

**Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie
der Universität Würzburg**

Direktor: Professor Dr. med. Jürgen Deckert

**Assoziation einer *DGKH*-Risikogenvariante mit phänotypischen
Merkmale bei bipolar-affektiv erkrankten Patienten**

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Alexandra Heil

aus Würzburg

Würzburg, 2015

Referent: Prof. Dr. med. A. Reif

Koreferent: Prof. Dr. med. C. Sommer

Dekan: Prof. Dr. med. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 14.09.2016

Die Promovendin ist Ärztin

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Die bipolare affektive Erkrankung	1
1.1.1	Historische Entwicklung	1
1.1.2	Definition	2
1.1.3	Epidemiologie und Verlauf	7
1.1.4	Ätiologie und das Konzept der Endophänotypen	8
1.2	Risikogene der bipolar-affektiven Erkrankung	12
1.3	<i>DGKH</i> und <i>DGKH-GAT</i>	16
1.4	Der OPCRIT als Instrument zur Erfassung von klinischen Symptomen	18
1.4.1	Allgemeines	18
1.4.2	Einteilung des OPCRIT in Dimensionen	19
2	Fragestellung	23
3	Material und Methoden	24
3.1	Patientenkollektiv	24
3.2	Klinische Phänotypisierung	28
3.3	Statistische Methoden	33
4	Ergebnisse	34
5	Diskussion	52
6	Zusammenfassung	66
7	Literaturverzeichnis	69
8	Abbildungsverzeichnis	86
9	Tabellenverzeichnis	86

Abkürzungsverzeichnis

aADHD	adultes Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom
AMDP	Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie
BPD	bipolare Erkrankung
cSNP	<i>coding</i> (kodierender) SNP
DAG	Diacylglycerol
DGK η	Diacylglycerol Kinase, eta (Enzym)
<i>DGKH</i>	Diacylglycerol Kinase, eta (Gen)
<i>DGKH</i> -GAT bzw. GAT	<i>DGKH</i> Block 2 (rs994856–rs9525580–rs9525584) Haplotyp GAT
ECA	Epidemiologic-Catchment-Area-Studie
EFA	explorative Faktorenanalyse
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
FRS	Schneider's first-rank symptoms, Erstrangsymptome nach Scheider
FWER	family-wise error rate
GWAS	genomweite Assoziationsstudie
OPCRIT	Operational CRITeria Checklist
PKC	Proteinkinase C
rSNPs	<i>regulatory</i> (regulatorische) SNPs
SNP	single nucleotide polymorphism, Einzelbasen-polymorphismen
srSNPs	<i>structural</i> (strukturelle) RNA SNPs
UPD	unipolare Depression
vs.	versus
WTCCC	Wellcome Trust Case–Control Consortium

1 Einleitung

1.1 Die bipolare affektive Erkrankung

1.1.1 Historische Entwicklung

Die bipolare Erkrankung ist eine der ältesten beschriebenen psychiatrischen Erkrankungen überhaupt. Sie war bereits zu der Zeit von Hippocrates 400 vor Christus bekannt. Zunächst vermutete man, dass sie mit *Mania* und *Melancholia* zwei verschiedene Erkrankungen umfasste.

1889 unterschied Kraepelin zwischen „periodischen Psychosen“ („periodische Manie“ – „periodische Melancholie“ – „periodischer Wahnsinn“) und dem „circulären Irresein“ im Sinne eines Wechsels zwischen depressiven und manischen Phasen (Erfurth & Arolt, 2003). Kraepelin ging davon aus, dass man klinische Kriterien definieren könne, durch welche alleine aus der Betrachtung des Querschnitts eine diagnostische Zuordnung zu einer der beiden Kategorien möglich wäre. Diese Auffassung wurde von Zeitgenossen wie Thalbitzer heftig kritisiert. Ein Jahrzehnt später vereinte Kraepelin die beiden Gruppen, um sie von der „*Dementia praecox*“ abzugrenzen (Erfurth & Arolt, 2003).

Diese Unterscheidung zwischen affektiven und schizophrenen Störungen prägt bis heute die meisten Klassifikationssysteme. In den 60er-Jahren erkannten Jules Angst, Carlo Perris und die Arbeitsgruppe um George Winokur, dass sich unipolar und bipolar affektive Störungen epidemiologisch, klinisch und prognostisch unterscheiden. Nicht zuletzt deswegen werden im DSM-5 und ICD-10 affektive Störungen in unipolare und bipolare Formen unterteilt (Brieger 2007). Im Vergleich zu den 70er-Jahren werden affektive Störungen in der psychiatrischen Versorgung heute dreimal häufiger diagnostiziert. Parallel dazu ist die Häufigkeit der Diagnose Schizophrenie um denselben Faktor zurückgegangen (Shean 2003). Dies liegt zum einen an einer Veränderung der diagnostischen Kriterien (engere Schizophrenie-Kriterien), zum anderen aber auch an einer niedrigschwelligeren Versorgung von Patienten mit affektiven Störungen (Brieger 2007).

1.1.2 Definition

Bipolare Störungen sind durch einen Wechsel von depressiven, manischen, hypomanischen und gemischten Episoden gekennzeichnet. Nach der Internationalen Klassifikation der Erkrankungen, 10. Edition (ICD-10; Dilling et al., 2004), die üblicherweise im deutschen klinischen Alltag zur Diagnostik angewandt wird, handelt es sich bei der bipolaren affektiven Störung um eine Erkrankung, die durch wiederholte (d.h. wenigstens zwei) Episoden charakterisiert ist, in denen Stimmung und Aktivitätsniveau des Betroffenen deutlich gestört sind. Dabei treten einmal eine gehobene Stimmung, vermehrter Antrieb und Aktivität (Manie oder Hypomanie) auf, dann wieder Stimmungssenkung, verminderter Antrieb und Aktivität (Depression).

Nach der ICD-10-Definition ist die Besserung zwischen den Episoden vollständig, wobei die Frage, ob bipolare Patienten an anhaltenden Einschränkungen auch zwischen den Krankheitsphasen leiden, kontrovers diskutiert wird. So konnten Torres et al. (2007) in einer Metaanalyse aufzeigen, dass bei bipolaren Patienten auch in euthymen Phasen neuropsychologische Einschränkungen in den Bereichen Aufmerksamkeit/Verarbeitungsgeschwindigkeit, Gedächtnis und Exekutivfunktionen bestehen. In einer Untersuchung von Hill et al. (2013) stellte sich heraus, dass bei bipolaren Patienten mit psychotischen Symptomen die kognitive Leistungsfähigkeit im Vergleich zu gesunden Kontrollen überdauernd eingeschränkt ist. Weitere Studien zeigten jedoch auf, dass diese Einschränkungen lediglich bei einem Teil der bipolaren Patienten beobachtet werden können (Altshuler et al., 2004; Martino et al., 2008; Iverson et al., 2011; Aminoff et al., 2013; Volkert et al., 2015). Während manche Untersuchungen einen Zusammenhang zwischen der Schwere der Symptome und den kognitiven Defiziten nahelegten (Lopez-Jaramillo et al., 2010; Aminoff et al., 2013; Bourne et al., 2013), konnte diese Befunde in anderen Studien nicht bestätigt werden (Hellvin et al., 2012; Bombin et al., 2013).

Eine Untersuchung von Volkert et al. (2015) legte nahe, dass anhaltende unterschwellige depressive Symptome und Schlafstörungen für die kognitiven Störungen zwischen den Phasen verantwortlich sind.

Rapid Cycling bezeichnet eine Verlaufsform der bipolaren Erkrankung, bei der innerhalb eines Jahres mindestens 4 depressive, manische, hypomanische oder gemischte Episoden auftreten, die durch eine Remission von mind. 2 Monaten Dauer oder durch einen Wechsel der Polarität voneinander abgegrenzt sind. Manische Phasen beginnen in der Regel abrupt und dauern zwischen 2 Wochen und 4-5 Monaten (im Mittel etwa 4 Monate). Depressionen tendieren zu längerer Dauer (im Mittel etwa 6 Monate), selten allerdings länger als ein Jahr (Dilling et al., 2004).

Es gibt bis heute keine überzeugende Strategie, unipolare und bipolare depressive Episoden voneinander zu unterscheiden. Die entsprechenden diagnostischen Kriterien sind nach ICD-10 und DSM-IV für unipolare und bipolare depressive Episoden identisch (Brieger 2007). Zur Diagnosestellung ist somit immer eine Längsschnittbetrachtung notwendig. Häufig manifestiert sich die bipolare Depression früher und abrupter als die unipolare. Bei bipolaren Patienten können auch gemischte Episoden vorkommen, d.h. es kommt zum gleichzeitigen Auftreten oder schnellen Wechsel von manischen und depressiven Symptomen. So kann trotz depressiver Stimmungslage z. B. eine Antriebssteigerung bestehen. Treten zwei oder mehr gemischte Episoden auf, wird die Diagnose einer bipolaren Erkrankung gestellt. Relevant wird dieser Bereich dadurch, dass gemischte affektive Episoden mit erhöhter Suizidalität einhergehen und schwieriger zu behandeln sind (Rottig et al., 2007).

Psychotische Symptome treten während der bipolaren Erkrankung v.a. in der Manie häufig auf, hier ist die differentialdiagnostische Abgrenzung zur schizoaffektiven und zur schizophrenen Erkrankung relevant, da sich die Therapieleitlinien zwischen den Erkrankungen unterscheiden.

Die Hypomanie ist eine quantitative Abschwächung der Manie. Eine natürliche Grenze zur Manie ist kaum auszumachen (Brieger 2007). Wenn sich manische mit depressiven Episoden abwechseln, spricht man von einer Bipolar-I-Störung. Wenn neben der Depression lediglich hypomane Episoden bestehen, bezeichnet man die Erkrankung als Bipolar-II-Störung (Erfurth & Arolt, 2003).

Akiskal, Angst und andere haben Argumente für ein breites bipolares Spektrum vorgeschlagen (Akiskal & Pinto, 1999; Akiskal et al., 2000). Sie zählen dazu Patienten mit rezidivierenden Depressionen, die zusätzlich "weiche" bipolare Charakteristika haben wie etwa Familienangehörige mit bipolar affektiver Störung, Patienten mit hyperthymen Temperament oder mit kurzen hypomanischen Stimmungsschwankungen unter Medikation (Brieger 2007).

Tabelle 1 zeigt typische Symptome der Depression, Tabelle 2 typische Symptome der Manie. In Tabelle 3 sind die Verlaufsformen der bipolaren Erkrankung nach ICD-10 zusammengefasst.

Tabelle 1: Symptome in depressiven Phasen nach ICD-10 (Dilling et al., 2004)

Hauptsymptome depressiver Episoden

1. gedrückte Stimmung (ändert sich von Tag zu Tag wenig, reagiert nicht auf Lebensumstände)
2. Interessensverlust/Freudlosigkeit
3. verminderter Antrieb/erhöhte Ermüdbarkeit

Andere häufige Symptome depressiver Episoden

1. verminderte Konzentration und Aufmerksamkeit
2. vermindertes Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen
3. Schuldgefühle und Gefühle von Wertlosigkeit
4. negative und pessimistische Zukunftsperspektiven
5. Suizidgedanken, erfolgte Selbstverletzung oder Suizidhandlungen
6. Schlafstörungen
7. verminderter Appetit

Tabelle 2: Symptome in manischen Phasen nach ICD-10 (Dilling et al., 2004)

Manische Symptome

1. Die Stimmung ist situationsinadäquat gehoben und kann zwischen sorgloser Heiterkeit und fast unkontrollierbarer Erregung schwanken.
2. Die gehobene Stimmung ist mit vermehrtem Antrieb verbunden, dies führt zu Überaktivität, Rededrang und vermindertem Schlafbedürfnis.
3. Die Aufmerksamkeit kann nicht mehr aufrechterhalten werden, es kommt oft zu starker Ablenkbarkeit.
4. Die Selbsteinschätzung ist mit Größenideen oder übertriebenem Optimismus häufig weit überhöht.
5. Der Verlust normaler sozialer Hemmungen kann zu einem leichtsinnigen, rücksichtslosen oder in Bezug auf die Umstände unpassenden und persönlichkeitsfremden Verhalten führen.

Tabelle 3: Einteilung bipolar affektiver Erkrankungen nach ICD-10 (Dilling et al., 2004)

Kodierung	Diagnose
F31.0	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig hypomanische Episode
F31.1	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig manische Episode ohne psychotische Symptome
F31.2	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig manische Episode mit psychotischen Symptomen
F31.3	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig leichte oder mittelgradige depressive Episode
F31.4	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome
F31.5	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen
F31.6	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig gemischte Episode (Mischung oder rascher Wechsel von manischen, hypomanischen und depressiven Symptomen)
F31.7	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig remittiert
F31.8	Sonstige bipolare affektive Störung <ul style="list-style-type: none">• Bipolar-II-Störung: neben einer oder mehreren depressiven Episoden treten eine oder mehrere hypomanische Episoden auf, aber keine manischen• Wiederkehrende manische Episoden o.n.A.
F31.9	Nicht näher bezeichnete bipolare affektive Störung

1.1.3 Epidemiologie und Verlauf

Die Lebenszeitprävalenz der Bipolar-I-Störung liegt bei ca. 1-1,5% (Brieger & Marneros, 2004). Die Lebenszeit-Prävalenz von Bipolar-II-Störungen beträgt bei Erwachsenen 0,4 % und bei Adoleszenten 1,5 %. Die höhere Prävalenz bei Adoleszenten kann dadurch erklärt werden, dass einige Patienten mit Bipolar-II-Störung im Verlauf entweder eine Bipolar-I-Störung entwickeln oder Komorbiditäten auftreten, welche die Symptome der Hypomanie verdecken (Merikangas & Lamers, 2012). Störungen mit breitem bipolarem Spektrum sind bei 6-10% der Allgemeinbevölkerung im Laufe ihres Lebens festzustellen (Angst et al., 2003). Männer und Frauen sind gleich häufig von bipolar affektiven Störungen betroffen, außer bei Rapid-Cycling-Verläufen, die bei Frauen gehäuft auftreten. Das Ersterkrankungsalter liegt in der Regel vor dem 30., nicht selten vor dem 20. Lebensjahr. Erste Symptome einer bipolaren Störung sind fast immer in die Adoleszenz (und früher) zurückzuverfolgen, ohne dass sie dann als krankhaft bewertet wurden (Brieger 2007).

Die Kraepelin zugeschriebene Dichotomie, dass Schizophrenien eine schlechte und manisch-depressive Erkrankungen eine gute Prognose haben, greift zu kurz. Bipolar affektive Störungen verlaufen regelhaft mit mehreren Episoden und sind überwiegend chronische Erkrankungen (Brieger 2007). Im Verlauf einer bipolar affektiven Störung sind Patienten im Schnitt nur ca. 50 % der Zeit symptomfrei. Die andere Hälfte der Zeit überwiegen depressive gegenüber (hypo)manischen oder gemischten Symptomen. Ganz besonders gilt dies für die Bipolar-II-Störung, bei der Patienten etwa 20-mal häufiger depressive als hypomanische Symptome berichten (Judd et al., 2002). Etwa 5-10% der bipolar affektiven Patienten versterben durch Suizid (Goodwin & Jamison, 2007), dies ist ein mindestens 15-fach erhöhtes Suizidrisiko gegenüber der Allgemeinbevölkerung. Gemischte Episoden sind ein besonderes Risiko für Suizid (Brieger 2007) und prognostisch ungünstiger.

Es besteht eine Komorbidität zwischen der bipolaren Erkrankung und Angsterkrankungen, Abusus von Alkohol und illegalen Drogen, Persönlichkeitsstörungen, Zwangsstörungen und der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung.

