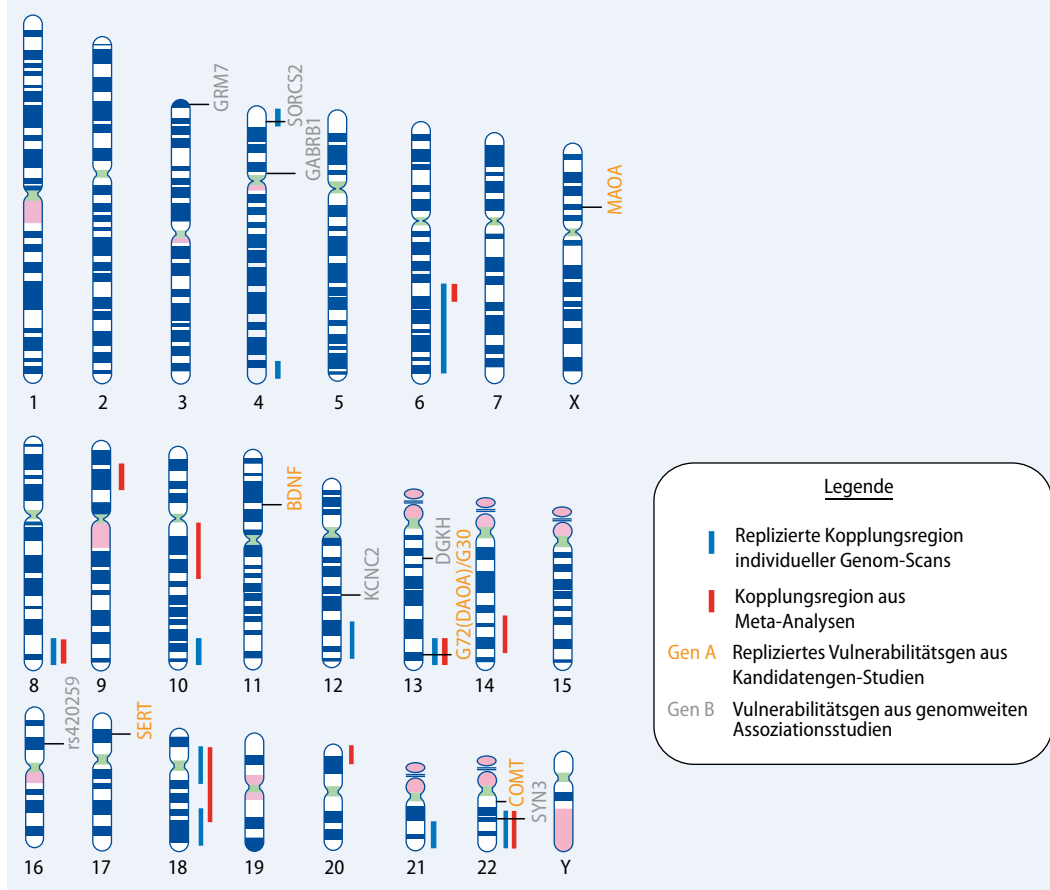
##### Abstract

With a life-time prevalence of about 0.5–1.5%, bipolar (manic depressive) disorder represents a common psychiatric disease. Family, twin, and adoption studies have consistently shown that genetic factors contribute to disease development. Genome-wide linkage studies have detected chromosomal regions that are very likely to harbor predisposing genes. Meta-analyses suggest, however, that the genetic contribution of the individual loci must be relatively small which could be one reason for the difficulties in

identifying the genes responsible. Very recently, genome-wide association analyses, investigating hundreds of thousands of single nucleotide polymorphisms (SNPs) in phenotypically well-characterized patient and control cohorts, promise a major breakthrough in search of disease-associated genes.

##### Keywords

Affective disorders · Manic depression · Complex diseases · Linkage studies · Association studies · Susceptibility genes



**Abb. 1** ◀ Darstellung chromosomaler Regionen, die mit bipolarer Störung gekoppelt gefunden wurden. Außerdem ist die Lokalisation von Genen bzw. SNPs gegeben, die in Kandidatengen- und genomweiten Assoziationsuntersuchungen Hinweise auf eine Beteiligung an der Entstehung bipolarer Störungen gegeben haben

unentdeckt, werden aber bei der Kombination vieler Einzelstudien erkannt. Hinweise für solche Loci fanden sich auf 9p22-q21, 10q11-q22, 14q24-q32 und 20p13 (▣ **Abb. 1**). Insgesamt scheinen die genetischen Effekte jedes einzelnen Locus gering zu sein, die relativen Risiken liegen vermutlich deutlich unter 2,0.

