



Peter Zill

Molekulare Genetik affektiver Störungen:

Befunde und Strategien zur Identifikation der genetischen Ursachen

Peter Zill¹, Manfred Ackenheil¹, Marcella Rietschel², Wolfgang Maier³

¹Psychiatrische Klinik der LMU München

²Zentralinstitut für Seelische Gesundheit Mannheim

³Psychiatrische Universitätsklinik und Poliklinik der Universität Bonn

psychoneuro 2003; 29 (1): 51–56

Molekulargenetische Untersuchungen finden zunehmend breite Anwendung in allen Bereichen der Medizin, insbesondere auch in der Psychiatrie. Obwohl es durch Zwillings-, Adoptions- und Familienstudien inzwischen als gesichert gilt, dass genetische Faktoren eine wesentliche Rolle in der Ätiologie affektiver Störungen spielen, sind allerdings die exakten Mechanismen der Vererbung bis heute noch unklar. Eine Vielzahl molekulargenetischer Untersuchungen konnte bislang positive Assoziationen und signifikante Kopplungen zwischen genetischen Markern bzw. möglichen Kandidatengenen und psychiatrischen Störungen aufzeigen, jedoch bleibt eine endgültige Bestätigung dieser Befunde abzuwarten. Die vorliegende Arbeit fasst die wichtigsten Ergebnisse sowie neue methodische Ansätze auf diesem Gebiet zusammen. Durch die kontinuierliche Weiterentwicklung neuer genetischer-, funktioneller- und statistischer Untersuchungsmethoden sowie durch die Fortschritte des Humangenomprojektes rückt die Aufklärung der genetischen Grundlagen affektiver Störungen in greifbare Nähe. Die Identifikation von Prädispositionsgenen liefert einen entscheidenden Beitrag zum besseren Verständnis der biologischen Mechanismen affektiver Störungen und ermöglicht neue therapeutische sowie pharmakologische Behandlungsstrategien.

Seit vielen Jahren ist bekannt, dass affektive Störungen zum großen Teil genetisch determiniert sind, wobei auch nicht genetische Faktoren eine Rolle spielen. Bislang konnte allerdings kein kausales Gen identifiziert werden. Eine Metaanalyse von 21 Familienuntersuchungen unter Anwendung moderner Diagnosekriterien zeigte, dass Verwandte ersten Grades bipolar affektiver Patienten gegenüber der Allgemeinbevölkerung ein siebenfach höheres Risiko tragen ebenfalls an einer solchen Störung zu erkranken

(2). Daneben konnten Zwillingsstudien belegen, dass dieses Risiko bei eineiigen Zwillingen zwischen 40% und 70% liegt (3). Darüber hinaus wurde durch Familienstudien auch deutlich, dass auch unipolare Depressionen gehäuft bei Verwandten ersten Grades von bipolaren Patienten vorkommen. Hierbei ist das absolute Risiko sogar noch größer. Neben Zwillingsstudien konnte auch durch Adoptionsuntersuchungen eine Beteiligung genetischer Faktoren nachgewiesen werden. Die höchsten Morbiditätsraten fanden

sich hier bei biologischen Eltern bipolar affektiver Patienten (5).

■ Theorien der Vererbung

Affektive Erkrankungen zählen zu den komplexen oder polygenen Erkrankungen, bei denen nicht nur ein Gen für die Erkrankung verantwortlich ist, sondern mehrere, sogenannte prädisponierende Gene, die über das ganze Genom verteilt sind und zusammenwirken können. Diese Störungen weisen keinen eindeutigen Mendelschen Erbgang auf, da die einzelnen Gene unterschiedlich zur Ausprägung der Erkrankung beitragen. Zusätzlich dazu spielen Umwelteinflüsse eine entscheidende Rolle.

Zahlreiche genetische Mechanismen werden bei der Entstehung affektiver Störungen diskutiert (12). Einerseits könnten mehrere prädisponierende Gene interagieren und somit zur Ausbildung des Phänotyps beitragen (Epistasie). Individuelle Gene alleine sind dabei nicht ausreichend; denkbar ist auch eine Art Schwellenwert, sodass zur Ausbildung der Erkrankung eine bestimmte Anzahl von Genen erforderlich ist. Demgegenüber steht die genetische Heterogenität, d.h. verschiedene Kombinationen prädisponierender Gene oder Allele eines