Menschen, die an einer bipolar-affektiven Störung erkrankt sind, werden häufig arbeitsunfähig, in einer Stichprobe bipolarer Probanden waren mehr als ein Viertel im Alter von 37 Jahren und mehr als die Hälfte im Alter von 46 Jahren berentet (Brieger et al., 2004).

Die bipolare Erkrankung ist somit eine stark beeinträchtigende psychiatrische Erkrankung mit erheblichen gesundheitsökonomischen Folgen (Runge & Grunze, 2004).

1.1.4 Ätiologie und das Konzept der Endophänotypen

Man geht heute von einer multifaktoriellen Entstehung der bipolaren Erkrankung aus, bei der genetische, aber auch neurobiologische und psychosoziale Faktoren eine Rolle spielen.

Kopplungsstudien legen nahe, dass die genetische Komponente an der Entstehung der bipolaren Erkrankung einen wesentlichen Anteil hat. So konnte in Zwillingsstudien gezeigt werden, dass bei eineiigen Zwillingen die Wahrscheinlichkeit, dass beide an der Erkrankung leiden, wenn der erste von einer bipolaren Erkrankung betroffen ist, je nach Studie zwischen 40-70% liegt, während die Wahrscheinlichkeit bei zweieiigen Zwillingen bzw. sonstigen Geschwistern auf ca. 5-10% fällt und bei nicht verwandten Individuen mit 0,5-1,5% noch niedriger liegt (Craddock & Forty, 2006).

Bei der Identifizierung von relevanten Genen steht man vor dem Problem, dass die Klassifikationssysteme psychiatrischer Erkrankungen nicht biologisch fundiert sind, sondern sich an klinischen Symptomen orientieren. Dies führt dazu, dass häufig ätiologisch heterogene Störungen beschrieben werden, die mehrere Subtypen zusammenfassen (Gottesmann & Gould, 2003). Aus diesem Grunde ist die Untersuchung von Endophänotypen vielversprechend.

Das Endophänotypenkonzept wurde von Gottesmann und Shields zur Erforschung der genetischen Basis der Schizophrenie in die Psychiatrie eingeführt (Gottesmann & Shields, 1972; Shields & Gottesman, 1973) und hat

sich inzwischen zu einer wichtigen und häufig angewandten Strategie entwickelt, um die genetischen Grundlagen komplexer neuropsychiatrischer Erkrankungen aufzuklären (Gottesmann & Gould, 2003).

Bei Endophänotypen handelt es sich um messbare Größen, die entlang des Signalwegs zwischen distalem Genotyp und Erkrankung (Phänotyp) liegen. Sie haben somit einen näheren, direkteren Bezug zum Genotyp (Gottesmann & Gould, 2003) und sind mit den neurobiologischen Ursachen einer psychiatrischen Erkrankung stärker assoziiert als der klinische Phänotyp (Severus et al., 2008).

Ein Endophänotyp sollte eine einfachere genetische Architektur und idealerweise geringere Gen-Umwelt-Interaktionen aufweisen als die damit assoziierte Erkrankung (Gottesmann & Gould, 2003; Cannon & Keller, 2006). Ebenso wie der Phänotyp stellt der Endophänotyp ein Endprodukt von Genotypen dar, das jedoch einfacher zu erfassen ist, da es durch weniger Gene, eine höhere Penetranz und geringere Umwelteinflüsse charakterisiert ist (Severus et al., 2008). Viele Endophänotypen zeigen keine ausgeprägte Spezifität für einen bestimmten Phänotyp, sondern sind vielmehr mit verschiedenen komplexen Erkrankungen assoziiert (Zobel & Maier, 2004; Quednow & Pintsov, 2012). Nach Cannon & Keller (2006) ist die Identifikation solcher krankheitsübergreifenden Endophänotypen erstrebenswert, weil diese dabei helfen können, die genetischen Korrelationen zwischen den Erkrankungen zu verstehen und die pleiotropen Gene zu finden, welche die verschiedenen Krankheitsbilder beeinflussen.

Die für die Analyse von Endophänotypen zur Verfügung stehenden Methoden beinhalten neurophysiologische, neuropsychologische, biochemische, endokrinologische und bildgebende Verfahren (Gottesmann & Gould, 2003). Die Messung des Endophänotyps sollte möglichst einfach, objektiv, stabil und zuverlässig sein (Zobel & Maier, 2004, Flint & Munafò, 2007) und idealerweise durch eine standardisierte, laborbasierte Methode erfolgen (Quednow & Pintsov, 2012).

Für die psychiatrische Forschung wurden von Gottesmann & Gould (2003) sowie von Zobel & Maier (2004) fünf Kriterien vorgeschlagen, die auf einen Endophänotypen zutreffen sollten:

1. Der Endophänotyp und die Erkrankung sind in der Population assoziiert.

2. Der Endophänotyp ist vererbbar.
3. Der Endophänotyp ist stabil, er sollte schon vor Ausbruch der Erkrankung bestehen und wird nicht durch externe Einflüsse (z. B. Medikationseffekte) verändert.
4. Der Endophänotyp wird gemeinsam mit der Erkrankung vererbt (Kosegregation).
5. Von der Erkrankung nicht betroffene Angehörige zeigen ebenfalls eine erhöhte Assoziation mit dem Endophänotyp.

Bislang konnten jedoch nur wenige Endophänotypen alle geforderten Kriterien, inklusive der zeitlichen Stabilität, erfüllen (Gottesmann & Gould, 2003; Quednow & Pintsov, 2012).

Das Endophänotypenkonzept legt nahe, dass psychiatrische Diagnosen weiter aufgeschlüsselt werden können, wovon man sich eine direktere und erfolgreichere genetische Analyse erhofft. In Verbindung mit genetischen Untersuchungen könnten Endophänotypen dazu beitragen, klinische Klassifikationen und Diagnosen zu verbessern (Gottesmann & Gould, 2003), indem sie den Ausgangspunkt für eine biologisch orientierte Klassifikation psychiatrischer Erkrankungen darstellen. Hierdurch könnte eine größere ätiologische Homogenität erreicht werden (Zobel & Maier, 2004).

Zudem könnten durch die Identifikation der einer Erkrankung zu Grunde liegenden Mechanismen neue pharmakologische Behandlungsstrategien entwickelt werden, die spezifischer und damit effizienter und nebenwirkungsärmer wirken (Quednow & Pintsov, 2012).

Die Endophänotypenstrategie wurde bereits in anderen Bereichen der Medizin bei der Aufklärung komplexer Erkrankungen wie Diabetes mellitus (Mitchell et al., 2000), Adipositas (Comuzzi et al., 1997; Willer et al., 2009), Osteoporose (Kammerer et al., 2003; Kiel et al., 2007) und Herzrhythmusstörungen (Keating et al., 1991; Keating & Sanguinetti, 2001) erfolgreich angewandt (Glahn et al., 2014).

Im psychiatrischen Bereich konnten mittels endophänotypenbasierter Methoden einzelne Krankheitsgene für die spät beginnende Alzheimererkrankung (Sandbrink et al., 1996) und den Alkoholismus (Osier et al., 2002) identifiziert werden (Zobel & Maier, 2004).

Aufgrund der genetischen Komplexität und phänotypischen Heterogenität der bipolar-affektiven Erkrankung werden auch in diesem Bereich große Anstrengungen unternommen, um geeignete Endophänotypen zu identifizieren. Beispiele für Endophänotypen, die im Zusammenhang mit der bipolaren Erkrankung definiert wurden, sind vermehrte Hyperdensitäten in der weißen Substanz (Ahearn et al., 2002), basale intrazelluläre Kalziumspiegel (Yoon et al., 2001), eine veränderte Regulation von zirkadianen Rhythmen (Benedetti et al., 2004) sowie unterschwellige Stimmungslabilität (Perugi & Akiskal, 2002). Manche Autoren sehen auch in bestimmten affektiven Temperamenten mögliche Endophänotypen für die bipolare Erkrankung (Mahon et al., 2013). Verschiedene neurokognitive Funktionen wie z. B. das Arbeitsgedächtnis, das verbale Gedächtnis sowie die Daueraufmerksamkeit wurden als Kandidatenendophänotypen kontrovers diskutiert (Martinez-Aran et al., 2000; Balanza-Martinez et al., 2008; Bora et al., 2009; Glahn et al., 2010a).

Wie bei den meisten psychiatrischen Erkrankungen ist die klinische Manifestation der bipolaren Störung jedoch nicht ausschließlich durch genetische Faktoren festgelegt, sondern kann im Sinne eines Vulnerabilitäts-Stress-Modelles als ein Zusammenspiel von Umweltfaktoren und genetischer Prädisposition erklärt werden. Dies wird insbesondere auch dadurch deutlich, dass für eineiige Zwillinge nur eine unvollständige Konkordanz nachgewiesen werden konnte. Umweltfaktoren, für die eine Relevanz in Bezug auf den Ausbruch der bipolaren Erkrankung gezeigt werden konnte, sind belastende Lebensereignisse und das soziale Umfeld (Alloy et al., 2005).

1.2 Risikogene der bipolar-affektiven Erkrankung

Auch wenn die Ätiologie der bipolaren Erkrankung noch nicht vollständig geklärt ist, kann man davon ausgehen, dass genetische Faktoren eine große Rolle spielen (McGuffin et al, 2003). Um Suszeptibilitätsgene für die bipolare Erkrankung zu entdecken, wurden in der Vergangenheit Kopplungsstudien, Kandidatengen-Assoziationsstudien und genomweite Assoziationsstudien (GWAS) durchgeführt.

Im Rahmen einer genomweiten Kopplungsanalyse werden meist große Familien mit mehreren Erkrankten untersucht. Man spricht von Kopplung, wenn ein polymorpher Marker und der gesuchte Krankheitsort gemeinsam vererbt und nicht im Rahmen von meiotischen Rekombinationseignissen voneinander getrennt werden. Die Wahrscheinlichkeit einer gekoppelten Vererbung ist abhängig vom Abstand zwischen Marker- und Genort und sinkt, je weiter diese voneinander entfernt liegen (Johannssen 2010).

In einer Assoziationsstudie wird die Frequenz eines bestimmten Allels in einer Gruppe von Erkrankten mit der einer gesunden Kontrollgruppe verglichen und statistisch ausgewertet. Unter Assoziation versteht man in diesem Zusammenhang das überzufällig häufige Auftreten eines Risikoallels in einem der Kollektive. Meistens werden im Rahmen von Fall-Kontroll-Studien verschiedene SNPs (*single nucleotide polymorphisms*, Einzelbasenpolymorphismen) eines Kandidatengens auf Assoziationen mit einer Erkrankung analysiert. Unter SNPs werden Variationen einzelner Basenpaare in einem DNA-Strang bezeichnet. SNPs stellen ca. 90% aller genetischen Varianten im menschlichen Genom dar. Je nach Basenaustausch kann die Information des Codon verändert sein. Codiert das Triplet weiterhin für die gleiche Aminosäure, spricht man von einem synonymen SNP. Bei einem nicht-synonymen SNP erfolgt ein Aminosäurewechsel. Liegt ein nicht-synonymer SNP in einer codierenden Region, so bezeichnet man diesen als cSNP (*coding*SNP). Dieser kann eine Auswirkung auf die Proteinfunktion haben und physiologische Defekte nach sich ziehen. rSNPs (*regulatory*SNPs) können die Genregulation stören, diese liegen

häufig in regulatorischen Regionen und beeinflussen die Transkription und somit die Proteinkonzentration. Durch srSNPs (*structural RNAs* SNPs) kann die RNA-Prozessierung gestört werden, so kann eine Basenänderung an einer Spleißstelle zu einer mRNA führen, die für ein funktionsloses Protein codiert. Besondere Bedeutung für die Assoziationsstudien haben SNPs, die über eine veränderte Genexpression eine funktionelle Auswirkung haben (Johannssen 2010). Durch genomweite Assoziationsstudien (GWAS) lassen sich große Mengen verschiedener Allele gleichzeitig und zeitsparend untersuchen (Psychiatric GWAS Consortium Coordinating Committee, 2009).

Bisher wurden über 40 Kopplungs-Untersuchungen für die bipolare Erkrankung veröffentlicht. In den verschiedenen Meta-Analysen zeigte sich die stärkste Evidenz für 13q und 22q als Suszeptibilitäts-Loci (Segurado et al., 2003). In einer kombinierten Untersuchung zeigten 6q21-q256q21-q25 und 8q24 eine genomweite Signifikanz (McQueen et al., 2005). Trotzdem konnten die zugrundeliegenden Gene zunächst noch nicht identifiziert werden.

Betrachtet man die Studien zu den Kandidatengenen, so zeigt sich, dass viele Gene mit der bipolaren Erkrankung assoziiert sind, aber sich keines davon als ein spezielles Suszeptibilitätsgen für die bipolare Erkrankung herausstellte (Domschke & Reif, 2012). Unter den am besten zu replizierenden Genen waren *DISC1*, *DAOA/G72*, *BDNF*, *TPH2*, *NRG1*, *ARNTL/CLOCK* und *FAT* (Barnett & Smoller, 2009). Da es keine gemeinsamen Loci mit großem Effekt, sondern mehrere Gene mit kleinen Effektstärken gab, die das Risiko der bipolaren Erkrankung erhöhen, wurden GWAS als vielversprechend eingeschätzt. Hierdurch wurden zahlreiche neue Risikogene veröffentlicht. Baum et al. (2008a) berichteten über eine genomweite Signifikanz von rs10120253 im Intron 1 von *DGKH* (Diacylglycerol Kinase, eta). Das UK Wellcome Trust Case–Control Consortium (WTCCC, 2007) zeigte eine genomweite Signifikanz für Marker neben *PALB2*, *NDUFAB1* und *DCTN5*. Sklar et al. (2008) berichteten signifikante Ergebnisse für *MYO5B*, *TSPAN8* und *EGFR*. Die Metaanalysen der Daten des WTCCC und von Sklar zeigten eine hohe Evidenz für *CACNA1C* und *ANK3* (Ferreira et al., 2008). Die in den GWAS gefundenen Risikogene konnten in

manchen Fällen repliziert werden (*DGKH* (Baum et al., 2008b; Ollila et al., 2009); *SORCS2* und *DFNB31* (Ollila et al., 2009); *CACNA1C* (Green et al., 2010); *ANK3* (Schulze et al., 2009; Scott et al., 2009; Smith et al., 2009; Lee et al., 2011); *TSPAN8* (Scholz et al., 2010)), während andere Replikationsversuche negativ ausfielen (Manchia et al., 2009; Tesli et al., 2009, Weber et al., 2011).

In unserer Arbeitsgruppe wurden SNPs in Risikogenen, die in vorausgehenden GWAS signifikant mit der bipolaren Erkrankung assoziiert waren, in einem Sample von 380 bipolaren dänischen und deutschen Patienten genotypisiert (Weber et al., 2011). Die Gene wurden nach der Stärke ihrer Assoziationen, biologischer Rationale und nach den beteiligten Stoffwechselwegen gewählt. So wurden 88 SNPs in 14 ausgesuchten Genen (*ANK3*, *ARNT2*, *CACNA1C*, *CMTM8*, *DFNB31*, *DGKH*, *EGFR*, *NALCN*, *NPAS3*, *NXN*, *SLC19A3*, *SLC29A3*, *SLC39A3*, *SORCS2*) untersucht. Nach der Korrektur für multiples Testen blieben 2 SNPs in *DGKH* (rs1170169 und rs9525580) signifikant mit der bipolaren Erkrankung assoziiert. Nominal waren 8 weitere signifikante Ergebnisse im gesamten bipolaren Sample zu finden und 13 SNPs nur in einer der bipolaren Untergruppen (d.h. nur in der dänischen oder der deutschen Subpopulation). Alle 23 nominal assoziierten Marker wurden in einem zweiten Schritt in einer Stichprobe von Patienten mit unipolarer Depression (UPD) und einer Stichprobe von Patienten mit einem adulten Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom (aADHD) untersucht, um zu prüfen, ob diese Assoziationen spezifisch für das bipolare Sample (BPD) waren. Nach der krankheitsübergreifenden Genotypisierung zeigten sich 12 SNPs in 4 Genen (*CMTM8*, *DGKH*, *NPAS3* und *SLC39A3*), die nominal mit zumindest einem der untersuchten Phänotypen assoziiert waren. Hierbei waren 10 nominale Assoziationen im kombinierten BPD-Sample zu finden, 7 im kombinierten UPD-Sample und 6 im aADHD-Sample. Tabelle 4 gibt einen Überblick über die nominal signifikanten Befunde.