Auffallend ist, dass einige der in den Meta-Analysen gefundenen chromosomalen Regionen für bipolare Störung auch als gekoppelte Regionen bei der Schizophrenie beschrieben wurden. Aufgrund der möglichen ätiologischen Überlappungen zwischen bipolarer Störung und Schizophrenie sind Gene, die für Schizophrenie identifiziert wurden, vielversprechende Kandidatengene für die bipolare Störung. Ein Beispiel hierfür ist der *G72(DAOA)/G30*-Locus in der chromosomalen Region 13q33, der zunächst als Locus für Schizophrenie beschrieben wurde, nachfolgend aber auch mit bipolarer Störung assoziiert gefunden wurde. Das tatsächlich funktionell verantwortliche Gen bzw. die funktionell relevante Variante an

diesem Locus ist aber bisher noch nicht eindeutig identifiziert [1].

### Kandidatengenstudien

In den letzten Jahren sind eine große Zahl von Kandidatengenstudien bei bipolarer Störung publiziert worden, die ihren Schwerpunkt auf Neurotransmittersysteme legten, insbesondere die Dopamin-, Serotonin- und Noradrenalinsysteme, welche die Zielorte von in der Therapie eingesetzten Medikamenten sind. Die Interpretation der Befunde ist in der Regel schwierig – für die meisten untersuchten Gene gibt es eine oder wenige positive Studien und eine größere Zahl negativer Replikationsbefunde – und lässt bislang keine definitiven Aussagen über die Beteiligung einzelner Gene zu. Für die Einheitlichkeit der Befunde sind wahrscheinlich zu einem gewissen Teil methodische Probleme mit verantwortlich: Gerade ältere Studien untersuchten oft zu kleine Stichproben mit zu geringer statistischer Aussagekraft, und häufig wurde eine zu geringe Zahl von Polymorphismen

betrachtet, um die in der Bevölkerung häufigen Genvarianten (Haplotypen) systematisch abgreifen zu können. Letzteres könnte vor allem bei Replikationsstudien in unterschiedlichen ethnischen Gruppen eine Rolle spielen, sofern es populationspezifische Risikovarianten an einem betrachteten Genort gibt.

Zumindest 3 Gene haben in Meta-Analysen signifikante Assoziationen mit bipolarer Störung gezeigt: Es handelt sich dabei um Polymorphismen bekannter funktioneller Relevanz der Gene für Monoaminoxidase Typ A (*MAOA*; [20]), Catechyl-O-Methyltransferase (*COMT*; [14]) und den Serotonintransporter (*SERT*; [3]; ▣ **Abb. 1**).

Weitere Gene, die im Moment als mögliche Vulnerabilitätsgene für die bipolare Störung diskutiert werden, sind das Gen für den „brain-derived neurotrophic factor“ (*BDNF*) und der bereits oben erwähnte *G72(DAOA)/G30*-Locus. Das *BDNF*-Gen kodiert für ein Neurotrophin, welches an Wachstum, Entwicklung und Überleben neuronaler Zellen beteiligt ist [7]. Das Genprodukt des *G72(DAOA)*-

Gens aktiviert das Enzym D-Aminosäure-Oxidase (DAO), welches D-Serin oxidiert, einen allosterischen Aktivator von N-Methyl-D-Aspartat- (NMDA-)Rezeptoren in Synapsen. Eine Übersicht der Assoziationsbefunde ist in [1] gegeben.

Insbesondere für die Gene *COMT*, *BDNF* und *G72(DAOA)* sind sowohl für die bipolare Störung als auch für die Schizophrenie positive Assoziationsbefunde veröffentlicht, was auf z. T. überlappende Pathomechanismen beider Krankheitsentitäten hindeuten könnte.