einzelnen Gens spielen bei unterschiedlichen Individuen eine Rolle. Weiterhin ist es auch möglich, dass sogenannte dynamische Mutationen an der Pathogenese affektiver Störungen beteiligt sind. Dabei werden bestimmte Sequenzmuster der DNA (meist die Basenpaarwiederholung CAG) bei der Vererbung von einer Generation auf die nächste vervielfältigt, wobei die Anzahl der Wiederholungen jenseits eines bestimmten Schwellenwertes mit dem Schweregrad der Erkrankung korreliert (Antizipation). Auch die Art der Vererbung scheint eine Rolle zu spielen, so gibt es Varianzen zwischen der väterlichen und mütterlichen Übertragung (Imprinting). Dadurch kann es zu Unterschieden in der Genexpression je nach Vererbungsmuster kommen. Natürlich ist es auch möglich, dass diese verschiedenen genetischen Mechanismen kombiniert vorliegen. Bei komplexen Erkrankungen gibt es keine direkte Beziehung zwischen Genotyp und Phänotyp, d.h. ein bestimmter Genotyp kann eine Vielzahl von Phänotypen aufweisen, je nach Wechselwirkung mit anderen Genen bzw. Umweltfaktoren. Andererseits führen auch unterschiedliche Genotypen zum gleichen Phänotyp.

■ Forschungsstrategien

Suszeptibilitätsgene für affektive Störungen können mittels verschiedener Verfahren und Forschungs-

ansätze identifiziert werden. In erster Linie werden dabei Kopplungs- und Assoziationsanalysen eingesetzt (Abb. 1) (12). Neuere Ansätze verwenden mittlerweile auch funktionelle Untersuchungen, z.B. die Veränderungen der Gen- bzw. Proteinexpression bei Patienten vor und nach Behandlung mit Psychopharmaka, um neue Kandidatengene zu identifizieren und diese anschließend auf genetische Veränderungen (Mutationen) zu untersuchen.

■ Kopplungsstudien

Seit Beginn der 80er-Jahren konnten zahlreiche Gene für monogene Erkrankungen mittels Kopplungsuntersuchungen identifiziert werden. Kopplung beschreibt die Vererbung eines genetischen Markers (Polymorphismus: Variable, bekannte DNA-Sequenz) mit dem Krankheitsphänotyp innerhalb einer Familie. Es wird davon ausgegangen, dass eine bestimmte Markervariante (Allel) zusammen mit dem prädisponierendes Gen vererbt wird, wenn beide in geringem Abstand zueinander liegen, d.h. die Wahrscheinlichkeit, dass sie durch ein Rekombinationsereignis während der Meiose getrennt werden, ist sehr gering. Bei komplexen Erkrankungen müssen allerdings einige Annahmen über den unbekanntes Vererbungsmodus, die Penetranz und die Marker-Allelfrequenzen innerhalb einer untersuchten Population definiert werden. Dies macht verschiedene Modelle bei der statistischen Berechnung der Kopplung erforderlich (parametrische Kopplungsanalyse). Als Maß für die Wahrscheinlichkeit einer Kopplung dient der Lod Score, der je nach seiner Höhe nach den Kriterien von Lander und Kruglyak als „suggestiver“ oder „signifikanter“ Kopplungsbefund bewertet wird (4).

Von einem suggestiven Kopplungsbefund spricht man bei einem Lod Score von 1,9 und von einem signifikanten bei 3,3. Da sich bei komplexen genetischen Erkrankungen hohe Lod Scores kaum erreichen lassen, kommt Replikationsstudien unabhängiger Gruppen hierbei einen besondere Bedeutung zu.