Tabelle 4: nominal signifikante Befunde für BPD und die entsprechenden Ergebnisse für UPD und aADHD nach Weber et al., 2011

SNP	Alleles		N=630 Controls % d	Complete BPD sample (N=380)			Complete UPD sample (N=387)			Adult ADHD sample (N=535)		
				Cases % d	Nominal p-value	Bonferroni p-value	Cases % d	Nominal p-value	Bonferroni p-value	Cases % d	Nominal p-value	Bonferroni p-value
	Minor	Major										
CMTM8 ; chromosome 3												
rs12496256	G	A	0.336	0.282	0.013	1	0.303	0.181	1	0.313	0.250	1
rs6803740	G	A	0.165	0.210	0.014	1	0.183	0.289	1	0.198	0.041	0.941
DGKH ; chromosome 13												
rs1170191	A	G	0.159	0.197	0.026	1	0.213	0.003	0.059	0.170	0.455	1
rs1170169	G	C	0.303	0.405	1.5 × 10 ⁻⁴	0.013	0.402	2.8 × 10 ⁻⁴	0.006	0.354	0.046	1
rs2148004	G	A	0.317	0.280	0.056	1	0.256	0.005	0.114	0.289	0.152	1
rs994856	G	A	0.401	0.455	0.017	1	0.454	0.024	0.556	0.454	0.012	0.277
rs9525580	A	G	0.232	0.312	8.1 × 10 ⁻⁵	0.007	0.284	0.012	0.267	0.293	0.001	0.023
rs9525584	C	T	0.481	0.423	0.013	1	0.391	1.2 × 10 ⁻⁴	0.003	0.444	0.083	1
rs1170101	G	A	0.277	0.349	7.1 × 10 ⁻⁴	0.063	0.353	4.0 × 10 ⁻⁴	0.009	0.304	0.152	1
rs347405	C	G	0.449	0.493	0.056	1	0.468	0.423	1	0.492	0.043	0.987
NPAS3 ; chromosome 14												
rs17455703	G	A	0.296	0.253	0.041	1	0.252	0.070	1	0.250	0.016	0.359
SLC39A3 ; chromosome 19												
rs4806874	G	A	0.314	0.269	0.033	1	0.293	0.327	1	0.309	0.788	1

Die meisten der replizierten SNPs befanden sich auf *DGKH* (BPD: sechs SNPs; UPD: sieben SNPs; aADHD: 4 SNPs), welches als einziges Gen in dieser Studie SNPs enthielt, die nach der Bonferroni-Korrektur signifikant für die bipolare Erkrankung waren (rs1170169 und rs9525580).

Es wurde dann eine Haplotyp-Analyse mit den krankheitsübergreifend genotypisierten SNPs durchgeführt. Die stärkste Assoziation mit der bipolaren Erkrankung bestand für *DGKH* Block 2 (rs994856–rs9525580–rs9525584) Haplotyp GAT (*DGKH*-GAT). Für das bipolare Sample zeigte sich, dass *DGKH*-GAT signifikant häufiger auftrat als in der Kontrollgruppe. Dieses Ergebnis war nominal signifikant und die family-wise error rate (FWER) betrug unter 5%. Man kann nach diesem Ergebnis also davon ausgehen, dass *DGKH*-GAT für die bipolare Erkrankung prädisponiert. Der komplementäre Haplotyp AGC zeigte

einen nominal protektiven Effekt im bipolaren Sample. Zudem stellte sich heraus, dass Haplotyp GCG (rs1170191-1170169-rs2148004) in *DGKH* Block I einen nominal signifikanten protektiven Effekt für die bipolare Erkrankung darstellt, während Haplotyp GGA nach der FWER im bipolaren Sample signifikant erhöht war. Die Haplotyp-Assoziationen von anderen Genen als *DGKH* hatten nach der Korrektur durch multiples Testen keinen Bestand mehr.

Auch für die beiden anderen Fallgruppen, d.h. für UPD und aADHD, war in der Untersuchung von Weber et al. die Häufigkeit von *DGKH-GAT* im Vergleich zu den Kontrollgruppen nominal signifikant erhöht. Während die FWER für aADHD unter 5% betrug, lag sie bei UPD leicht über dieser Schwelle. Man kann also annehmen, dass *DGKH-GAT* für aADHD und wahrscheinlich auch für UPD prädisponiert. Beide Fallgruppen zeigten in der Haplotypanalyse ebenso wie das bipolare Sample von allen untersuchten Haplotypen die stärkste Assoziation mit *DGKH-GAT*.

1.3 *DGKH* und *DGKH-GAT*

DGKH ist ein vielversprechendes Kandidatengen für die bipolare Störung, weil sein Genprodukt im Phosphatidyl-Inositol-Signaltransduktionsweg beteiligt ist, von dem angenommen wird, dass er eine große Rolle bei der Wirkungsweise von Lithium spielt. Die Aufgabe von *DGKH* ist es, Diacylglycerol (DAG) zu metabolisieren, welches durch Spaltung von PIP₂ zu PIP₃ und DAG durch Phospholipase C entsteht. DAG wiederum aktiviert die Proteinkinase C (PKC), welche für die Phosphorylierung verschiedener Proteine verantwortlich ist. Manji und Lenox (1999) konnten bei dauerhaft mit Lithium behandelten Ratten eine Reduktion von PKC-Isoenzymen im Hippokampus sowie eine Reduktion eines wichtigen PKC-Substrates nachweisen. Durch den Einfluss von Lithium auf den PKC-Signaltransduktionsweg werden über komplexe Effekte Gen- und Proteinexpressionen reguliert, welche in neuroplastische Langzeitprozessen (wie z. B. dem Umbau des Zytoskeletts) im Gehirn involviert sind und der überdauernden Stimmungsstabilisierung zugrunde liegen könnten (Manji und Lennox, 1999). Auch wenn die genaue Aufgabe von *DGKH* noch nicht vollständig

bekannt ist, so ist es somit wahrscheinlich an entscheidenden Metabolisierungsschritten für die Wirkungsweise von Lithium beteiligt.

Die GWAS von Baum et al. (2008, a,b) deutete darauf hin, dass *DGKH* mit der bipolaren Störung assoziiert ist. In anderen Studien zur bipolaren Erkrankung und Ansprechen von Lithium dagegen konnte dies nicht repliziert werden (Manchia et al., 2009, Tesli et al., 2009), 2 weitere Studien waren nicht eindeutig (Ollila et al., 2009; Squassina et al., 2009). Moya et al. (2010) hingegen berichten über eine erhöhte Expression von *DGKH* in *post-mortem* Hirngewebe von bipolaren Patienten, bei welchen allerdings der Genotyp nicht bestimmt wurde.

In unserer Arbeitsgruppe zeigte die Studie von Weber et al. einen Zusammenhang zwischen *DGKH* und der bipolaren Erkrankung. Die wichtigsten der hier ermittelten SNPs wurden in früheren Untersuchungen allerdings nicht berichtet, so dass die Studie die vorausgehenden Ergebnisse nicht im eigentlichen Sinne replizieren konnte.

Zwei Haplotypen waren in der Untersuchung von Weber et al. signifikant mit Erkrankung assoziiert, vor allem rs994856/rs9525580/rs9525584 GAT (*DGKH*-GAT). *DGKH*-GAT war immer häufiger bei Erkrankten als bei den Kontrollen zu finden (Kontrollen: 23%; BPD: 31%; UPD: 29%; aADHD: 30%), während der AGC-Haplotyp bei Betroffenen immer seltener war (Kontrollen: 48%; BPD: 42%; UPD: 39%; aADHD: 45%). Während die Daten von Weber et al. und eine amerikanische Untergruppe aus HapMap (HapMap bezeichnet ein internationales Projekt mit dem Ziel der Kartographierung der Haplotypen des menschlichen Genoms) nahelegen, dass AGT die Hauptallele sind, lässt die schwarzafrikanische Untergruppe aus HapMap vermuten, dass die AGC-Allele evolutionär älter sind. Der GAT-Haplotyp scheint evolutionär jünger zu sein und daher die Risikovariante zu tragen (Weber et al., 2011). Zudem konnten wir in unserer Arbeitsgruppe zeigen, dass der *DGKH*-GAT-Haplotyp einen Einfluss auf das Amygdalavolumen spezifisch bei bipolaren Patienten im Vergleich zu schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollen hat (Kittel-Schneider et al. 2014).

1.4 Der OPCRIT als Instrument zur Erfassung von klinischen Symptomen

1.4.1 Allgemeines

Der OPCRIT (Operational CRITeria Checklist) ist eine Checkliste von Symptomen, die aus den operationalisierten Kriterien für die wichtigsten psychiatrischen Klassifizierungen entstanden sind und enthält begleitende Algorithmen, nach denen Diagnosen in verschiedenen Klassifikationssystemen generiert werden können (McGuffin et al., 1991; Farmer et al., 1992).

Der OPCRIT wurde ursprünglich zur Vereinfachung der Diagnostik von psychotischen und affektiven Erkrankungen für die molekulargenetische Forschung entworfen (Craddock et al., 1996). Er wurde auch in einer Vielzahl von klinischen, epidemiologischen und biologischen Forschungsarbeiten angewendet (Castle et al., 1991). Seine ausgedehnte Verwendung in der Forschung in den letzten zwei Jahrzehnten ist dadurch bedingt, dass Diagnosen in unterschiedlichen Klassifikationssystemen erstellt und Symptome systematisch und umfassend erfasst werden können (Brittain et al., 2013). Der OPCRIT ist ein reliables (McGuffin et al., 1991, Williams et al., 1996; Matsuura et al., 2004), weitverbreitetes und validiertes (Craddock et al., 1996; Azevedo et al., 1999) Erhebungswerkzeug. Wir entschlossen uns deshalb, für unsere weitere Arbeit den OPCRIT als Instrument zur strukturierten Erfassung von klinischen Symptomen zu verwenden.

Um die durch den OPCRIT erfassten klinischen Symptome statistisch sinnvoll auswerten zu können, ist eine Zusammenfassung der einzelnen Items zu Dimensionen notwendig, weil der T-Test bei vielen Items zu stark auf alpha-Fehler korrigiert werden müsste.

1.4.2 Einteilung des OPCRIT in Dimensionen

Die unterschiedlichen psychiatrischen Erkrankungen zeigen zum Teil Überschneidungen in Bezug auf Risikofaktoren, klinischer Ausprägung, Behandlungsmöglichkeiten und Verlauf. Dieser Mangel an Differenzierungsmöglichkeit warf in der Vergangenheit Zweifel an dem klinischen Nutzen der kategorialen Klassifikationssysteme auf und führte dazu, dass nach alternativen Möglichkeiten zur Einteilung von psychiatrischen Erkrankungen gesucht wurde. Eine Möglichkeit ist die Identifikation von psychopathologischen Dimensionen (Gruppen von Symptomen, die zusammen häufiger auftreten als es durch die Häufigkeit des einzelnen Symptoms zu erwarten wäre) durch explorative Faktorenanalyse (EFA). Individuen werden dann dadurch definiert, welchen Punktwert sie in den verschiedenen Dimensionen erreichen, die nebeneinander bestehen können (Allardyce et al., 2007). Maciukiewicz et al. (2012) beschrieben die Faktorenanalyse als ein extrem hilfreiches Werkzeug für die Erforschung von gut definierten klinischen Unter-Phänotypen. Der OPCRIT erwies sich als ein geeignetes Instrument zur dimensional Annäherung an Erkrankungen (Allardyce et al., 2007). Entsprechend wurden in der Vergangenheit mit den durch den OPCRIT gewonnenen Symptomen zahlreiche Faktorenanalysen durchgeführt, um geeignete Dimensionen zu ermitteln. Es entstanden Faktorenmodelle, die von einer bis zu acht Dimensionen reichten (Serretti & Olgiati, 2004). Serretti und Olgiati veröffentlichten 2004 eine Studie, in welcher sie 6 konkurrierende Faktorenmodelle vergleichen, indem sie Bestätigungs-Faktorenanalysen zu folgenden Modellen vornahmen:

1. Eine einzige Dimension
2. Positiv-manische Items, negativ-depressive Items (2 Dimensionen)
3. Wie 2 mit einer zusätzlich desorganisierten Dimension (3 Dimensionen)
4. A: Positiv, Negativ, Depressiv und Manisch (4 Dimensionen)
4. B: wie 4.A, aber Anhedonie und Apathie fallen hier unter Depressiv anstatt wie in 4.A unter Negativ (4 Dimensionen)
5. wie 4.B mit einer zusätzlichen desorganisierten Dimension (5 Dimensionen)

Dabei kamen Serretti und Olgiati zu dem Schluss, dass die 4- oder 5-Faktorenmodelle sich viel besser bewährten als die einfacheren. Insgesamt erwies sich das 5-Faktorenmodell als das geeignetste, welches Negativsymptome, Positivsymptome, Depression, Manie und Desorganisation umfasste.

2012 wurde von Maciukiewicz et al. eine Studie veröffentlicht, in welcher die Faktorenstruktur von 499 Bipolar- und 443 Schizophrenie-Patienten untersucht wurde, indem Dimensions-Reduktionstechniken verwendet wurden.

Die Patienten wurden mittels OPCRIT befragt. Es wurden dabei Symptome über die gesamte Lebensspanne erfasst, so wie es von Farmer et al. (1992) vorgeschlagen wurde. Items, die nicht mit dem Phänotyp zusammenpassten, wurden nicht *a priori* ausgeschlossen, weshalb die Endergebnisse nur auf den statistischen Berechnungen beruhten. Als Ergebnis definierten Maciukiewicz et al. eine stabile und interpretierbare Faktorenstruktur. Diese zusätzlichen Items, die in anderen Studien nicht zugelassen wurden, führten zur Entdeckung von neuen Dimensionen.

Im Gegensatz zu anderen Studien wurden die Items bei Maciukiewicz et al. nicht binär behandelt (vorhanden vs. nicht vorhanden), sondern es wurde eine allgemeine Skalierung von 1-3 vorgenommen. Falls die Items mehr Antwortmöglichkeiten enthielten, wurden diese entsprechend der vorgegebenen Skalierung reduziert. Abbildung 1 zeigt die Einzelheiten der vorgenommenen Skalierung.