## Genomweite Assoziationsuntersuchungen

Aufgrund von enormen technologischen Weiterentwicklungen sind in der jüngsten Zeit auch systematische, genomweite Assoziationsuntersuchungen möglich geworden. Im Rahmen solcher Untersuchungen werden aktuell Chips verwendet, die bis zu 1 Mio. SNPs pro Individuum gleichzeitig genotypisieren können. Wie allgemein für die Analyse genetisch komplexer Krankheiten verspricht man sich auch für die Genidentifizierung bei der bipolaren Störung viel von diesen Untersuchungen. Sie erlauben es, unabhängig von pathophysiologischen Spekulationen jedes Gen und die meisten intergenischen Regionen des Genoms in Stichproben von unverwandten Patienten und Kontrollpersonen nach Krankheitsgenorten absuchen zu können. Sie ähneln damit in ihrer Systematik den genomweiten Kopplungsuntersuchungen (Genom-Scans), sind aber nicht auf aufwändig zu rekrutierende Familien angewiesen und haben zudem eine wesentlich bessere Auflösung, da sie Kopplungsungleichgewichte (im Gegensatz zu Kopplung) zu den krankheitsrelevanten genetischen Varianten detektieren. Kopplungsungleichgewichte erstrecken sich durchschnittlich über 10–100 kbp, während die bei komplexen Krankheiten beobachteten Kopplungsregionen oft die 100- bis 1000fache Ausdehnung haben.

Auf Basis einer Kollaboration zwischen einer Gruppe am „National Institute of Mental Health“ (NIMH, Bethesda/MD, USA) und Forschern aus Bonn und Mannheim wurde kürzlich die erste genomweite Assoziationsuntersuchung bei

bipolarer Störung publiziert [5]. In dieser Studie wurden 550.000 SNPs (Illumina HumanHap550 Chip) in „DNA pools“ untersucht: Die Gruppe am NIMH genotypisierte Pools von 461 Individuen mit bipolarer Störung und 563 Kontrollen und verglich die Befunde mit Ergebnissen aus einer deutschen Stichprobe (771 Patienten, 876 Kontrollen). Dabei wurden 88 SNPs aus 80 verschiedenen Genen detektiert, welche die Kriterien für Replikation in beiden Stichproben erfüllten. Die stärksten Befunde wurden anschließend durch individuelle Genotypisierung bestätigt. Das höchste beobachtete Odds Ratio (O.R.) war 1,67 (95%-Konfidenzintervall 1,32–2,13) für einen SNP im Gen *SORCS2*, welches in einer Kopplungsregion für bipolare Störung (4p) lokalisiert ist (■ **Abb. 1**) und einen Rezeptor kodiert, der in der Gehirnentwicklung eine Rolle spielt ([5]; ■ **Abb. 1**). Ein weiteres starkes Assoziationssignal wurde für das Gen *DGKH* (O.R. 1,59) gefunden (■ **Abb. 1**), welches ein Schlüsselprotein im Lithiumsensitiven „Phosphatidyl-Inositol-pathway“ darstellt.

Lithium ist die Medikation erster Wahl bei der Langzeitbehandlung von Patienten mit bipolarer Störung. Die Arbeitsgruppen hatten für die untersuchten Patienten keine Daten über das Ansprechen auf Lithium verfügbar, die assoziierten *DGKH*-Gen-Varianten werden aber in der Zukunft in Stichproben untersucht, für die entsprechende phänotypische Daten erhoben sind.

Kürzlich wurde durch das britische „Wellcome Trust Case Control Consortium“ (WTCCC) [24] eine genomweite Assoziationsuntersuchung für 7 häufige, genetisch komplexe Krankheiten veröffentlicht, die insgesamt 14.000 Patienten und 3000 Kontrollen umfasste. Für die bipolare Störung wurden insgesamt 2000 Patienten für 500.000 SNPs (Affymetrix 500 K Chip) individuell genotypisiert und mit den Genotypdaten von 3000 Kontrollpersonen verglichen. Der stärkste Assoziationsbefund wurde für einen SNP mit der Referenznummer rs420259 in der chromosomalen Region 16p12 gefunden, der sich nicht eindeutig einem Gen zuordnen lässt (■ **Abb. 1**). Weitere SNPs mit starken Assoziationsbefunden lagen im Gen *KCNC2*, welches für einen Kalium-

kanal kodiert, *GABRB1* (kodiert für den GABA-A-beta-1-Rezeptor), *GRM7* (kodiert den metabotropen Glutamaterezeptor 7) und *SYN3* (kodiert Synapsin III).

Es fällt auf, dass die Assoziationssignale für die bipolare Störung in der großen Patienten-Kontroll-Stichprobe des WTCCC nicht die Signifikanz erreichen wie bei anderen, im Rahmen der gleichen Studie publizierten häufigen Krankheiten (z. B. Morbus Crohn oder Diabetes mellitus Typ 1). Es lässt sich momentan nur spekulieren, inwieweit dies auf kleine Genbeiträge im Sinne von Polygenie oder aber auf ausgeprägte Heterogenität hindeutet. In jedem Falle werden große Stichproben nötig sind, um diese Effekte zuverlässig aufzuspüren.