■ Kopplungsbefunde

Die meisten bislang ermittelten Kopplungsbefunde wurden für bipolare Störungen erhalten. Insgesamt 20 genomweite Kopplungsstudien wurden bisher durchgeführt, elf davon sind bereits abgeschlossen und zum Teil publiziert (8). Daneben gibt es eine Vielzahl weiterer Studien, die sich mit einzelnen Chromosomen bzw. chromosomalen Bereichen beschäftigen (11). Nachfolgend sind nur Kopplungsanalysen zusammengefasst, die auf hohem Signifikanzniveau liegen und durch Replikationen teilweise bestätigt wurden (Tab. 1). Vielversprechende Kandidatenregionen wurden auf den Chromosomen 3p, 4p, 10q, 12q, 13q, 18p, 18q, 21q, 22q identifiziert. Bei diesen Kopplungsregionen handelt es sich allerdings um sehr große chromosomale Bereiche (10 Mb–20 Mb) mit zirka 200 darin lokalisierten Genen. Hiervon sind zurzeit die wenigsten identifiziert, so dass auch eine direkte Kandidatengenanalyse erschwert ist. Zusammenfassend kann man feststellen, dass keine der beschriebenen Kandidatenregionen eindeutig bestätigt wurde, auch ist es bislang nicht gelungen, ein Prädispositionsgen für affektive Störungen zu identifizieren. Die Diskrepanz zwischen den einzelnen Studien kann vielfältige Gründe haben: es ist denkbar, dass die statistische Aussagekraft zum Nachweis relativ geringer Geneffekte in den verwendeten Patientenkollektiven zu schwach ist, darüber hinaus spielt die genetische Heterogenität eine entscheidende Rolle. In verschiedenen Familien gibt es wahrscheinlich verschiedene Suszeptibilitätsgene bzw. dieser Effekt kann auch innerhalb einer einzelnen Familie auftreten, andererseits ist es anzunehmen, dass in sehr wenigen Familien nur ein Gen für die Erkrankung verantwortlich ist, somit ein monogener Erbgang vorliegt. In diesen Fällen sind parametrische Kopplungsanalysen ungeeignet und nicht-parametrische Methoden bzw. Assoziationsstudien vorzuziehen.

■ Assoziationsstudien

Unter Assoziation versteht man im Wesentlichen das überzufällig

Tab. 1 Replizierte Kopplungsbefunde bei bipolar affektiven Störungen*

Chromosomale Region	Lod Score _{max.} **
3p12-p14	3,70
4p14-p16	4,10
10q25-q26	3,12
12q23	3,37
13q32	3,40
18p11.2	2,32
18q12	4,03
18q22	4,06
21q22	3,35
22q11-q12	3,84

* = Signifikante Kopplungsbefunde mit mindestens zwei Replikationen durch unabhängige Gruppen
 ** = jeweils höchster Lod Score innerhalb der publizierten Befunde

häufige Vorkommen eines Risikofaktors in einer Patientenstichprobe. Im Gegensatz zu Kopplungsanalysen benötigt diese Methode eine pathophysiologische Hypothese, d.h. man verwendet genetische Varianten von sogenannten Kandidatengenen. Kandidatengene spielen entweder in den, der Erkrankung zugrunde liegenden biologischen Prozessen eine Rolle, oder liegen in chromosomalen Regionen, die mit der Erkrankung gekoppelt sind. Idealerweise sollten Kandidatengene beide Kriterien erfüllen und zugleich eine funktionelle Variation aufweisen, die sich z.B. durch eine veränderte Genexpression bzw. durch ein verändertes Genprodukt auswirkt. Die einfachste und gebräuchlichste Form der Assoziationsstudie ist der „Case-Control-Ansatz“, in dem Erkrankte und Gesunde auf ein überzufällig häufiges Vorhandensein einer Genvariante getestet werden. Innerhalb der letzten Jahre wurde eine unüberschaubare Anzahl durchgeführter Assoziationsstudien bei affektiven Störungen publiziert (7). Auch hier gibt es bislang keine eindeutig bestätigten Ergebnisse. Das Hauptproblem genetischer Assoziationsstudien, welches immer wieder zu falsch posi-

ven Ergebnissen führt, sind ethnische Unterschiede innerhalb der Patienten- und Kontrollgruppen, die sich in völlig unterschiedlichen Frequenzen der Genvarianten innerhalb verschiedener Populationen bemerkbar machen. Dieses Problem kann durch ein Familien basierendes Assoziationsdesign umgangen werden (13). Die sogenannte „Haplotype Relative Risk“ Methode untersucht erkrankte Individuen und deren Eltern und verwendet die nicht vererbten elterlichen Allele einer Genvariante als interne Kontrollgruppe.

■ Assoziationsbefunde

Der Großteil der bisher publizierten Studien beschäftigte sich mit Genen der monoaminergen Neurotransmittersysteme (7). Tabelle 2 zeigt eine Auswahl von Assoziationsstudien bei denen sich zum Teil positive Replikationen finden ließen. Die Mehrzahl dieser Varianten zeigt keine funktionellen Konsequenzen, mit Ausnahme des Serotonin-Transporter-Gens (5-HTTLPR), der Catechol-O-Methyltransferase (COMT) und der Monoaminoxidase (MAOA). Hierbei wirken sich die Varianten auf die Expressionsstärke (5-HTTLPR), auf die Enzymaktivität

(COMT) und auf die transkriptionelle Aktivität (MAOA) aus (3).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass sich auch die Ergebnisse der Assoziationsstudien bei affektiven Störungen widersprüchlich darstellen und deren Interpretation durch zum Teil zu kleine Patienten- und Kontrollkollektive, durch Heterogenität und ethnische Unterschiede erschwert wird.