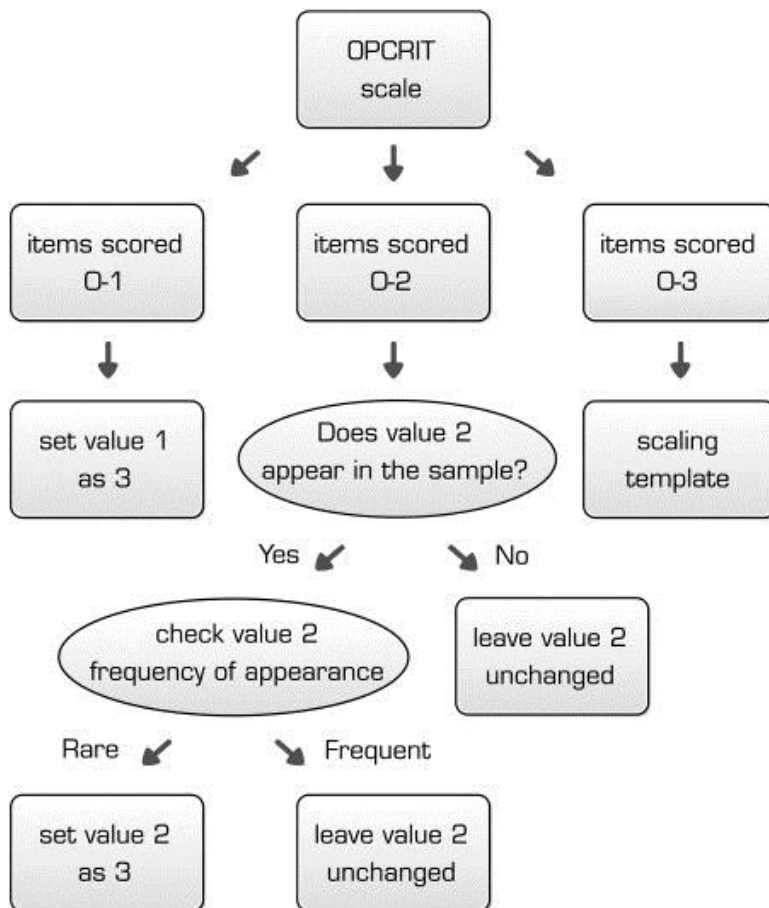


Abbildung 1: Entscheidungsbaum zur Skalierung der OPCRIT-Ergebnisse nach Maciukiewicz et al., 2012

Um die endgültige Faktorenstruktur zu erhalten, wurden bei Maciukiewicz et al. folgende Kriterien verwendet:

1. Häufigkeit des Auftretens: Ausschluss von Variablen, die bei weniger als 5% der Bevölkerung auftreten (wie von Serretti und Olgiati 2004 vorgeschlagen)
2. Varianz: Ausschluss von Items, deren Varianz beinahe Null oder 0 beträgt. Die Anwesenheit solcher Variablen störte die Faktorenstruktur.
3. Korrelation und Anti-Image-Matrix: Die Untersuchung der Korrelationsmatrix führte zur Verwerfung von nicht korrelierten Variablen. Die Anti-Image-Matrix wurde überprüft, um festzustellen, ob alle diagonalen Elemente 0,5 überschritten.

Maciukiewicz et al. wendeten zur Ermittlung der Faktorenstruktur Hauptkomponentenanalysen und Maximum-Likelihood-Faktoren-Analysen an. Die Schwelle für signifikante Faktorladungen betrug 0,4. Varimax und Promax-Rotationen wurden durchgeführt, um die aussagekräftigsten Faktoren zu identifizieren.

Für das kombinierte Sample wurden 9 interpretierbare Faktoren ermittelt, nämlich „Depression“ (depression), „Atypische Depression“ (atypical depression), „Desorganisation“ (disorganization), „Soziales Funktionsniveau“ (social functioning), „Erregung“ (excitement), „Positiv/Erstrangsymptome nach Schneider (FRS)“ (positive), „Psychotisch“ (psychotic), „Substanzgebrauch“ (substance use) und „Negativ“ (negative). Diese erklärten 64% der Varianz und setzten sich aus 60 Items zusammen (siehe Tabelle 8).

Im Vorfeld hatten Toomey et al. (1998) sowie Serretti und Olgiati (2004) im kombinierten Sample die Dimensionen „Depression“, „Erregung“, „Desorganisation“, „Negativ“ und „Positiv“ beschrieben. Die Entdeckung einer psychotischen Dimension zusätzlich zur Positiven/FRS-Dimension wurde von Maciukiewicz et al. als Bestätigung dafür interpretiert, dass Positivsymptome ihre eigene dimensionale Struktur haben (Oulis et al., 2007). In einer vorausgehenden Studie von Rosenman et al. (2003) wurde „Substanzgebrauch“ als Faktor in großen klinischen Samples mit psychotischen Erkrankungen entdeckt. Die Dimension „Atypische Depression“ wurde auch von Serretti et al. (1998) ermittelt. Die Dimension „Soziales Funktionsniveau“ war vor Maciukiewicz et al. (2012) noch nicht beschrieben worden. Von Allardyce et al. wurde allerdings schon 2007 eine Assoziation zwischen klinischen Dimensionen und sozialem Funktionsniveau erkannt. Nach Lewis & Sloggett (1998) und Brezo et al. (2006) ist das soziale Funktionsniveau auch im bipolaren Spektrum bedeutsam (Maciukiewicz et al. 2012).

Multidimensional waren bei Maciukiewicz et al. im kombinierten Sample die Dimensionen „Depression“, „Positiv“ und „Substanzgebrauch“, während „Desorganisation“, „Soziales Funktionsniveau“, „Erregung“, „Negativ“ und „Atypische Depression“ keine komplexe Struktur zeigten. „Substanzgebrauch“

zeigte 2 Unterformen, nämlich Alkoholabhängigkeit und Abhängigkeit von anderen Substanzen. Wir entschlossen uns, die von Maciukiewicz et al. entdeckten Dimensionen für unsere weiteren statistischen Berechnungen zu übernehmen.

2 Fragestellung

Zahlreiche Untersuchungen (Baum et al., 2008 a,b; Ollila et al., 2009; Moya et al., 2010; Weber et al., 2011) konnten einen Zusammenhang zwischen *DGKH* und der bipolaren Erkrankung aufzeigen, wobei sich in der Arbeit von Weber et al. rs994856/rs9525580/rs9525584 GAT (*DGKH*-GAT) nicht nur als Risiko-Haplotyp für die bipolare Erkrankung, sondern auch für andere Stimmungserkrankungen wie die unipolare Depression und das adulte Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom herausstellte. Diese drei Erkrankungen weisen das gemeinsame Merkmal der Stimmungsinstabilität auf, was für uns den Schluss nahelegte, dass *DGKH*-GAT krankheitsübergreifend relevant für die Ausprägung von bestimmten psychiatrischen Symptomen sein könnte, die typischerweise bei Stimmungserkrankungen auftreten.

In Anlehnung an das Konzept der Endophänotypen erschien es uns demzufolge plausibel, über die Symptomebene Merkmale definieren zu können, die möglicherweise enger mit der genetischen Basis von *DGKH*-GAT assoziiert sind als die ätiologisch und phänotypisch heterogene bipolar-affektive Erkrankung selbst. Um mögliche Assoziationen zwischen der Risikogenvariante *DGKH*-GAT und psychopathologischen Merkmalen zu untersuchen, wurden die im OPCRIT erhobenen Einzelsymptome psychopathologischen Dimensionen zugeordnet.

Ziel dieser Arbeit war es aufzuzeigen, dass *DGKH*-GAT Dimensionen im OPCRIT bei bipolaren Patienten beeinflusst, wobei wir insbesondere eine stärkere Ausprägung der Dimension „Erregung“ (in welcher die manischen Symptome zusammengefasst sind) und der Dimension „Depression“ (welche die depressiven Symptome umfasst) bei den Trägern des Risiko-Haplotyps vermuteten.

3 Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

In die Untersuchung wurden 186 bipolare kaukasische Patienten vorwiegend aus Unterfranken eingeschlossen, die in der Psychiatrie des Universitätsklinikums Würzburg ambulant oder stationär behandelt worden waren. Die Diagnose wurde nach ICD-10 (Dilling et al., 2004) und dem Interview nach AMDP (Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie) von zwei erfahrenen Fachärzten gestellt. Die Patientengruppe setzte sich aus 116 Frauen und 70 Männer zusammen. Das Ersterkrankungsalter lag zwischen 14 und 58 Jahren. Der Mittelwert betrug 29 ± 10 Jahre.

In Tabelle 5 sind wichtige demographische und klinische Basisdaten der eingeschlossenen Patienten zusammengestellt.

Tabelle 5: demographische und klinische Basisdaten der eingeschlossenen Patienten

Geschlecht	weiblich: 116	männlich: 70			
Ersterkrankungsalter	Minimum: 14 Jahre	Maximum: 58 Jahre	Mittelwert: 29+/-10 Jahre		
Familienanamnese positiv	ja: 144	nein: 41	unbekannt: 1		
Suizide/Suizidversuche Familie	ja: 66	nein: 119	unbekannt: 1		
frühere Suizidversuche	ja: 91	nein: 94	unbekannt: 1		
Phasenzahl	Minimum: 1	Maximum: 80	Mittelwert: 11,17 +/- 10,2		
Phasenzahl (kategorial)	wenig: 33	mittel: 57	viel: 87	unbekannt: 9	

mehr Phasen manisch als depressiv	ja: 39	nein: 130	unbekannt: 17		
mehr Phasen depressiv als manisch	ja: 109	nein: 60	unbekannt: 17		
Phasen depressiv	Minimum: 0	Maximum: 40	Mittelwert: 6,14 +/- 6,41		
Phasen manisch	Minimum: 0	Maximum: 40	Mittelwert: 4,57 +/- 5,7		
Phasen gemischt	Minimum: 0	Maximum: 14	Mittelwert: 1,46 +/- 2,13		
Lithium früher	ja: 101	nein: 82	unbekannt: 3		
Lithium aktuell	ja: 88	nein: 95	unbekannt: 3		
Lithium-Nebenwirkungen	ja: 70	nein: 115	unbekannt: 1		
Bipolar Typ	Bipolar I: 101	Bipolar II: 55	Bipolar III: 4	Bipolar NOS: 12	unbekannt: 14
Ehestand	ledig: 39	verheiratet: 138	unbekannt: 9		
Arbeitsverhältnis	arbeitslos: 10	arbeitend: 167	unbekannt: 9		
mangelhafte Arbeitsleistung vor Erkrankung	ja: 11	nein: 152	unbekannt: 23		
mangelhafte soziale Anpassung vor Erkrankung	ja: 5	nein: 90	unbekannt: 91		
Alkohol- oder Medikamentenmissbrauch im Jahr vor ersten psychiatrischen Kontakt	ja: 17	nein: 117	unbekannt: 52		

definierter psychosozialer Stressor vor Erkrankungsbeginn	ja: 27	nein: 82	unbekannt: 77		
Verschlechterung im Vergleich zu Funktionsniveau vor Erkrankung	ja: 76	nein: 97	unbekannt: 13		

Die Genotypisierung erfolgte während der ambulanten oder stationären Behandlung der Patienten im Universitätsklinikum Würzburg. Die SNP-Genotypisierung erfolgte durch das Sequenom`s MassArray-System (Sequenom, San Diego, CA) nach Anleitung des Herstellers. Alle PCR-Reaktionen wurden durch iPlex chemistry (Sequenom, San Diego, CA) nach der Standardvorgehensweise des Herstellers durchgeführt (Weber et al., 2011).

Bei 80 Patienten lag der Haplotyp *DGKH*-GAT nicht vor, bei 89 Patienten lag der Haplotyp *DGKH*-GAT einfach vor und bei 17 Patienten zweifach (siehe Tabelle 6). Wegen der geringen Anzahl von Patienten, bei denen *DGKH*-GAT zweifach vorhanden war, wurden diese mit den Patienten, die *DGKH*-GAT einfach trugen, zu der Gruppe der GAT-Träger (106 Patienten) zusammengefasst und den Nicht-GAT-Trägern (80 Patienten) gegenübergestellt (siehe Tabelle 7). Von den 116 Frauen waren 73 GAT-Träger, von den 70 Männern waren 33 GAT-Träger.

Tabelle 6: Verteilung des Haplotypes *DGKH*-GAT in unserer Stichprobe

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	kein GAT	80	42,3	43,0	43,0
	einfach GAT	89	47,1	47,8	90,9
	zweifach GAT	17	9,0	9,1	100,0
	Gesamt	186	98,4	100,0	
Fehlend	999	3	1,6		
Gesamt		189	100,0		

Tabelle 7: Verteilung des Haplotypes *DGKH*-GAT in unserer Stichprobe: *DGKH*-GAT nicht vorhanden versus (vs.) vorhanden. Patienten, bei denen *DGKH*-GAT einfach oder zweifach vorlag wurden in „GAT vorhanden“ zusammengefasst, Patienten ohne den Haplotyp *DGKH*-GAT in „GAT nicht vorhanden“

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	GAT nicht vorhanden	80	42,3	43,0	43,0
	GAT vorhanden	106	56,1	57,0	100,0
	Gesamt	186	98,4	100,0	
Fehlend	999,00	3	1,6		
Gesamt		189	100,0		

Die Studie wurde überprüft und genehmigt von der Ethikkommission der Universität Würzburg, alle Vorgänge waren in Übereinstimmung mit der aktuellsten Version der Deklaration von Helsinki. Alle Teilnehmer erteilten eine schriftliche Einverständniserklärung, nachdem sie eine ausführliche und verständliche Aufklärung über die Studienbedingungen erhalten hatten.

3.2 Klinische Phänotypisierung

Zur Erhebung klinischer Daten diente der OCRIT (Operational CRITeria Checklist). Die OPCRIT-Checkliste enthält 90 Items, die Psychopathologie und sozio-demographische Hintergrundinformation erfassen. Für einige Items gibt es binäre Antwortmöglichkeiten (nicht vorhanden vs. vorhanden bzw. 0 vs. 1), bei anderen wiederum findet zusätzlich eine Abstufung nach Dauer und Schwere der Symptome statt, so dass mehrere Antwortmöglichkeiten existieren (0,1,2,3), zudem existieren bei einigen Fragen kategoriale Antwortmöglichkeiten. Jedes Item ist in einem Glossar definiert. Die Informationen für die Checkliste können aus diagnostischen Interviews oder Aufzeichnungen stammen. Abhängig von der Fragestellung können die Items über die gesamte Lebensspanne oder für die aktuelle Episode erfasst werden. In der biologischen Forschung ist aber die Erfassung über die gesamte Lebenszeit angebrachter (Craddock et al., 1996).

Die von uns erhobenen Informationen stammten entweder, falls möglich, aus einem diagnostischen Live-Interview in Kombination mit Durchsicht der Krankenakte unter Berücksichtigung auswärtiger Arztbriefe oder, wo ein Interview nicht möglich war, nur aus Durchsicht der Krankenakte unter Berücksichtigung auswärtiger Arztbriefe. Wir erhoben dabei stets Symptome über die gesamte Lebenszeit, so wie es von Farmer et al. (1992) vorgeschlagen wurde. Abbildung 2 zeigt einen Überblick über die erfassten OPCRIT-Items.