Generell sollte angemerkt werden, dass den hier dargestellten Befunden aus genomweiten Assoziationsuntersuchungen eine besondere Bedeutung zukommt, da es die ersten mit dieser neuen Technologie ermittelten Befunde bei bipolarer Störung sind. Im nächsten Schritt gilt es nun zu überprüfen, inwiefern die identifizierten Gene/SNPs in unabhängigen, großen und klinisch hervorragend charakterisierten Stichproben repliziert werden können. Denn es ist nicht anzunehmen, dass die statistisch signifikantesten SNPs tatsächlich alle auf einer Assoziation mit bipolarer Störung beruhen. Zumindest ein Teil dieser signifikanten Befunde wird auf methodische Ursachen (Probleme bei der Genotypisierung) oder zufällige Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollen zurückzuführen sein.

Momentan arbeiten mehrere Gruppen weltweit an genomweiten Assoziationsuntersuchungen bei bipolarer Störung. Die Publikation der Ergebnisse wird in den nächsten Monaten erfolgen. Ein wichtiger Schritt zur Ausschöpfung der gesamten statistischen Aussagekraft dieser Stichproben werden gemeinsame Meta-Analysen sein – Bemühungen, deren Koordination bereits im Gange ist. Es ist zu erwarten, dass diese Meta-Analysen auch kleinere Geneffekte bei der bipolaren Störung zuverlässig nachweisen werden.

## Ausblick

Pathophysiologie und Ätiologie der bipolaren Störung sind weitgehend unver-



standen. Die klaren Hinweise auf die Beteiligung genetischer Faktoren an der Entstehung dieser wichtigen psychiatrischen Störung haben zu weltweiten Bemühungen geführt, die beteiligten Gene zu identifizieren.

In den letzten Jahren sind eine große Zahl von Kopplungsuntersuchungen in Familien mit dem Ziel der Lokalisation krankheitsassoziierter Gene durchgeführt worden. Die Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass die meisten Geneffekte relativ klein sind und/oder dass möglicherweise eine ausgeprägte Heterogenität vorliegt. Die Analyse großer Familiens Stichproben, die durch kollaborative Bemühungen möglich wurden, sowie die Durchführung von Meta-Analysen haben erfolgreich spezifische chromosomale Regionen identifiziert, in denen sich mit großer Wahrscheinlichkeit Gene für die bipolare Störung befinden.

Eine alternative Strategie stellt die Untersuchung isolierter Populationen dar, bei denen der Beitrag einzelner Gene aufgrund von Gründereffekten möglicherweise größer und damit einfacher zu identifizieren ist. Genomweite Kopplungsuntersuchungen wurden beispielsweise in den „Old-order-Amish“ [11], der finnischen Population [8], in Familien aus dem Central Valley Costa Ricas [10] sowie Familien aus der Region um Quebec in Kanada [20] durchgeführt. Einige dieser Studien haben neue chromosomale Regionen identifiziert, die in Studien von „Outbred-Populationen“ bisher nicht nachgewiesen werden konnten.

Einige Kandidatengenstudien haben vielversprechende Vulnerabilitätsgene für die bipolare Störung detektiert, die auch in unabhängigen Patientenstichproben repliziert wurden. Allerdings konnten in diesen Genen bisher keine Varianten mit direktem funktionellem Effekt identifiziert werden, die auch populationsübergreifend konsistent eine Assoziation zeigen. Fraglich ist, ob eine kausative Variante tatsächlich in allen Populationen nachweisbar sein muss, oder ob inkonsistente Befunde nicht durch populationspezifische Gen-Gen- oder Gen-Umwelt-Interaktionen erklärt werden können. Dieser Aspekt ist momentan sehr spekulativ, und es gibt noch keinerlei Nachweis, dass solche Effekte tatsächlich existieren. Eine

wahrscheinlichere Erklärung der inkonsistenten Assoziationsbefunde ist, dass die wirklichen kausativen Varianten bislang nicht identifiziert sind [13] und dass Populationsunterschiede in der Stärke des Kopplungsungleichgewichts zwischen den kausativen Varianten und den getesteten Markern bestehen.

Der Nachweis der funktionellen Relevanz von krankheitsassozierten Varianten wird schwierig sein, da sie z. T. die Genexpression und das Spleißen betreffen werden [16] oder im Einzelfall auch auf „copy number variation“ (CNV) zurückgehen könnten [9].