■ Erste Ergebnisse aus dem Kompetenznetz

Durch die bisherigen diskrepanten Ergebnisse wird deutlich, dass der limitierende Faktor bei Kopplungs- und Assoziationsstudien in erster Linie die Größe der Familien bzw. Patientenstichprobe ist. Um ein Prädispositionsgen, welches das Erkrankungsrisiko um das zweifache erhöht, mittels Kopplungsanalyse identifizieren zu können, benötigt man mehr als 2000 Familien. Diese Zahl kann je nach der Frequenz der genetischen Variante des Prädispositionsgens in der Bevölkerung auf mehrere Millionen ansteigen. Realistischer sind die Zahlen für Assoziationsstudien. Für das oben genannte Beispiel würde man zwischen 400 und einige tausend Pa-

Abb. 1 Kopplungs- und Assoziationsanalyse im Vergleich

		Kopplungsanalyse	Assoziationsanalyse
Design	→	Kosegregation eines bekannten Markers mit der Erkrankung in belasteten Familien	Höhere Frequenz eines Risikoallels eines bekannten genetischen Markers bei der Erkrankung
Stichprobe	→	Mehrfachbelastete Mehr-Generationalen Familien	Unabhängige Fälle versus unabhängige Kontrollen
genetische Marker	→	Hoch polymorphe DNA-Sequenz Variationen	Biallelische Marker (SNPs); möglichst funktionelle Variante
Strategie	→	Genomweite Untersuchung (parametrische, nichtparametrische Analysen)	Kandidatengene „Case-Control-“, bzw. Familien basierende Analysen
		↓	↓
Ziel	→	Kandidatengen Region	Kandidatengen, bzw. Kopplungsungleichgewicht

tienten zum Nachweis eines Suszeptibilitätsgens benötigen (9). Solche großen Patienten- und Kontrollkollektive können nur im Rahmen multizentrischer nationaler und internationaler Kooperationen erzielt werden. Innerhalb Deutschlands soll dies im Rahmen der Kompetenznetze für die Medizin erreicht werden. Durch überregionale Kooperationen innerhalb des vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) seit 1999 geförderten Kompetenznetz „Depression, Suizidalität“ stehen mittlerweile über 1000 klinisch charakterisierte Patientenstichproben für genetische Untersuchungen zur Verfügung, die zurzeit in vollem Umfang in den dafür zuständigen Zentren in den Psychiatrischen Kliniken München und Bonn innerhalb des Teilprojektes 5 (Molekulargenetik/Pharmakogenetik), als auch im Subprojekt 4.2 (Biologische Grundlagen der Wirkmechanismen der antidepressiven Behandlung, siehe Beitrag von Dragicevic et al. in diesem Heft) durchgeführt werden. Obwohl die Rekrutierungsphase in den kooperierenden Zentren noch nicht abgeschlossen ist, konnten in ersten Assoziationsstudien einige interessante Vorbefunde ermittelt werden.

Dabei wurden in erster Linie Kandidatengene der monoaminergen Neurotransmission (5-HT_{2A}-Rezeptor, 5-HAT-Transporter, Noradrenalin-Transporter), Gene der zellulären Signaltransduktion (G-Proteine) sowie das Angiotensin Converting Enzym) untersucht. Dabei ließ sich eine Assoziation zwischen majoren Depressionen und einer funktionellen Genvariante in der beta-3 Untereinheit von G-Proteinen (GNB3) feststellen, die auch einen Einfluss auf ein schnelleres Therapieansprechen antidepressiver Behandlung hat (14). Dieses Resultat konnte mittlerweile an einer vergrößerten Patientenstichprobe bestätigt werden. Eine Kombination dieser GNB3-Variante mit einem Insertion/Deletions-Polymorphismus im Angiotensin Converting Enzym (ACE)-Gen zeigte ebenfalls eine signifikante Assoziation mit affektiven Störungen (Bondy, in press), ein Befund der von erheblicher klinischer Relevanz sein könnte, da damit auch das erhöhte Risiko für koronare Herzerkrankungen bei Depressiven zumindest teilweise auf genetische bedingte Vulnerabilität zurückführen lassen könnte.

Auch die Analyse einer Variante im 5-HT_{2A}-Rezeptor-Gen sowie im

ACE-Gen erbrachte ebenfalls eine signifikante Assoziation mit einem verbesserten Therapieansprechen (1, 6).