Opcrit for Windows (v4), Item Checklist	
Details & History	
1 Source of Rating	(1-6)
2 Time Frame	(1-4)
3 Gender	(0,1)
4 Age of onset	
5 Mode of onset	(1-5)
6 Single '(subject never married / lived as married)'	(0,1)
7 Unemployed at onset	(0,1)
8 Duration of illness in weeks	(max=99)
9 Poor work adjustment	(0,1)

10 Poor premorbid social adjustment	(0,1)
11 Premorbid personality disorder	(0,1)
12 Alcohol/drug abuse within one year of onset of psychotic symptoms	(0,1)
13 Family history of schizophrenia	(0,1)
14 Family history of other psychiatric disorder	(0,1)
15 Coarse brain disease prior to onset	(0,1)
16 Definite psychosocial stressor prior to onset	(0,1)

Appearance & Behaviour

17 Bizarre behaviour	(0,1)
18 Catatonia	(0,1,2)
19 Excessive activity	(0,1,2,3)
20 Reckless activity	(0,1,2,3)
21 Distractibility	(0,1,2,3)
22 Reduced need for sleep	(0,1,2,3)
23 Agitated activity	(0,1,2,3)
24 Slowed activity	(0,1,2,3)
25 Loss of energy/tiredness	(0,1,2,3)

Speech & Form of Thought

26 Speech difficult to understand	(0,1)
27 Incoherent	(0,1,2)
28 Positive formal thought disorder	(0,1,2)
29 Negative formal thought disorder	(0,1,2)
30 Pressured speech	(0,1,2,3)
31 Thoughts racing	(0,1,2,3)

Affect and Associated Features

32 Restricted affect	(0,1,2)
33 Blunted affect	(0,1,2)
34 Inappropriate affect	(0,1,2)
35 Elevated mood	(0,1,2,3)
36 Irritable mood	(0,1,2,3)
37 Dysphoria	(0,1,2,3)
38 Diurnal variation (mood worse mornings)	(0,1)
39 Loss of pleasure	(0,1,2,3)
40 Altered libido	(0,1,2)
41 Poor concentration	(0,1,2,3)
42 Excessive self reproach	(0,1,2,3)
43 Suicidal ideation	(0,1,2,3)
44 Initial insomnia	(0,1,2,3)
45 Middle insomnia (broken sleep)	(0,1)
46 Early morning waking	(0,1,2,3)
47 Excessive sleep	(0,1,2,3)
48 Poor appetite	(0,1,2,3)
49 Weight loss	(0,1,2,3)
50 Increased appetite	(0,1,2,3)

51 Weight gain	(0,1,2,3)
52 Relationship between psychotic and affective symptoms	(0,1,2,3)
53 Increased sociability	(0,1,2,3)

Abnormal Beliefs and Ideas

54 Persecutory delusions	(0,1,2)
55 Well organised delusions	(0,1,2)
56 Increased self esteem	(0,1,2,3)
57 Grandiose delusions	(0,1,2,3)
58 Delusions of influence	(0,1,2)
59 Bizarre delusions	(0,1,2)
60 Widespread delusions	(0,1,2)
61 Delusions of passivity	(0,1,2)
62 Primary delusional perception	(0,1,2)
63 Other primary delusions	(0,1,2)
64 Delusions & hallucinations last for one week	(0,1,2)
65 Persecutory/jealous delusions & hallucinations	(0,1,2)
66 Thought insertion	(0,1,2)
67 Thought withdrawal	(0,1,2)
68 Thought broadcast	(0,1,2)
69 Delusions of guilt	(0,1,2,3)
70 Delusions of poverty	(0,1,2,3)
71 Nihilistic delusions	(0,1,2,3)

Abnormal Perceptions

72 Thought echo	(0,1,2)
73 Third person auditory hallucinations	(0,1,2)
74 Running commentary voices	(0,1,2)
75 Abusive/accusatory/persecutory voices	(0,1,2)
76 Other (non affective) auditory hallucinations	(0,1,2)
77 Non-affective hallucination in any modality	(0,1,2)

Substance Abuse or Dependence

78 Life time diagnosis of alcohol abuse/dependence	(0,1)
79 Life time diagnosis of cannabis abuse/dependence	(0,1)
80 Life time diagnosis of other abuse/dependence	(0,1)
81 Alcohol abuse/dependence with psychopathology	(0,1)
82 Cannabis abuse/dependence with psychopathology	(0,1)
83 Other abuse/dependence with psychopathology	(0,1)

General Appraisal

84 Information not credible	(0,1)
85 Lack of insight	(0,1)
86 Rapport difficult	(0,1)
87 Impairment/incapacity during disorder	(0,1,2,3)
88 Deterioration from premorbid level of functioning	(0,1)

89 Psychotic symptoms respond to neuroleptics	(0,1)
90 Course of disorder	(1-5)

Abbildung 2: OPCRIT-Checkliste, © 1992, 1993, 1997, 2004 P.McGuffin, Anne Farmer

Wie in Kapitel 1.4. ausgeführt, muss für eine sinnvolle statistische Auswertung eine Zusammenfassung der Items in Dimensionen erfolgen. Wir übernehmen hierfür das von Maciukiewicz et al. (2012) berechnete 9-Faktorenmodell, welches in Tabelle 8 dargestellt ist.

Tabelle 8 : 9-Faktorenmodell nach Maciukiewicz et al., 2012.

Dimension	Einzelmerkmale
1. Untereinheiten der Depression	<p><u>Hauptmerkmale der Depression:</u> verlangsamte Aktivität, Verlust von Energie/Müdigkeit, Dysphorie, Freudlosigkeit, veränderte Libido, schlechte Konzentrationsfähigkeit, Suizidgedanken.</p> <p><u>Schlafstörungen:</u> Einschlafstörung, Durchschlafstörung, morgendliches Früherwachen.</p> <p><u>suizidal:</u> exzessive Selbstvorwürfe, Schuldwahn.</p> <p><u>Appetitstörungen:</u> Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust.</p>
2. Atypische Depression	Gewichtszunahme, gesteigerter Appetit.
3. Desorganisation	Bizarres Verhalten, schwer verständliche Sprache, Inkohärenz, positive formale Denkstörung, unangemessener Affekt, bizarrer Wahn.
4. Soziales Funktionsniveau	Mangelhafte soziale Anpassung vor Erkrankung, mangelhafte Arbeitsleistung vor Erkrankung.
5. Erregung	Exzessive Aktivität, leichtsinnige Aktivität, Ablenkbarkeit, reduziertes Schlafbedürfnis, beschleunigte Sprache, Gedankenrasen, gehobene Stimmung, verstärkte Geselligkeit, reizbare Stimmung, gesteigertes Selbstwertgefühl.
6. Untereinheiten der Symptome nach Schneider/Positivsymptome	<p><u>Erstrangsymptome:</u> Beeinflussungswahn, Gefühl des Gemachten, Gedankeneingebung, Gedankenentzug, Gedankenausbreitung, Gedankenecho.</p> <p><u>Zweitrangsymptome:</u> Verfolgungswahn, mind. eine Woche andauernder Wahn und Halluzinationen, Verfolgungs/Eifersuchtwahn und Halluzinationen, akustische Halluzinationen in der 3. Person, kommentierende Stimmen, abwertende/anklagende/verfolgende Stimmen.</p>
7. Untereinheiten von Substanzgebrauch	<p><u>Alkoholabhängigkeit:</u> Alkohol- oder Medikamentenmissbrauch im Jahr vor dem ersten psychiatrischen Kontakt, Alkoholmissbrauch oder -abhängigkeit während der gesamten Lebensspanne.</p> <p><u>Abhängigkeit von einer anderen Substanz:</u> Missbrauch oder Abhängigkeit von Cannabis über die gesamte Lebensspanne, Missbrauch oder Abhängigkeit von einer anderen Substanz über die gesamte Lebensspanne, Cannabismissbrauch oder -abhängigkeit mit Psychopathologie, Missbrauch oder Abhängigkeit von einer anderen Substanz mit Psychopathologie.</p>
8. Psychotisch	umfassender Wahn, primäre Wahnwahrnehmung, anderer primärer Wahn, nicht-affektive Halluzinationen jeglicher Modalität
9. Negativ	reduzierter Affekt, flacher Affekt.

3.3 Statistische Methoden

Zur Anwendung kamen der zweiseitige T-Test für unabhängige Stichproben, der Levene-Test als robuster Test zur Überprüfung der Varianzgleichheit sowie der Chi-Quadrat-Test zur Überprüfung eines Gruppenunterschiedes bei non-parametrischen Daten. Das Signifikanzniveau wurde auf 0,05 festgelegt, d.h. die Datenunterschiede mussten ein alpha von 0,05 erreichen, um als signifikant unterschiedlich gewertet zu werden. Unterschiede in den Gruppen „GAT vorhanden“ und „GAT nicht vorhanden“ wurden mittels T-Test für unabhängige Stichproben verglichen, zusätzlich wurden Zusammenhänge zwischen dem Haplotyp und den verschiedenen Merkmalsausprägungen mit einer Korrelation (Pearson für intervallkorrelierte Daten, Spearman für kategoriale Daten) untersucht.

Es kann argumentiert werden, dass sich qualitative Methoden für die Auswertung der Punktwerte der einzelnen Dimensionen nicht eignen, da diese möglicherweise kein Intervalldatenniveau erfüllen. Da jedoch die Auswertung mittels quantitativer Methoden keine abweichenden Ergebnisse brachte, werden für diese Doktorarbeit die Ergebnisse der parametrischen Auswertung präsentiert. Alle folgenden Ergebnisse sind daher als explorativ zu betrachten.

Für alle statistischen Auswertungen wurde das Programm SPSS Version 20 (IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp.) verwendet.

4 Ergebnisse

In einem ersten Schritt überprüften wir, ob das Vorhandensein von *DGKH-GAT* Einfluss auf wichtige demographische und klinische Basisdaten der eingeschlossenen Patienten hatte. Hierzu untersuchten wir zunächst Zusammenhänge zwischen dem Risiko-Haplotyp und den parametrischen Merkmalen „Phasenzahl depressiv“, „Phasenzahl manisch“, „Phasenzahl gemischt“, „Phasenzahl insgesamt“ sowie „Ersterkrankungsalter“ mit der Korrelation nach Pearson (siehe Tabelle 9). Zusammenhänge zwischen den nichtparametrischen Merkmalen „positive Familienanamnese“, „Suizide oder Suizidversuche in der Familie“, „frühere Suizidversuche“, „Phasenzahl insgesamt (kategorial)“, „Bipolar Typ“, „Lithium früher“, „Lithium aktuell“, „mehr manische als depressive Phasen“ sowie „mehr depressive als manische Phasen“ und dem Vorhandensein von *DGKH-GAT* wurden durch die Spearman-Korrelation berechnet (siehe Tabelle 10).

Für keine der Berechnungen zeigten sich auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) oder auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikante Ergebnisse.

Tabelle 9: Korrelationen nach Pearson: Darstellung der Zusammenhänge zwischen dem Vorhandensein von *DGKH-GAT* und parametrischen Basisdaten der Probanden. Es liegen keine signifikanten Ergebnisse vor.

		GAT nicht vorhanden vs. vorhanden
Phasenzahl depressiv	Korrelation nach Pearson	,057
	Signifikanz (2-seitig)	,478
	N	159
Phasenzahl manisch	Korrelation nach Pearson	,059
	Signifikanz (2-seitig)	,494
	N	135
Phasenzahl gemischt	Korrelation nach Pearson	-,141
	Signifikanz (2-seitig)	,097
	N	140
Ersterkrankungsalter	Korrelation nach Pearson	-,056
	Signifikanz (2-seitig)	,452
	N	184

*. Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.**. Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

Tabelle 10: Korrelationen nach Spearman: Darstellung der Zusammenhänge zwischen dem Vorhandensein von *DGKH-GAT* und nichtparametrischen Basisdaten der Probanden. Es liegen keine signifikanten Ergebnisse vor.

		GAT nicht vorhanden vs. vorhanden
Positive Familienanamnese	Korrelationskoeffizient	,072
	Signifikanz (2-seitig)	,332
	N	185
Suizide oder Suizidversuche in der Familie	Korrelationskoeffizient	,010
	Signifikanz (2-seitig)	,888
	N	185
Frühere Suizidversuche	Korrelationskoeffizient	,014
	Signifikanz (2-seitig)	,848
	N	185
Phasenzahl insgesamt (kategorial)	Korrelationskoeffizient	,080
	Signifikanz (2-seitig)	,339
	N	144
Bipolar Typ	Korrelationskoeffizient	-,058
	Signifikanz (2-seitig)	,450
	N	172
Lithium früher	Korrelationskoeffizient	-,070
	Signifikanz (2-seitig)	,347
	N	183
Lithium aktuell	Korrelationskoeffizient	,034
	Signifikanz (2-seitig)	,650
	N	183
Mehr manische als depressive Phasen	Korrelationskoeffizient	,020
	Signifikanz (2-seitig)	,801
	N	169
Mehr depressive als manische Phasen	Korrelationskoeffizient	,016
	Signifikanz (2-seitig)	,840
	N	169

*. Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.**. Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

Im zweiseitigen T-Test für unabhängige Stichproben wurde dann überprüft, ob zwischen GAT-Trägern und Nicht-Trägern ein signifikanter Unterschied in der Ausprägung der Basisdaten „Ersterkrankungsalter“, „frühere Suizidversuche“, „Suizide oder Suizidversuche in der Familie“ „positive Familienanamnese“

„Phasenzahl depressiv“, „Phasenzahl manisch“, „Phasenzahl gemischt“ und „Phasenzahl insgesamt“ bestand. Durch den Levenetest wurde zuvor die Varianzgleichheit zwischen GAT-Trägern und Nicht-Trägern bezüglich der erhobenen Basisdaten festgestellt. Für keines der untersuchten Merkmale konnte ein signifikanter Zusammenhang ermittelt werden (siehe Tabellen 11 und 12).

Tabelle 11: Ausprägung der Basisdaten bei *DGKH*-GAT nicht vorhanden vs. vorhanden

GAT nicht vorhanden vs. vorhanden		N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Ersterkrankungsalter	GAT nicht vorhanden	78	29,86	10,475	1,186
	GAT vorhanden	106	28,74	9,600	,932
Frühere Suizidversuche	GAT nicht vorhanden	80	1,50	,503	,056
	GAT vorhanden	105	1,51	,502	,049
Suizid oder Suizidversuche in der Familie	GAT nicht vorhanden	80	1,64	,484	,054
	GAT vorhanden	105	1,65	,480	,047
Familienanamnese positiv	GAT nicht vorhanden	80	1,19	,393	,044
	GAT vorhanden	105	1,25	,434	,042
Phasenzahl depressiv	GAT nicht vorhanden	73	5,73	5,860	,686
	GAT vorhanden	86	6,45	6,883	,742
Phasenzahl manisch	GAT nicht vorhanden	63	4,14	4,500	,567
	GAT vorhanden	72	4,82	6,608	,779
Phasenzahl gemischt	GAT nicht vorhanden	65	1,78	2,589	,321
	GAT vorhanden	75	1,19	1,591	,184
Phasenzahl insgesamt	GAT nicht vorhanden	66	10,39	7,682	,946
	GAT vorhanden	78	12,08	12,388	1,403

Table 12: Test bei unabhängigen Stichproben: Einfluss von *DGKH*-GAT nicht vorhanden vs. vorhanden auf Basisdaten.

Levene-Test: Es besteht für alle untersuchten Basisdaten Varianzgleichheit.

T-Test: Es besteht für keines der untersuchten Basisdaten ein signifikanter Zusammenhang.

		Levene-Test der Varianzgleichheit		T-Test für die Mittelwertgleichheit		
		F	Signifikanz	T	df	Sig. (2-seitig)
Ersterkrankungsalter	Varianzen sind gleich	,414	,521	,754	182	,452
	Varianzen sind nicht gleich			,744	157,475	,458
Frühere Suizidversuche	Varianzen sind gleich	,065	,800	,192	183	,848
	Varianzen sind nicht gleich			,191	170,028	,848
Suizide bzw. Suizidversuche in der Familie	Varianzen sind gleich	,079	,779	,142	183	,888
	Varianzen sind nicht gleich			,141	169,517	,888
Familienanamnese positiv	Varianzen sind gleich	3,934	,049	,973	183	,332
	Varianzen sind nicht gleich			,986	177,557	,326
Phasenzahl depressiv	Varianzen sind gleich	,327	,568	,710	157	,478
	Varianzen sind nicht gleich			,720	156,998	,473
Phasenzahl manisch	Varianzen sind gleich	1,270	,262	,685	133	,494
	Varianzen sind nicht gleich			,702	125,754	,484
Phasenzahl gemischt	Varianzen sind gleich	2,563	,112	1,670	138	,097
	Varianzen sind nicht gleich			1,616	103,202	,109
Phasenzahl insgesamt	Varianzen sind gleich	1,330	,251	,958	142	,339
	Varianzen sind nicht gleich			,995	130,868	,322

Durch den Chi-Quadrat-Test nach Pearson konnte gezeigt werden, dass die Basisdaten „Familienanamnese“, „Suizide oder Suizidversuche in der Familie“ und „frühere Suizidversuche“ unabhängig vom Vorhandensein von *DGKH-GAT* sind (siehe Tabellen 13 bis 19).