Bei einer Reihe von genetisch komplexen Krankheiten konnten durch die gezielte Betrachtung charakteristischer Subphänotypen ätiologisch homogenere Subtypen definiert werden. Diese symptom-basierte Subphänotypisierung wurde bei der Untersuchung der bipolaren Störung erst ansatzweise angewandt, sie wird zukünftig aber stärkere Berücksichtigung finden, da es immer mehr Hinweise auf eine genetische Überlappung mit anderen Störungen, insbesondere der Schizophrenie, gibt.

Ein weiteres viel versprechendes Konzept zur Reduzierung der ätiologischen Heterogenität der bipolaren Störung ist die Untersuchung von *Endophänotypen* (intermediären Phänotypen). Dabei handelt es sich um Phänotypen, die im günstigen Fall von den unmittelbaren Geneffekten direkter beeinflusst sind und einer weniger komplexen genetischen Determination unterliegen als der Krankheitsphänotyp/Subphänotyp. Endophänotypen sind nicht direkt aus der standardisierten klinischen Diagnosestellung ableitbar wie Subphänotypen, sondern müssen gesondert phänotypisiert werden. Bei der bipolaren Störung wurden als Endophänotypen u. a. vorgeschlagen:

- neuropsychologische Defizite,
- Instabilität der zirkadianen Rhythmik,
- neuropathologische Auffälligkeiten und
- Ansprechbarkeit auf Symptomprovokation [12].

Gegenwärtig ist eine eindrucksvolle technologische Entwicklung im Gange, die großen Einfluss auf Hochdurchsatzme-

thoden der Genotypisierung und Sequenzierung hat. Mittlerweile ist es möglich, innerhalb weniger Tage und Wochen bis zu 1 Mio. SNPs genomweit in größeren Zahlen von DNA-Proben zu untersuchen. „Next-generation-Sequenzertechnologien“ ermöglichen bereits jetzt die schnelle Sequenzierung ganzer chromosomaler Abschnitte in mehreren Individuen zur Identifizierung der gesamten vorhandenen genetischen Variabilität. Mittelfristig sollen auch schnelle und kostengünstige genomweite Sequenzierungen möglich werden. Die Kombination aus Hochdurchsatzgenotypisierung und Sequenzierung wird Einblicke in die häufigen wie auch seltenen genetischen Varianten innerhalb biologischer „pathways“ geben, die an der Entstehung affektiver Störungen im Speziellen und möglicherweise auch psychiatrischer Störungen allgemein beteiligt sind. Die sinnvolle Interpretation solcher Hochdurchsatzstudien stellt gleichzeitig hohe Anforderungen an intelligente computergestützte Auswertungsprogramme sowie die Verfügbarkeit sehr großer, phänotypisch hervorragend charakterisierter Stichproben.

Gene, die an der Entstehung der bipolaren Störung beteiligt sind, sind gleichzeitig auch aus einer evolutionären Perspektive von Interesse. Da affektive Störungen eher quantitative als dichotome Merkmalskomplexe darstellen, kann davon ausgegangen werden, dass die krankheitsassozierten Varianten auch zur beobachteten individuellen Variabilität in der Allgemeinbevölkerung beitragen. Eine plausible Annahme ist, dass bestimmte phänotypische Ausprägungen Individuen und/oder den sozialen Gruppen, in denen sie leben, adaptive Vorteile verschaffen. Konnte man früher über die möglichen evolutionären Vorteile und Nachteile krankheitsassoziierter Varianten nur spekulieren, so erlauben molekulargenetische Studien heute eine Überprüfung solcher Hypothesen. Neben dem Vergleich der identifizierten Gene über Artgrenzen hinweg lassen sich gezielt Sequenzen im Genom erkennen, in denen positive Selektionseinflüsse in den vergangenen Jahrtausenden der Menschheitsentwicklung so genannte „Signaturen“ hinterlassen haben [25].

Unser Verständnis von der Ätiologie der bipolaren Störung wird durch die Identifikation von Vulnerabilitätsgenen, deren Interaktion untereinander sowie mit Umweltfaktoren, enorm gefördert werden. Die umfassende Kenntnis von der Krankheitsätiologie wiederum wird die Entwicklung neuer, rational begründeter Medikationen erleichtern und ein Verständnis des Krankheitsverlaufes ermöglichen.