Zu den weiteren Kandidatengen gehören Gene, welche für die metabolisierende Enzyme der Neurotransmission kodieren, darunter vor allem die Monoaminoxidase A (MAO-A). Kürzlich konnte von der Bonner Arbeitsgruppe gezeigt werden, dass vor allem bei weiblichen depressiven Patienten eine Variante häufiger zu beobachten ist, die mit höherer Enzymaktivität einhergeht, was eine verminderte Konzentration der Monoamin-Transmitter zur Folge haben könnte (10).

Zusammenfassung und Ausblick

Durch die stetige Entwicklung neuer und verbesserter Analysemethoden im Bereich der Molekulargenetik und dem Zusammenwirken von Genetik, Bioinformatik, Biostatistik, Molekularbiologie und Klinik wird die Analyse komplexer Erkrankungen kontinuierlich voranschreiten. Durch die Fortschritte des Humangenomprojektes ist die gesamte DNA-Sequenz des menschlichen Genoms bekannt; man rechnet mit zirca 30000 bis 40000 Genen, die durch komplexe biologische Me-

Tab. 2 Assoziationsbefunde mit Kandidatengenen des serotonergen und dopaminergen Systems bei affektiven Störungen^a

Kandidatengene	Chromosomale Lokalisation	Positive Befunde ^b	Negative Befunde ^b
Serotonin-Rezeptoren			
5-HT _{2A}	13q14-q21	+	---
5-HT _{2C}	Xq24	+	-
Serotonin-Transporter			
5-HTTLPR	17q11-q12	+++++++	-----
Serotonerge Enzyme			
TPH	11p14-p15	+	--
MAOA	Xp11	+++	-----
Dopamin-Rezeptoren			
DRD2	11q23	+	-----
DRD3	3q13	+	-----
DRD4	11p15	+	--
Dopamin-Transporter			
DAT1	5p15	+	---
Dopaminerge Enzyme			
TH	11p15	+++	-----
COMT	22q11	+++	----

^a = aus Potash et al. (8)
^b = Anzahl unabhängiger positiv und negativ Befunde

chanismen (alternatives Spleißen) die Gesamtheit humaner Proteine (Proteom) kodiert. Diese Grundlagen werden die Identifizierung von prädisponierenden Genen sowie deren Proteine in den Kandidatenregionen vereinfachen.

Für die derzeitigen Forschungsansätze von besonderem Interesse sind die „Single Nucleotide Polymorphisms“ (SNPs), welche die häufigste Polymorphismenform mit einer geschätzten Gesamtzahl von etwa drei Millionen im menschlichen Genom repräsentieren und von denen mittlerweile einige Hunderttausend identifiziert und lokalisiert sind für die derzeitigen Forschungsansätze von besonderem Interesse. SNPs sind in relativ geringem Abstand (einige hundert Basenpaare) über das gesamte Genom verteilt, dadurch können durch die Entwicklung neuer Hochdurchsatz Methoden zu deren Genotypisierung genomweite Assoziationsstudien, Feinkartierungen in Kopplungsregionen und Kandidatengenstudien durchgeführt werden. Die dafür erforderlichen sehr großen Patienten- und Kontrollkollektive sind jedoch nur im Rahmen multizentrischer nationaler und internationaler Kooperationen erreichbar.

Bei komplexen Erkrankungen ist eher mit dem Einfluss mehrerer Prädispositionsgenen mit geringem Effekt zu rechnen als mit nur einem kausalen Krankheitsgen. Diese Tatsache kompliziert die Beziehung Genotyp-Phänotyp in der Art, dass Suszeptibilitätsallele auch bei gesunden Individuen vorkommen. Dadurch ist die Auswahl eines besser definierten Phänotyps für genetische Studien von besonderer Relevanz. Ein relativ neuer Ansatzpunkt ist dabei die Suche nach Endophänotypen. Unter Endophänotypen versteht man bestimmte Merkmale, die mit der Ausbildung der Erkrankung assoziiert sind und somit eine Art genetische Untergruppe darstellen. Diese Phänotypen repräsentieren definierte biologische Defekte oder neuropsychologische Veränderungen, die wahrscheinlich eher auf einen einzelnen Gendefekt zurückzuführen sind als die Erkrankung selbst. Solche Phänotypen können

bei affektiven Störungen z.B. ein unterschiedliches Ansprechen auf die Behandlung mit Psychopharmaka sein oder aber neuropsychologische, endokrinologische oder immunologische Veränderungen. Voraussetzung für eine erfolgreiche Anwendung dieser Strategie ist natürlich die Heritabilität eines solchen Merkmals sowie eine enge Zusammenarbeit zwischen Klinik und Forschung. Durch die Identifizierung weiterer neurobiologischer Defekte bei affektiven Störungen sollte es dadurch möglich sein, zahlreiche neue prädisponierende Gene zu identifizieren.