Tabelle 13: Verarbeitete Fälle für die Chi-Quadrat-Tests

	Fälle					
	Gültig		Fehlend		Gesamt	
	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
GAT nicht vorhanden vs. vorhanden * Familienanamnese	185	97,9%	4	2,1%	189	100,0%
GAT nicht vorhanden vs. vorhanden * Suizide oder Suizidversuche in der Familie	185	97,9%	4	2,1%	189	100,0%
GAT nicht vorhanden vs. vorhanden * frühere Suizidversuche	185	97,9%	4	2,1%	189	100,0%

Tabelle 14: Kreuztabelle: Familienanamnese * *DGKH-GAT* nicht vorhanden vs. vorhanden. Übersicht über die Häufigkeit von GAT-Trägern und Nicht-Trägern bei positiver bzw. negativer Familienanamnese.

		Familienanamnese positiv		Gesamt
		1 ja	2 nein	
GAT nicht vorhanden	1,00	65	15	80
GAT vorhanden	2,00	79	26	105
Gesamt		144	41	185

Tabelle 15: Chi-Quadrat-Tests: Familienanamnese * *DGKH-GAT* nicht vorhanden vs. vorhanden. Es liegen keine signifikanten Ergebnisse vor, damit sind die Merkmale Familienanamnese und Vorhandensein von *DGKH-GAT* rechnerisch unabhängig voneinander.

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	,951 ^a	1	,329		
Kontinuitätskorrektur ^b	,635	1	,426		
Likelihood-Quotient	,962	1	,327		
Exakter Test nach Fisher				,375	,213
Zusammenhang linear-mit-linear	,946	1	,331		
Anzahl der gültigen Fälle	185				

a. 0 Zellen (0,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 17,73. b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

Table 16: Kreuztabelle: Suizide oder Suizidversuche in der Familie *DGKH-GAT nicht vorhanden vs. vorhanden. Übersicht über die Häufigkeit von GAT-Trägern und Nicht-Trägern bei Vorhandensein bzw. Fehlen von Suiziden oder Suizidversuchen in der Familie.

		Suizide oder Suizidversuche in der Familie		Gesamt
		1 ja	2 nein	
GAT nicht vorhanden	1,00	29	51	80
GAT vorhanden	2,00	37	68	105
Gesamt		66	119	185

Table 17: Chi-Quadrat-Tests: Suizide oder Suizidversuche in der Familie *DGKH-GAT nicht vorhanden vs. vorhanden. Es liegen keine signifikanten Ergebnisse vor, damit sind die Merkmale Vorhandensein von Suiziden oder Suizidversuchen in der Familie und Vorhandensein von DGKH-GAT rechnerisch unabhängig voneinander.

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	,020 ^a	1	,887		
Kontinuitätskorrektur ^b	0,000	1	1,000		
Likelihood-Quotient	,020	1	,887		
Exakter Test nach Fisher				1,000	,504
Zusammenhang linear-mit-linear	,020	1	,887		
Anzahl der gültigen Fälle	185				

a. 0 Zellen (0,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 28,54. b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

Table 18: Kreuztabelle: frühere Suizidversuche *DGKH-GAT nicht vorhanden vs. vorhanden. Übersicht über die Häufigkeit von GAT-Trägern und Nicht-Trägern bei Vorhandensein bzw. Fehlen früheren Suizidversuchen.

		Frühere Suizidversuche		Gesamt
		1 ja	2 nein	
GAT nicht vorhanden	1,00	40	40	80
GAT vorhanden	2,00	51	54	105
Gesamt		91	94	185

Tabelle 19: Chi-Quadrat-Tests: frühere Suizidversuche **DGKH-GAT* nicht vorhanden vs. vorhanden. Es liegen keine signifikanten Ergebnisse vor, damit sind die Merkmale Vorhandensein von früheren Suizidversuchen und Vorhandensein von *DGKH-GAT* rechnerisch unabhängig voneinander.

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	,037 ^a	1	,847		
Kontinuitätskorrektur ^b	,002	1	,965		
Likelihood-Quotient	,037	1	,847		
Exakter Test nach Fisher				,883	,482
Zusammenhang linear-mit-linear	,037	1	,848		
Anzahl der gültigen Fälle	185				

a. 0 Zellen (0,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 39,35. b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

Zusammenfassend konnte somit kein Einfluss von *DGKH-GAT* auf die untersuchten Basisdaten nachgewiesen werden.

In einem zweiten Schritt sollte der Einfluss von *DGKH-GAT* auf die OPCRIT-Dimensionen erfasst und damit unsere Haupthypothese überprüft werden. Im zweiseitigen T-Test für unabhängige Stichproben wurde getestet, ob zwischen *DGKH-GAT*-Trägern und Nicht-Trägern ein signifikanter Unterschied in der Ausprägung der in Kapitel 1.4.2 beschriebenen Dimensionen des OPCRIT existiert. Durch den Levene-Test wurde zuvor geprüft, ob Varianzgleichheit zwischen *DGKH-GAT*-Trägern und Nicht-Trägern in Bezug auf die einzelnen Dimensionen besteht. Für die Dimensionen „Soziales Funktionsniveau“ „Positiv“ und „Substanzgebrauch“ waren die Varianzen nicht gleich, d.h. die Datensätze beider Gruppen waren nicht vergleichbar, da die Annahme der Varianzgleichheit verletzt war. Um die Gruppen trotzdem vergleichen zu können, mussten angepasste p-Werte und Freiheitsgrade benutzt werden. Es wurde deshalb hierfür der angepasste T-Test verwendet. Es konnte ein signifikanter Zusammenhang mit der OPCRIT-Dimension „Substanzgebrauch“ gefunden werden ($t(123,6) = -2,7; p = 0.009$), bei *GAT*-Trägern war „Substanzgebrauch“ signifikant schwächer ausgeprägt als bei Nicht-Trägern. Für alle übrigen OPCRIT-Dimensionen konnte kein signifikanter Zusammenhang ermittelt werden.

Tabelle 20 stellt die Ausprägung der einzelnen Dimensionen bei GAT-Trägern im Vergleich zu den Nicht-Trägern dar, in Tabelle 21 werden die Ergebnisse der entsprechenden Levene und -T-Teste zusammengefasst.

Tabelle 20: Ausprägung der einzelnen Dimensionen bei *DGKH*-GAT nicht vorhanden vs. vorhanden. Die Daten sind explorativ, ein höherer Mittelwert zeigt eine schwächere Ausprägung an.

GAT nicht vorhanden vs. Vorhanden		N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Depression	GAT nicht vorhanden	80	1,9958	,45095	,05042
	GAT vorhanden	106	1,9612	,47632	,04626
atypische Depression	GAT nicht vorhanden	36	2,4861	1,25063	,20844
	GAT vorhanden	34	2,3235	1,10015	,18867
Desorganisation	GAT nicht vorhanden	61	1,4361	,57958	,07421
	GAT vorhanden	77	1,5396	,67420	,07683
Soziales Funktionsniveau	GAT nicht vorhanden	71	1,8944	,29174	,03462
	GAT vorhanden	96	1,9427	,21606	,02205
Erregung	GAT nicht vorhanden	80	1,9189	,66276	,07410
	GAT vorhanden	103	1,8642	,64521	,06357
Positiv	GAT nicht vorhanden	59	1,4663	,74568	,09708
	GAT vorhanden	68	1,6986	,86992	,10549
Substanzgebrauch	GAT nicht vorhanden	76	1,7548	,33716	,03868
	GAT vorhanden	100	1,8738	,22487	,02249
Psychotisch	GAT nicht vorhanden	46	1,4801	,76562	,11288
	GAT vorhanden	59	1,7444	,84657	,11021

Tabelle 21: Test bei unabhängigen Stichproben: Einfluss von *DGKH*-GAT nicht vorhanden vs. vorhanden auf die OPCRIT-Dimensionen.

Levene-Test: Für die Dimensionen „Soziales Funktionsniveau“, „Positiv“ und „Substanzgebrauch“ sind die Varianzen nicht gleich, hier wird der angepasste T-Test verwendet (gelbe Markierung)

T-Test: Der angepasste T-Test zeigt für „Substanzgebrauch“ ein signifikantes Ergebnis (rote Füllung), d.h. *DGKH*-GAT beeinflusst rechnerisch die Dimension „Substanzgebrauch“. Für die übrigen Dimensionen liegen keine signifikanten Ergebnisse vor.

		Levene-Test der Varianzgleichheit		T-Test für die Mittelwertgleichheit		
		F	Signifikanz	T	df	Sig. (2-seitig)
Depression	Varianzen sind gleich	,037	,847	,502	184	,617
	Varianzen sind nicht gleich			,505	174,803	,614
Atypische Depression	Varianzen sind gleich	1,570	,214	,576	68	,566
	Varianzen sind nicht gleich			,578	67,669	,565
Desorganisation	Varianzen sind gleich	2,710	,102	-,953	136	,343
	Varianzen sind nicht gleich			-,969	135,059	,334
Soziales Funktionsniveau	Varianzen sind gleich	5,984	,015	-1,231	165	,220
	Varianzen sind nicht gleich			-1,178	123,354	,241
Erregung	Varianzen sind gleich	,195	,660	,562	181	,575
	Varianzen sind nicht gleich			,560	167,724	,576
Positiv	Varianzen sind gleich	8,580	,004	-1,603	125	,112
	Varianzen sind nicht gleich			-1,620	124,985	,108
Substanzgebrauch	Varianzen sind gleich	17,194	,000	-2,804	174	,006
	Varianzen sind nicht gleich			-2,660	123,582	0,009
Psychotisch	Varianzen sind gleich	2,695	,104	-1,654	103	,101
	Varianzen sind nicht gleich			-1,675	100,693	,097

In einem weiteren Schritt sollte im zweiseitigen T-Test für unabhängige Stichproben überprüft werden, ob zwischen Frauen und Männern ein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Ausprägung der in Kapitel 1.4.2 beschriebenen Dimensionen des OPCRIT existiert.

Auch hier wurde zunächst durch den Levene-Test geprüft, ob Varianzgleichheit zwischen Männern und Frauen in Bezug auf die einzelnen Dimensionen besteht. Für die Dimensionen „Desorganisation“, „Soziales Funktionsniveau“ und „Substanzgebrauch“ waren die Varianzen nicht gleich, weshalb hierfür der angepasste T-Test verwendet wurde. Für die Dimension „Desorganisation“ konnte ein signifikantes Ergebnis ermittelt werden ($t(129) = 2,1; p = 0,040$), bei Männern war diese Dimension signifikant stärker ausgeprägt als bei Frauen. Außerdem zeigte sich wieder für die Dimension „Substanzgebrauch“ ($t(108) = 3,7; p = 0,000$) ein signifikantes Ergebnis, bei Männern war die Dimension „Substanzgebrauch“ signifikant stärker ausgeprägt als bei Frauen. Für alle übrigen Dimensionen zeigten sich keine signifikanten Ergebnisse.

Tabelle 22 stellt die Ausprägung der einzelnen Dimensionen bei Frauen im Vergleich zu Männern dar, in Tabelle 23 werden die Ergebnisse der entsprechenden Levene und -T-Teste zusammengefasst.

Table 22: Ausprägung der einzelnen Dimensionen bei Frauen vs. Männern. Die Daten sind explorativ, ein höherer Mittelwert zeigt eine schwächere Ausprägung an.

Geschlecht		N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Depression	Frau	119	2,0248	,45840	,04202
	Mann	70	1,9173	,48198	,05761
atypische Depression	Frau	49	2,4898	1,17920	,16846
	Mann	24	2,3542	1,20216	,24539
Desorganisation	Frau	87	1,5854	,67560	,07243
	Mann	54	1,3694	,54971	,07481
Soziales Funktionsniveau	Frau	105	1,9429	,21161	,02065
	Mann	65	1,8923	,29964	,03717
Erregung	Frau	116	1,9017	,67062	,06227
	Mann	70	1,8730	,61294	,07326
Positiv	Frau	80	1,6783	,83785	,09367
	Mann	50	1,5217	,81629	,11544
Substanzgebrauch	Frau	111	1,8874	,23256	,02207
	Mann	68	1,7218	,32556	,03948
Psychotisch	Frau	68	1,7083	,83984	,10185
	Mann	40	1,5625	,81097	,12823

Tabelle 23: Test bei unabhängigen Stichproben: Einfluss von Frauen vs. Männer auf die OPCRIT-Dimensionen.

Levene-Test: Für die Dimensionen „Desorganisation“, „Soziales Funktionsniveau“ und „Substanzgebrauch“ sind die Varianzen nicht gleich, hier wird der angepasste T-Test verwendet (gelbe Markierung).

T-Test: Der angepasste T-Test zeigt für „Desorganisation“ und „Substanzgebrauch“ ein signifikantes Ergebnis (rote Füllung), d.h. das Geschlecht beeinflusst die Dimensionen „Desorganisation“ und „Substanzgebrauch“. Für die übrigen Dimensionen besteht kein signifikanter Zusammenhang.

		Levene-Test der Varianzgleichheit		T-Test für die Mittelwertgleichheit		
		F	Signifikanz	T	df	Sig. (2-seitig)
Depression	Varianzen sind gleich	,074	,786	1,528	187	,128
	Varianzen sind nicht gleich			1,508	138,956	,134
Atypische Depression	Varianzen sind gleich	,031	,860	,459	71	,648
	Varianzen sind nicht gleich			,456	44,998	,651
Desorganisation	Varianzen sind gleich	7,992	,005	1,977	139	,050
	Varianzen sind nicht gleich			2,074	129,056	,040
Soziales Funktionsniveau	Varianzen sind gleich	6,769	,010	1,287	168	,200
	Varianzen sind nicht gleich			1,189	103,547	,237
Erregung	Varianzen sind gleich	,894	,346	,293	184	,770
	Varianzen sind nicht gleich			,299	155,887	,765
Positiv	Varianzen sind gleich	1,865	,174	1,048	128	,297
	Varianzen sind nicht gleich			1,054	106,211	,294
Substanzgebrauch	Varianzen sind gleich	12,321	,001	3,960	177	,000
	Varianzen sind nicht gleich			3,661	108,950	,000
Psychotisch	Varianzen sind gleich	,795	,374	,882	106	,380
	Varianzen sind nicht gleich			,891	84,218	,376

Durch den Chi-Quadrat-Test nach Pearson wurde nachgewiesen, dass die Merkmale Geschlecht und Vorhandensein von *DGKH*-GAT statistisch abhängig voneinander sind ($\chi^2 = 4,4$, $p = 0,035$), der Haplotyp *DGKH*-GAT lag bei den Frauen signifikant häufiger vor (siehe Tabellen 24 und 25). Dieser geschlechtsspezifische Unterschied ist sicherlich ein falsch-positiver Befund, der auf relativ kleine und ungleiche Zellengrößen zurück zu führen ist (70 Männer, davon 33 GAT-Träger vs. 116 Frauen, davon 73 GAT-Träger).

Tabelle 24: Kreuztabelle: Geschlecht * *DGKH*-GAT nicht vorhanden vs. vorhanden. Übersicht über die Häufigkeit von GAT-Trägern und Nicht-Trägern bei Frauen und Männern. Gelbe Füllung: Bezogen auf die jeweilige Gesamtzahl sind Frauen häufiger GAT-Träger als Männer.