## Korrespondenzadresse

**PD Dr. rer. nat. S. Cichon**

Department of Genomics, Life & Brain Center,  
Universität Bonn,  
Sigmund-Freud-Straße 25, 53127 Bonn  
sven.cichon@uni-bonn.de

**Interessenkonflikt.** Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

- Abou Jamra R, Schmael C, Cichon S et al. (2006) The G72/G30 gene locus in psychiatric disorders: a challenge to diagnostic boundaries? *Schizophr Bull* 32: 599–608
- American Psychiatric Association (1994) *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th edn. American Psychiatric Association, Washington, DC
- Anguelova M, Benkelfat C, Turecki G (2003) A systematic review of association studies investigating genes coding for serotonin receptors and the serotonin transporter: I. affective disorders. *Mol Psychiatry* 8: 574–591
- Badner JA, Gershon ES (2002) Meta-analysis of whole-genome linkage scans of bipolar disorder and schizophrenia. *Mol Psychiatry* 7: 405–411
- Baum AE, Akula N, Cabanero M et al. (2007) A genome-wide association study implicates diacylglycerol kinase etaq (DGKH) and several other genes in the etiology of bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 8. Mai 2007 [Epub ahead of print]
- Blacker D, Tsuang MT (1993) Unipolar relatives in bipolar pedigrees: are they bipolar. *Psychiatr Genet* 3: 5–16
- Craddock N, Forty L (2006) Genetics of affective (mood) disorders. *Eur J Hum Genet* 14: 660–668
- Ekholm JM, Kieseppa T, Hiekkalinna T et al. (2003) Evidence of susceptibility loci on 4q32 and 16p12 for bipolar disorder. *Hum Mol Genet* 12: 1907–1915
- Freeman JL, Perry GH, Feuk L et al. (2006) Copy number variation: new insights in genome diversity. *Genome Res* 16: 949–961
- Freimer NB, Reus VI, Escamilla MA et al. (1996) Genetic mapping using haplotype, association and linkage methods suggests a locus for severe bipolar disorder (BPI) at 18q22–q23. *Nat Genet* 12: 436–441
- Ginns EI, Ott J, Egeland JA et al. (1996) A genome-wide search for chromosomal loci linked to bipolar affective disorder in the Old Order Amish. *Nat Genet* 12: 431–435
- Hasler G, Drevets WC, Gould TD et al. (2006) Toward constructing an endophenotype strategy for bipolar disorders. *Biol Psychiatry* 60: 93–105
- Ioannidis JP, Ntzani EE, Trikalinos TA (2004) Racial differences in genetic effects for complex diseases. *Nat Genet* 36: 1243–1244
- Jones I, Craddock N (2001) Candidate gene studies of bipolar disorder. *Ann Med* 8: 248–256
- Jones I, Kent L, Craddock N (2002) Genetics of affective disorders. In: McGuffin P, Owen MJ, Gottesman II (eds) *Psychiatric Genetics and Genomics*. Oxford University Press, Oxford, pp 211–245
- Knight JC (2005) Regulatory polymorphisms underlying complex disease traits. *J Mol Med* 83: 97–109
- Lopez AD, Murray CC (1998) The global burden of disease, 1990–2020. *Nat Med* 4: 1241–1243
- McQueen MB, Devlin B, Faraone SV et al. (2005) Combined analysis from eleven linkage studies of bipolar disorder provides strong evidence of susceptibility loci on chromosomes 6q and 8q. *Am J Hum Genet* 77: 582–595
- Mendlewicz J, Rainer JD (1977) Adoption study supporting genetic transmission in manic-depressive illness. *Nature* 268: 327–329
- Morissette J, Villeneuve A, Bordeleau L et al. (1999) Genome-wide search for linkage of bipolar affective disorders in a very large pedigree derived from a homogeneous population in Quebec points to a locus of major effect on chromosome 12q23–q24. *Am J Med Genet* 88: 567–587
- Preisig M, Bellivier F, Fenton BT et al. (2000) Association between bipolar disorder and monoamine oxidase A gene polymorphisms: results of a multicenter study. *Am J Psychiatry* 157: 948–955
- Segurado R, Detera-Wadleigh SD, Levinson DF et al. (2003) Genome scan meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder, part III: Bipolar disorder. *Am J Hum Genet* 73: 49–62
- Smoller JW, Finn CT (2003) Family, twin, and adoption studies of bipolar disorder. *Am J Med Genet* 123: 48–58
- The Wellcome Trust Case Control Consortium (2007) Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature* 447: 661–678
- Voight BF, Kudaravalli S, Wen X, Pritchard JK (2006) A map of recent positive selection in the human genome. *PLoS Biol* 4: e72