Auch das Therapieansprechen während der Behandlung mit Psychopharmaka und die Entwicklung von Nebenwirkungen stehen unter genetischem Einfluss (Pharmakogenetik). Individuelle genetisch determinierte Unterschiede sind hierbei besonders auf der pharmakodynamischen Ebene von Bedeutung. Es gibt mittlerweile zahlreiche Hinweise, dass Veränderungen in den Genen für Neurotransmitterrezeptoren, Transportern, Enzymen und Komponenten der zellulären Signaltransduktion mit einem veränderten Therapieansprechen assoziiert sind. Folglich ist die Suche nach genetischen Determinanten des Therapieansprechens erfolgversprechend zum Auffinden neuer Suszeptibilitätsgene.

Neuere Forschungsansätze in der psychiatrischen Genetik beschäftigen sich mit funktionellen Untersuchungen der Genexpression bzw. Proteinexpression. Mit der sogenannten Gen- bzw. Protein-Chip-Technologie können einige hundert bis zu mehreren tausend Gene in einem Ansatz untersucht werden. Die dadurch ermöglichten Vergleiche zwischen z.B. Erkrankten und Gesunden bzw. die Analyse von Behandlungseffekten auf der gesamten Gen- bzw. Protein-Ebene wird eine immens große Anzahl neuer Ergebnisse liefern, deren Interpretation und Auswertung zahlreiche neue Einblicke in die genetischen Grundlagen affektiver Störungen mit sich bringen wird.

Nach der Identifikation von Krankheitsgenen müssen schliess-

lich funktionelle Untersuchungen klären, in welcher Weise sich die gefundenen Genvarianten bzw. Gendefekte auf eine veränderte Proteinstruktur, Funktion oder Expression auswirken. Neben bereits bestehenden Tiermodellen für in vivo Studien, müssen unter anderem geeignete zelluläre Systeme als peripheres Modell neuronaler Vorgänge entwickelt werden, um die pathophysiologischen Prozesse auch in vitro beobachten zu können.

Letztlich wird ein besseres Verständnis der genetischen Grundlagen affektiver Störungen auch das Zusammenwirken mit nicht biologischen Umweltfaktoren besser erklären können.

Innerhalb Deutschlands soll dies im Rahmen der Kompetenznetze für die Medizin erreicht werden. Durch überregionale Kooperationen innerhalb des vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) seit 1999 geförderten Kompetenznetz „Depression/Suizidalität“ stehen mittlerweile über 1000 klinisch charakterisierte Patientenstichproben für genetische Untersuchungen zur Verfügung, die zurzeit in vollem Umfang in den dafür zuständigen Zentren in den Psychiatrischen Kliniken München und Bonn durchgeführt werden.

Danksagung

Dieses Projekt wird vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) im Rahmen des Förderschwerpunktes „Kompetenznetze in der Medizin“ gefördert.

There is substantial evidence for an involvement of genetic factors in the etiology of affective disorders, but the exact mode of inheritance is so far unclear and the contributing genes have to be identified. Here we discuss the genetic epidemiology of depression, as well as methodological issues and results from molecular genetic studies. There has been rapid advances in genetic, functional and statistical methods, facilitating the search for predisposing genes of affective disorders. The identification of such susceptibility genes will unravel me-

chanisms and pathways that could permit new therapeutic strategies and result in new targets for pharmacological treatment.