		GAT nicht vorhanden vs. vorhanden		Gesamt
		GAT nicht vorhanden	GAT vorhanden	
Geschlecht	Frau	43	73	116
	Mann	37	33	70
Gesamt		80	106	186

Tabelle 25: Chi-Quadrat-Tests: Geschlecht * *DGKH*-GAT nicht vorhanden vs. vorhanden. Gelbe Füllung: Der Chi-Quadrat-Test nach Pearson zeigt ein signifikantes Ergebnis, damit sind die Merkmale Geschlecht und Vorhandensein von *DGKH*-GAT rechnerisch abhängig voneinander.

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	4,440 ^a	1	,035		
Kontinuitätskorrektur ^b	3,819	1	,051		
Likelihood-Quotient	4,430	1	,035		
Exakter Test nach Fisher				,047	,025
Zusammenhang linear-mit-linear	4,416	1	,036		
Anzahl der gültigen Fälle	186				

a. 0 Zellen (0,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 30,11

Um sicherzustellen, dass der von uns ermittelte Zusammenhang zwischen „Substanzgebrauch“ und Vorhandensein von *DGKH*-GAT nicht nur durch den

Geschlechterunterschied erklärt ist, wurden die Berechnungen zusätzlich nochmals für die Geschlechter getrennt durchgeführt.

Entsprechend dem bereits geschilderten Vorgehen wurde nun zunächst für die Untergruppe Männer durch den Levene-Test geprüft, ob Varianzgleichheit zwischen GAT-Trägern und Nicht-Trägern in Bezug auf die einzelnen Dimensionen besteht. Für die Dimensionen „Soziales Funktionsniveau“, „Erregung“, „Positiv“ und „Substanzgebrauch“ waren die Varianzen nicht gleich, weshalb hierfür der angepasste T-Test verwendet wurde. Im zweiseitigen T-Test konnte für die männlichen Probanden erneut ein signifikanter Zusammenhang mit der OPCRIT-Dimension „Substanzgebrauch“ gefunden werden, bei den männlichen GAT-Trägern war „Substanzgebrauch“ signifikant schwächer ausgeprägt als bei Nichtträgern ($t(56,4) = -3,56; p = 0.01$). Für alle übrigen OPCRIT-Dimensionen konnte kein signifikanter Zusammenhang ermittelt werden (siehe Tabellen 26 und 27).

Table 26: *Untergruppe Männer:* Ausprägung der einzelnen Dimensionen bei DGKH-GAT nicht vorhanden vs. vorhanden. Die Daten sind explorativ, ein höherer Mittelwert zeigt eine schwächere Ausprägung an.

GAT nicht vorhanden vs. vorhanden		N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Depression	GAT nicht vorhanden	37	1,9911	,44971	,07393
	GAT vorhanden	33	1,8345	,50993	,08877
atypische Depression	GAT nicht vorhanden	15	2,5000	1,11803	,28868
	GAT vorhanden	9	2,1111	1,36423	,45474
Desorganisation	GAT nicht vorhanden	29	1,4023	,55542	,10314
	GAT vorhanden	25	1,3313	,55190	,11038
Soziales Funktionsniveau	GAT nicht vorhanden	34	1,8529	,33776	,05793
	GAT vorhanden	31	1,9355	,24973	,04485
Erregung	GAT nicht vorhanden	37	1,7677	,52184	,08579
	GAT vorhanden	33	1,9911	,69030	,12017
Positiv	GAT nicht vorhanden	29	1,3736	,73686	,13683
	GAT vorhanden	21	1,7262	,89254	,19477
Substanzgebrauch	GAT nicht vorhanden	36	1,6028	,36614	,06102
	GAT vorhanden	32	1,8557	,20677	,03655
Psychotisch	GAT nicht vorhanden	20	1,5167	,83579	,18689
	GAT vorhanden	20	1,6083	,80436	,17986

Tabelle 27: Untergruppe Männer: Test bei unabhängigen Stichproben: Einfluss von DGKH-GAT nicht vorhanden vs. vorhanden auf die OPCRIT-Dimensionen.

Levenetest: Für die Dimensionen „Soziales Funktionsniveau“, „Erregung“, „Positiv“ und „Substanzgebrauch“ sind die Varianzen nicht gleich, hier wird der angepasste T-Test verwendet (gelbe Markierung).

T-Test: Der angepasste T-Test zeigt für „Substanzgebrauch“ ein signifikantes Ergebnis (rote Füllung), d.h. DGKH-GAT beeinflusst rechnerisch die Dimension „Substanzgebrauch“. Für die übrigen Dimensionen besteht kein signifikanter Zusammenhang.

		Levene-Test der Varianzgleichheit		T-Test für die Mittelwertgleichheit		
		F	Signifikanz	T	df	Sig. (2-seitig)
Depression	Varianzen sind gleich	,278	,600	1,365	68	,177
	Varianzen sind nicht gleich			1,356	64,293	,180
Atypische Depression	Varianzen sind gleich	2,004	,171	,760	22	,455
	Varianzen sind nicht gleich			,722	14,410	,482
Desorganisation	Varianzen sind gleich	,024	,878	,470	52	,641
	Varianzen sind nicht gleich			,470	50,928	,641
Soziales Funktionsniveau	Varianzen sind gleich	4,729	,033	-1,111	63	,271
	Varianzen sind nicht gleich			-1,127	60,508	,264
Erregung	Varianzen sind gleich	4,262	,043	-1,537	68	,129
	Varianzen sind nicht gleich			-1,513	59,252	,136
Positiv	Varianzen sind gleich	4,764	,034	-1,528	48	,133
	Varianzen sind nicht gleich			-1,481	38,002	,147
Substanzgebrauch	Varianzen sind gleich	9,776	,003	-3,448	66	,001
	Varianzen sind nicht gleich			-3,556	56,420	,001
Psychotisch	Varianzen sind gleich	,017	,897	-,353	38	,726
	Varianzen sind nicht gleich			-,353	37,944	,726

Diese Berechnungen wurden im Anschluss für die Untergruppe Frauen wiederholt. Im Levene-Test waren für die Dimensionen „Atypische Depression“ und „Psychotisch“ die Varianzen nicht gleich, weshalb hierfür der angepasste T-Test verwendet wurde. Im T-Test für unabhängige Stichproben zeigten sich keine signifikanten Ergebnisse, d.h. bei den weiblichen GAT-Trägern konnte kein Einfluss von *DGKH-GAT* auf eine der OPCRIT-Dimensionen nachgewiesen werden (siehe Tabellen 28 und 29).

Table 28: Untergruppe Frauen: Ausprägung der einzelnen Dimensionen bei *DGKH-GAT* nicht vorhanden vs. vorhanden. Die Daten sind explorativ, ein höherer Mittelwert zeigt eine schwächere Ausprägung an.

GAT nicht vorhanden vs. vorhanden		N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Depression	GAT nicht vorhanden	43	1,9999	,45730	,06974
	GAT vorhanden	73	2,0185	,45234	,05294
atypische Depression	GAT nicht vorhanden	21	2,4762	1,36452	,29776
	GAT vorhanden	25	2,4000	1,01036	,20207
Desorganisation	GAT nicht vorhanden	32	1,4667	,60785	,10745
	GAT vorhanden	52	1,6397	,70889	,09831
Soziales Funktionsniveau	GAT nicht vorhanden	37	1,9324	,24043	,03953
	GAT vorhanden	65	1,9462	,20006	,02481
Erregung	GAT nicht vorhanden	43	2,0490	,74519	,11364
	GAT vorhanden	70	1,8044	,61893	,07398
Positiv	GAT nicht vorhanden	30	1,5560	,75560	,13795
	GAT vorhanden	47	1,6863	,86913	,12678
Substanzgebrauch	GAT nicht vorhanden	40	1,8917	,24034	,03800
	GAT vorhanden	68	1,8824	,23390	,02836
Psychotisch	GAT nicht vorhanden	26	1,4519	,72272	,14174
	GAT vorhanden	39	1,8141	,86928	,13920

Tabelle 29: Untergruppe Frauen: Test bei unabhängigen Stichproben: Einfluss von DGKH-GAT nicht vorhanden vs. vorhanden auf die OPCRIT-Dimensionen.

Levenetest: Für die Dimensionen „Atypische Depression“ und „Psychotisch“ sind die Varianzen nicht gleich, hier wird der angepasste T-Test verwendet (gelbe Markierung).

T-Test: Für keine der Dimensionen besteht ein signifikanter Zusammenhang.

		Levene-Test der Varianzgleichheit		T-Test für die Mittelwertgleichheit		
		F	Signifikanz	T	df	Sig. (2-seitig)
Depression	Varianzen sind gleich	,087	,768	-,214	114	,831
	Varianzen sind nicht gleich			-,213	87,423	,832
Atypische Depression	Varianzen sind gleich	8,529	,005	,217	44	,829
	Varianzen sind nicht gleich			,212	36,256	,834
Desorganisation	Varianzen sind gleich	1,865	,176	-1,46	82	,255
	Varianzen sind nicht gleich			-1,188	73,368	,239
Soziales Funktionsniveau	Varianzen sind gleich	,422	,518	-,309	100	,758
	Varianzen sind nicht gleich			-,294	64,346	,770
Erregung	Varianzen sind gleich	,998	,320	1,886	111	,062
	Varianzen sind nicht gleich			1,804	76,749	,075
Positiv	Varianzen sind gleich	3,404	,069	-,674	75	,502
	Varianzen sind nicht gleich			-,696	68,062	,489
Substanzgebrauch	Varianzen sind gleich	,025	,874	,198	106	,844
	Varianzen sind nicht gleich			,196	80,091	,845
Psychotisch	Varianzen sind gleich	4,158	,046	-1,757	63	,084
	Varianzen sind nicht gleich			-1,823	59,851	,073

5 Diskussion

DGKH zeigte sich in vielen Untersuchungen als vielversprechendes Kandidatengen für die bipolare Erkrankung. In der Studie von Weber et al. (2011) war der Haplotyp *DGKH-GAT* nicht nur mit der bipolaren Erkrankung, sondern auch mit weiteren Erkrankungen assoziiert, die als gemeinsames Merkmal eine Instabilität der Stimmungslage aufwiesen. Es bestand deshalb die Vermutung, dass dieser Haplotyp einen Einfluss auf psychiatrische Symptome hat, die typischerweise mit Stimmungsschwankungen einhergehen. Im OPCRIT sind diese Symptome im Wesentlichen in den Dimensionen „Depression“ (für depressive Symptome) und „Erregung“ (für manische Symptome) vertreten. In unserer Auswertung waren die Dimensionen „Depression“ und „Erregung“ bei den *DGKH-GAT*-Trägern nicht signifikant stärker ausgeprägt als bei den Nicht-Trägern. Die Ausgangshypothese konnte also nicht direkt bestätigt werden.

Das einzige signifikante Ergebnis wurde im Zusammenhang mit der Dimension „Substanzgebrauch“ gefunden ($t(123,6) = -2,7; p = 0.009$). *DGKH-GAT*-Träger zeigten eine geringere Ausprägung in dieser Dimension als Nicht-Träger. Unter „Substanzgebrauch“ wurde der Missbrauch oder die Abhängigkeit von Alkohol, Cannabis oder anderen Drogen zusammengefasst. Tabelle 30 gibt einen Überblick über die Häufigkeiten von Substanzgebrauch in unserer Stichprobe.

Tabelle 30: Übersicht über die Häufigkeiten von Substanzmissbrauch in unserer Stichprobe

	Ja (Anzahl / Prozent)	Nein (Anzahl / Prozent)	Unbekannt (Anzahl / Prozent)
Missbrauch oder Abhängigkeit von mindestens einer Substanz während der gesamten Lebensspanne	64 / 34,4%	108 / 58,1%	14 / 7,5%
Abhängigkeit oder Missbrauch von Alkohol während der gesamten Lebensspanne	53 / 28,5%	119 / 64,0%	14 / 7,5%
Abhängigkeit oder Missbrauch von Cannabis während der gesamten Lebensspanne	18 / 9,7%	155 / 83,3%	13 / 7,0%
anderer Missbrauch oder Abhängigkeit während der gesamten Lebensspanne	20 / 10,8%	149 / 80,1%	17 / 9,1%

Die Komorbidität zwischen Substanzgebrauch und schweren psychiatrischen Erkrankungen ist hoch und beträgt in Europa 20-65% (Kessler et al., 1996; Teesson et al., 2000; Mueser et al., 2003). Substanzgebrauch wurde von zahlreichen Autoren als Risikofaktor für das Auftreten von psychiatrischen Erkrankungen beschrieben (Hall, 2006; Pawsey & Castle, 2006; Bizzarri et al., 2009; Maldonado, 2010). Zudem wurde von Pawsey & Castle (2006), Bizzarri et al. (2009) und Ostacher et al. (2010) ein Zusammenhang zwischen der Schwere des Substanzgebrauches und dem Kontinuum psychiatrischer Erkrankungen aufgezeigt (Maciukiewicz et al., 2012). Alkoholranke Menschen leiden in 37% unter einer weiteren psychiatrischen Erkrankung, unter den Patienten mit Drogengebrauchsstörungen sind 53% von einer weiteren psychiatrischen Erkrankung betroffen (Regier et al., 1990). Probleme mit Substanzmissbrauch wurden bei 36% der Patienten auf medizinischen Stationen festgestellt, für die ein psychiatrisches Konsil angefordert wurde (Maldonado et al., 2010).

Bei Patienten mit Stimmungserkrankungen treten in 20% Substanzgebrauchsstörungen auf. Unter diesen geht die bipolare Erkrankung am häufigsten mit Substanzgebrauch einher (Grant et al., 2004). Der Ursache dafür, warum gerade bipolare Patienten so häufig von Substanzmissbrauch betroffen sind, ist bisher nicht abschließend aufgeklärt, es existieren vielmehr mehrere Hypothesen parallel, die das Phänomen zu erklären versuchen (Pacchiarotti et al., 2009). Einige Autoren sehen im Substanzgebrauch einen Versuch der Selbstmedikation (Sonne et al., 1994, Khantzian et al., 1985; 1997), während andere diesen als Symptom der bipolaren Erkrankung selbst betrachten (Dunner et al., 1979), wieder andere halten ihn für einen Auslöser der bipolaren Erkrankung (Winokur et al., 1995; Feinmann et al., 1996; Strakowski et al., 1998b), während Maier et al. (1996) sowie Berrettini et al. (2001) einen gemeinsamen Risikofaktor für die beiden Erkrankungen vermuten (Pacchiarotti et al., 2009).

Die Epidemiologic-Catchment-Area-Studie (ECA) berichtete, dass komorbide Substanzgebrauchsstörungen bei 61% der Bipolar-I-Patienten und 48% der Bipolar-II-Patienten vorlagen (ECA; Regier et al., 1990). Die Lebenszeitprävalenz von Alkoholmissbrauch oder -abhängigkeit betrug bei den bipolaren Probanden 44%, die Lebenszeitprävalenz von Drogenmissbrauch oder -abhängigkeit 34%

(ECA; Regier et al., 1990). Weiterhin ging aus der Studie hervor, dass Bipolar-I-Patienten im Vergleich zu anderen Achse-I-Patienten bezogen auf die Lebenszeit die höchsten Raten an Alkoholgebrauchsstörungen (46%) und Drogengebrauchsstörungen (41%) hatten. Diese Werte liegen deutlich über denen der Allgemeinbevölkerung, die in der Studie mit 14% für Alkoholgebrauchsstörungen und 6% mit Drogengebrauchsstörungen angegeben wurden (Pacchiarotti et al., 2009).

Eine weitere epidemiologische Studie (National Comorbidity Survey-NCS) zeigte auf, dass bei bipolaren Patienten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung das Risiko der Alkoholabhängigkeit 10-fach und das Risiko der Abhängigkeit von psychoaktiven Substanzen 8-fach erhöht ist (NCS; Kessler et al., 1997). Nach den Ergebnissen der größten Untersuchung zur Prävalenz und Komorbidität von Substanzgebrauchs- Stimmungs- und Angsterkrankungen (National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions - NESARC) besteht bei Bipolar-I-Patienten eine Lebenszeitprävalenz von 58% für eine Alkoholgebrauchsstörung und 38% für eine andere Substanzgebrauchsstörung (Grant et al., 2005).