Key Words

affective disorders – bipolar – unipolar – linkage analysis – association study

Literatur

1. Baghai TC, Schüle C, Zwanzger P, Minov C, Schwarz MJ, de Jonge S, Rupprecht R, Bondy B. Possible influence of the insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene on therapeutic outcome in affective disorders. *Mol Psychiatry* 2001; 6: 258-259
2. Craddock N, Jones I. Genetics of bipolar disorder. *J Med Genet.* 1999; 36: 585-594
3. Johansson C, Jansson M, Linner L, Yuan QP, Pedersen NL, Blackwood D, Barden N, Kelsoe J, Schalling M. Genetics of affective disorders. *Eur Neuropsychopharmacol* 2001; 11: 385-394
4. Lander E, Kruglyak L. Genetic dissection of complex traits: guidelines for interpreting and reporting linkage results. *Nat Genet.* 1995; 11: 241-247
5. Mendlewicz J, Rainer JD. Adoption study supporting genetic transmission in manic-depressive illness. *Nature* 1977; 268: 327-329
6. Minov C, Baghai TC, Schüle C, Zwanzger P, Schwarz MJ, Zill P, Rupprecht R, Bondy B. Serotonin-2A-receptor and -transporter polymorphisms: lack of association in patients with major depression. *Neurosci Lett* 2001; 303: 119-122
7. Potash JB, DePaulo JR Jr. Searching high and low: a review of the genetics of bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2000; 2: 8-26
8. Prathikanti S, McMahon FJ. Genome scans for susceptibility genes in bipolar affective disorder. *Ann Med* 2001; 33: 257-262
9. Risch N, Merikangas K. The future of genetic studies of complex human diseases. *Science.* 1996; 273: 1516-1517
10. Schulze TG, Muller DJ, Krauss H, Scherk H, Ohlraun S, Syagailo YV, Windemuth C, Neidt H, Grassle M, Papassotiropoulos A, Heun R, Nothen MM, Maier W, Lesch KP, Rietchel M. Association between a functional polymorphism in the monoamine oxidase A gene promoter and major depressive disorder. *Am J Med Genet* 2000; 96: 801-803
11. Sklar P. Linkage analysis in psychiatric disorders: The Emerging Picture. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2002; 3: 371-413
12. Souery D, Rivelli SK, Mendlewicz J. Molecular genetic and family studies in affective disorders: state of the art. *J Affect Disord* 2001; 62: 45-55
13. Terwilliger JD, Ott J. A haplotype-based 'haplotype relative risk' approach to detecting allelic associations. *Hum Hered.* 1992; 42: 337-346
14. Zill P, Baghai TC, Zwanzger P, Schule C, Minov C, Riedel M, Neumeier K, Rupprecht R, Bondy B. Evidence for an association between a G-protein beta3-gene variant with depression and response to antidepressant treatment. *Neuroreport* 2000; 11: 1893-1897

Kontaktadresse:

Dr. Peter Zill
Psychiatrische Klinik der LMU München
Abteilung für Neurochemie
Nussbaumstrasse 7
D-80336 München
Email: Peter.Zill@psy.med.uni-muenchen.de

Georg Thieme Verlag
Rüdigerstraße 14
70469 Stuttgart
Telefon (07 11) 89 31-0
Telefax (07 11) 89 31-3 22

Verantwortliche Schriftleitung:

Markus Gastpar, Essen
Jürgen Fritze, Pulheim

Erweiterte Schriftleitung:

Günther Faust, Mainz
Manfred Fichter, Prien am Chiemsee
Andreas Hufnagel, Essen
Joachim Morgner, Dresden
Götz-Erik Trott, Aschaffenburg

Wissenschaftlicher Beirat:

Thomas Becker, Leipzig; Horst Berzewski, Berlin; Lothar Blaha, Deggendorf; Hans-Dieter Brenner, Bern; Pasquale Calabrese, Bochum; Klemens Dieckhöfer, Bonn; Tilman Elliger, Köln; Volker Faust, Ravensburg; Franz Joseph Freisleder, München; Michael Geyer, Leipzig; Iver Hand, Hamburg; Gerhard Harrer, Salzburg, Kurt Heinrich, Düsseldorf; Paul Hoff, Aachen; Siegfried Kaumeier, Merzig; Roger Kirchner, Cottbus; Gerd Laux, Wasserburg/München; Helmut Lechner, Graz; Walter E. Müller, Frankfurt am Main; Dieter Naber, Hamburg; Hartmut Radebold, Kassel; Helmut Renschmidt, Marburg; Peter Riederer, Würzburg; Eckardt Rütter, Göttingen; Jörn Peter Sieb, München; Wolfgang Weig, Osnabrück; Wolfgang Werner, Merzig; Roland Wörz, Bad Schönborn; Manfred Wolfersdorf, Bayreuth

Bestellungen: Über den Buchhandel oder direkt beim Verlag

Bezugsbedingungen:

Einzelheft € 9,- + Porto.
Jahresabonnement € 69,-
inkl. MwSt. und Porto.
Für Medizinstudenten gegen Nachweis und Bankeinzug € 45,- inkl. MwSt. und Porto.
Ausland zuzüglich Versandkosten (cash with order) € 15,80 (Europa) bzw. € 44,90 (Airlift).

Der Abonnementpreis umfasst 12 Kalendermonate (Mindestlaufzeit). Abonnements laufen weiter, wenn nicht 3 Monate vor Jahresende eine Abbestellung beim Verlag vorliegt.

Bei Nichtbelieferung im Falle höherer Gewalt, bei Störungen des Betriebsfriedens, Arbeitskampf (Streik, Ausspernung) bestehen keine Ansprüche gegen den Verlag.

Verlag und Copyright:

© 2003 by Georg Thieme Verlag, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart.

Mit dem Abdruck des Beitrages erwirbt der Verlag das alleinige und ausschließliche Recht für die Veröffentlichung in sämtlichen Publikumsmedien sowie Übersetzungen in fremde Sprachen. Nachdruck, fotomechanische Wiedergabe und Speicherung in den Datenverarbeitungsanlagen, auch auszugsweise, nur nach schriftlicher Genehmigung des Verlages. Die Abbildungen in den Beiträgen stammen, wenn nicht anders vermerkt, von den jeweiligen Autoren. Für Inhalt, Vorschau und Titelseite werden Abbildungen aus den beschriebenen Arbeiten verwendet, anderenfalls ist die Herkunft ebenfalls im Inhaltsverzeichnis deklariert.

Hinweis für Autoren:

Zur Veröffentlichung in der Zeitschrift angenommen werden unveröffentlichte Originalarbeiten, Übersichtsarbeiten und Kasuistiken, die nicht auch gleichzeitig an anderer Stelle zur Veröffentlichung eingereicht sein dürfen. Richtlinien zur Abfassung des Manuskriptes können bei der Redaktion angefordert werden. Die eingereichten Arbeiten für Editorial, Schwerpunkt/Brennpunkt und Übersicht/Originalarbeit werden einem peer review der Schriftleitung unterzogen. Der Inhalt der übrigen Rubriken und der Supplements liegt in der Verantwortung der Redaktion.

Redaktionsleitung:

Günther Buck
Telefon (07 11) 89 31-4 40

Chefredaktion:

Katrin Wolf
Telefon (07 11) 89 31-179
Katrin.Wolf@thieme.de

Redaktionsassistentz:

Sabine Bischoff
Telefon (07 11) 89 31-5 51
Telefax (07 11) 89 31-3 22

Internet-Adresse:

<http://www.thieme.de>

Verantwortlich für den Anzeigenteil:

pharmedia, Anzeigen- und Verlagsservice GmbH

Anzeigenleitung:

Greta Weller
Telefon (07 11) 89 31-304
Greta.Weller@pharmedia.de

Zur Zeit gilt Anzeigenpreisliste 1.10.2002

Zeitschriftenvertrieb:

Telefon (07 11) 89 31-3 21

Herstellung:

Karl-Heinz Zobel
Telefon (07 11) 89 31-4 41

Satz, Grafik, Layout:

Wolfgang Eckl, Andrea Stiller, Karl-Heinz Zobel

Druck und Verarbeitung:

W. Kohlhammer Druckerei GmbH + Co
70329 Stuttgart

Bankverbindung:

Deutsche Bank Stuttgart
Konto-Nr. 1 420 017, BLZ 600 700 70
Landesbank Baden-Württemberg
Konto-Nr. 2 055 723, BLZ 600 501 01
Postgiro Stuttgart
Konto-Nr. 45 000-705, BLZ 600 100 70

Erscheinungsweise: monatlich

Regularly listed in EMBASE

Hinweis:

Wie jede Wissenschaft ist die Medizin ständigen Entwicklungen unterworfen. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Erkenntnisse, insbesondere was Behandlung, medikamentöse Therapie sowie Diagnostik (Laborwerte etc.) anbelangt. Soweit in dieser Zeitschrift Dosierungen, Applikationen oder Laborwerte erwähnt werden, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Autoren, Herausgeber und Verlag große Sorgfalt darauf verwandt haben, dass diese Angaben dem Wissensstand bei Fertigstellung entsprechen. Für Angaben über Dosierungsanweisungen, Applikationsformen und Laborwerte kann vom Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und ggf. nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in dieser Zeitschrift abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht worden sind. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers. Laborwerte müssen immer auf Ihre Plausibilität geprüft werden und sind abhängig vom jeweiligen Testgerät bzw. Testkit. Autoren und Verlag appellieren an jeden Benutzer, ihm auffallende Ungenauigkeiten dem Verlag mitzuteilen.