Verglichen mit diesen Zahlen sind in unserer Stichprobe verhältnismäßig wenige Probanden von Substanzgebrauchsstörungen betroffen. Die Lebenszeitprävalenz für eine Substanzgebrauchsstörung lag in unserem Sample bei 34,4%. Bei 28,5% wurde eine Alkoholgebrauchsstörung dokumentiert, 9,7% litten an einer Cannabisgebrauchsstörung und bei 10,8% lag ein anderer Missbrauch bzw. eine andere Abhängigkeit vor (siehe Tabelle 30).

Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass die drei oben genannten groß angelegten Studien US-amerikanische Untersuchungen waren und damit die nordamerikanische Bevölkerung repräsentieren. Post et al. (2014) verglichen den Verlauf der bipolaren Erkrankung von Betroffenen in den USA mit denen in Europa und berichteten, dass die europäische Untergruppe in fast allen Bereichen günstigere Ergebnisse zeigte. Die Rate an Alkoholmissbrauch lag bei den Europäern mit 14,7% deutlich niedriger als die der US-Amerikaner mit 33,1%, weiterhin zeigten die europäischen Probanden in nur 17,8% Drogenmissbrauch, die US-amerikanischen dagegen in 38,3%. In einer anderen europäischen Untersuchung waren lediglich 14,7% der Bipolar-I-Patienten und

20% der Bipolar-II-Patienten von einem komorbiden Alkoholmissbrauch betroffen (Vieta et al., 2000; Vieta et al., 2001). Höhere Raten zeigten sich wiederum in einer weiteren europäischen Studie. Hier lagen bei 43,2% der Patienten mit manischer Polarität und bei 35,3% der Patienten mit depressiver Polarität Substanzgebrauchsstörungen vor (Gonzales-Pinto et al., 2010). Insgesamt scheint es also auch zwischen den einzelnen europäischen Untersuchungen große Unterschiede bezüglich dieser Komorbidität zu geben.

Eine weitere Erklärung für die relativ niedrigen Raten von Substanzgebrauchsstörungen in unserer Stichprobe ist die Tatsache, dass unsere Probanden überwiegend weiblich waren. Zahlreiche Studien weisen darauf hin, dass Männer deutlich häufiger von Substanzgebrauchsstörungen betroffen sind (Kubacki, A., 1986; Lin et al., 1998; Regier et al., 1990; Kawa et al., 2005; Katz et al., 2008). In Übereinstimmung mit diesen Untersuchungen zeigten auch in unserer Stichprobe die männlichen Probanden signifikant mehr Substanzmissbrauch als die weiblichen.

Wie in einigen vorherigen Studien (Chengappa et al., 2000; Cassady et al., 2001; Grant et al., 2005; Bauer et al., 2005) war auch in unserer Stichprobe die Alkoholgebrauchsstörung die häufigste Substanzgebrauchsstörung, diese lag bei 82,8% der Patienten mit Substanzgebrauch vor. In einzelnen Voruntersuchungen stellte sich allerdings auch Cannabis als die am häufigsten missbräuchlich konsumierte Substanz heraus (Strakowski et al., 2005; Strakowski et al., 2007). Diese wurde in unserem Sample von nur 28,1% der Patienten mit Substanzmissbrauch verwendet.

In unserer Stichprobe wurde für Patienten mit Substanzgebrauch das OPCRIT-Merkmal „Verschlechterung des Funktionsniveaus“ signifikant häufiger positiv gewertet (bei Alkoholgebrauch: $H = 25,2$; $p < 0,001$; bei Cannabisgebrauch: $H = 4,1$; $p = 0,044$; bei Gebrauch von anderen Drogen: $H = 6,5$; $p = 0,011$), was wir als Hinweis dafür werteten, dass die Erkrankung bei komorbider Substanzgebrauchsstörung einen ungünstigeren Verlauf nimmt. Auch andere Untersuchungen weisen darauf hin, dass die Prognose der bipolar-affektiven Erkrankung durch Substanzgebrauch signifikant verschlechtert wird (Himmelhoch 1979; Himmelhoch et al., 1997; Strakowski et al., 1998a; Goldberg et al., 1999). In einem Review erläutern Salloum et al. (2000), dass Alkohol und

Drogen mit behandlungsresistenten Formen der bipolaren Erkrankung assoziiert sind. Zudem scheinen sie dafür verantwortlich zu sein, dass Symptome zwischen den Phasen stark ausgeprägt bleiben (Sonne et al., 1994; Winokur et al., 1995; Strakowski et al., 1998b). Affektive Phasen sind häufiger und länger andauernd (Cerullo & Strakowski, 2007) und es treten signifikant häufiger gemischte Episoden auf, die ihrerseits wiederum mit einem schlechterem Verlauf assoziiert sind (Himmelhoch et al., 1979). Weiterhin besteht eine gesteigerte Suizidalität (Vieta et al. 1992; Winokur et al. 1995; Feinman et al. 1996; Vieta et al. 1997; Dalton et al. 2003), eine schlechtere Behandlungszuverlässigkeit und Medikamentencompliance sowie erhöhter psychosozialer Stress (Keck et al., 1998). Mehrere Autoren beschrieben zudem eine niedrigere Lebensqualität (Singh et al., 2005; Weiss et al., 2005), funktionelle Einschränkungen (Weiss et al., 2005; Haro et al., 2006; van Rossum et al., 2008) und ein schlechteres psychosoziales Funktionsniveau bei Substanzmissbrauch (Tohen et al., 1990; Strakowski et al., 2000; Strakowski & DelBello, 2000).

Nach dem von uns ermittelten Zusammenhang zwischen „Substanzgebrauch“ und Vorhandensein von *DGKH-GAT* könnte man zunächst vermuten, dass es sich bei *DGKH-GAT* um einen protektiven Faktor für Substanzgebrauch handelt, was wiederum von Bedeutung für den Krankheitsverlauf sein könnte.

Durch den T-Test für unabhängige Stichproben wurde allerdings auch gezeigt, dass zwischen Frauen und Männern ein signifikanter Unterschied für die Dimension „Substanzgebrauch“ besteht ($t(108,6) = 3,7; p = 0,000$). Zudem wurde im Chi-Quadrat-Test nach Pearson nachgewiesen, dass die Merkmale Geschlecht und Vorhandensein von *DGKH-GAT* rechnerisch abhängig voneinander sind ($\chi^2 = 4,4, p = 0,035$). Um auszuschließen, dass der Zusammenhang zwischen „Substanzgebrauch“ und Vorhandensein von *DGKH-GAT* durch den Geschlechterunterschied erklärt ist, erfolgten die Berechnungen nochmals für Männer und Frauen getrennt.

Bei den weiblichen Probanden konnte für keine der OPCRIT-Dimensionen mehr ein signifikanter Zusammenhang mit dem Vorhandensein von *DGKH-GAT* ermittelt werden, bei den Männern dagegen war die Dimension

„Substanzgebrauch“ bei GAT-Trägern weiterhin signifikant schwächer ausgeprägt war als bei den Nicht-Trägern.

Es erscheint ungewöhnlich, dass das Ergebnis geschlechtsspezifisch ist, da es sich bei *DGKH* um ein autosomales Gen handelt. Aufgrund der kleinen Fallzahlen (68 Männer gingen in die Berechnung ein) ist ein falsch-positives Ergebnis nicht auszuschließen. Um den Einfluss von *DGKH*-GAT auf die Dimension „Substanzgebrauch“ sicher beurteilen zu können sind weitere, größer angelegte Untersuchungen notwendig.

Obwohl *DGKH*-GAT formal die Dimension „Substanzgebrauch“ bei männlichen Probanden beeinflusste, wurde unsere ursprüngliche Erwartung nicht erfüllt. Wir hatten vielmehr eine stärkere Ausprägung der typischen Stimmungsdimensionen „Depression“ und „Erregung“ bei den *DGKH*-GAT-Trägern im Vergleich zu den Nicht-Trägern angenommen. Im folgenden sollen Erklärungsansätze für dieses unerwartete Ergebnis erörtert werden.

Grundlage dieser Doktorarbeit waren die von Weber et al. (2011) durchgeführten Untersuchungen. Da nach den Ergebnissen der GWAS von Baum et al. (2008a,b) sowie einigen darauf folgenden Studien (Takata et al., 2011; Weber et al., 2011; Yosifova et al., 2011; Zeng et al., 2011) eine Assoziation zwischen *DGKH* und der bipolaren Erkrankung angenommen werden konnte, entschlossen sich Weber et al., Polymorphismen in *DGKH* bei Patienten, die an einer bipolaren Störung, adultem ADHS oder einer unipolaren Depression leiden, zu genotypisieren, um Risikogene der bipolaren Erkrankung zu replizieren. Dabei ergab sich für *DGKH* von allen geprüften Kandidatengenomen der stärkste Zusammenhang mit der bipolaren Erkrankung, was die Bedeutung von *DGKH* als Risikogen nochmals bekräftigt. Es ist jedoch anzumerken, dass die in den vorausgehenden Untersuchungen (Baum et al., 2008a,b; Squassina et al., 2009) mit der bipolaren Erkrankung assoziierten SNPs (rs9315885 und rs1170191) in dem Sample von Weber et al. nicht repliziert werden konnten, vielmehr waren die in dieser Untersuchung ermittelten SNPs mit den stärksten Assoziationen in früheren Studien noch nicht berichtet worden. Die Ergebnisse von Weber et al. replizieren daher im engeren Sinne keine vorliegenden Ergebnisse (sondern

erweitern sie vielmehr), so dass weitere Studien notwendig sind, um die Daten abzusichern. Dies erscheint insbesondere deshalb relevant, weil es im Vorfeld auch Studien gab, die keine Assoziation zwischen *DGKH* und der bipolaren Erkrankung nachweisen konnten (Manchia et al., 2009; Tesli et al., 2009) oder die diesbezüglich nicht eindeutig waren (Ollila et al., 2009; Squassina et al., 2009).

Interessant ist die Tatsache, dass *DGKH-GAT* in der Untersuchung von Weber et al. nicht nur mit der bipolaren Erkrankung assoziiert war, sondern auch mit der unipolaren Depression und dem adulten Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom. Diesen drei Erkrankungen ist das Merkmal der Stimmungsinstabilität gemeinsam. Sie unterscheiden sich jedoch in Intensität, Dauer und Frequenz der Stimmungssymptome (so sind Stimmungswechsel bei adultem ADHS im Vergleich zur bipolaren Störung häufiger, gehen in der Regel aber mit weniger schwer ausgeprägten Symptomen einher). Möglicherweise wäre es sinnvoll, ein noch genaueres Maß für das Merkmal Stimmungsinstabilität zu definieren als die einzelnen OPCRIT-Dimensionen und zu untersuchen, ob dann ein Zusammenhang mit *DGKH-GAT* deutlich wird. Hierbei könnten quantitative Fragebögen zur depressiven und manischen Symptomatik sowie zum Verlauf zum Einsatz kommen, insbesondere aber auch psychophysiologische und bildgebende Methoden.

Es ist auch anzumerken, dass durch die Einteilung der für die bipolare Erkrankung typischen Symptome (insgesamt 24 Einzelsymptome im OPCRIT) in nur 2 Dimensionen sehr grobe Kategorien geschaffen wurden. Diese beinhalten Symptome aus ganz unterschiedlichen Bereichen wie Aufmerksamkeit, Affektivität, Verhalten, Vegetativum, formales Denken und Sprache. Möglicherweise werden Assoziationen von *DGKH-GAT* mit bestimmten Untergruppen von Symptomen deshalb nur unzureichend erfasst. Dies hätte durch eine differenziertere Zuordnung der bipolaren Symptome in mehrere Dimensionen eventuell vermieden werden können.

Aufgrund des von Weber et al. (2011) gezeigten krankheitsübergreifenden Einflusses von *DGKH-GAT* und in Anlehnung an das Endophänotypenkonzept

vermuteten wir, dass Stimmungssymptome, welche ja die Grundlage für die Diagnose der drei mit *DGKH*-GAT assoziierten Stimmungserkrankungen bilden, enger mit der genetischen Basis assoziiert sein könnten als der komplexe Phänotyp der bipolaren Erkrankung selbst. Wir nahmen also an, dass wir die Stimmungsdimensionen des OPCRIT ähnlich wie Endophänotypen einsetzen könnten, um den Einfluss von *DGKH*-GAT weiter zu entschlüsseln und abzubilden. Dieses Vorgehen erschien uns auch deshalb sinnvoll, weil, wie oben erläutert, die Studienlage zum Einfluss von *DGKH* auf die bipolare Erkrankung nicht völlig homogen ist. Zudem handelt es sich bei Stimmungssymptomen um krankheitsübergreifende „Endophänotypen“, die nach Cannon & Keller (2006) dabei helfen können, genetische Korrelationen zwischen verschiedenen Erkrankungen zu erkennen. Durch die Zusammenfassung der psychiatrischen Symptome in Dimensionen konnten zudem quantitative Einheiten geschaffen und die dichotome diagnostische Ebene verlassen werden.

Für zukünftige Untersuchungen muss jedoch hinterfragt werden, ob klinisch erfasste Symptomkomplexe als Endophänotypen tatsächlich geeignet sind. Psychiatrische Symptome treten erst bei Erkrankungsbeginn auf und können durch viele Umwelteinflüsse, wie zum Beispiel Substanzgebrauch oder Medikation, stark überformt werden, so dass die Stabilität über die Zeit und die Unabhängigkeit von externen Einflüssen nicht gegeben sind. Zudem stellen sie an sich schon sehr komplexe Phänotypen dar, die wahrscheinlich durch zahlreiche Gene und epigenetische Faktoren beeinflusst werden. Es ist somit zweifelhaft, ob die Forderung nach einer einfacheren genetischen Architektur im Vergleich zur assoziierten Erkrankung hier wirklich erfüllt werden kann. Einige Autoren sehen diese Problematik allerdings bei den meisten der bisher angewandten Endophänotypen gegeben. So untersuchten Flint & Munafò (2007) in einer Metaanalyse die genetische Architektur von Endophänotypen und berichteten, dass diese nicht weniger komplex sein muss als die der Erkrankungen selbst. Auch nach Glahn et al. (2014) weisen viele der bisher angewandten Endophänotypen aus den Bereichen Verhalten, Elektrophysiologie und Bildgebung nicht zwangsläufig eine einfachere Genetik auf als der Phänotyp. Es gibt deshalb aktuell Bestrebungen, genetisch weniger komplexe

Endophänotypen wie Transkriptome und Proteome zu identifizieren, welche die Genaktivität noch direkter widerspiegeln sollen (Glahn et al. 2014).

Obwohl die klinische Symptomatik unserer Probanden mittels eines für wissenschaftliche Untersuchungen gut geeigneten Erhebungswerkzeuges erfasst wurde, ist eine völlig objektive Erfassung des psychopathologischen Befundes kaum realisierbar. Abhängig vom Untersucher kann die Einordnung eines Verhaltens als krankhaft oder noch normal Schwankungen unterliegen. Eine standardisierte, laborbasierte Methode, durch welche Endophänotypen idealerweise erfasst werden sollten, konnte hier keine Anwendung finden.

Streng genommen können psychiatrische Symptomkomplexe somit nicht alle Kriterien erfüllen, die für Endophänotypen gefordert werden. Durch die Analyse von exakter zu erfassenden und genetisch homogeneren Endophänotypen kann der Einfluss von *DGKH-GAT* möglicherweise besser abgebildet werden.

Wenn man von einer kleinen Effektstärke von *DGKH-GAT* ausgeht, muss auch in Frage gestellt werden, ob unsere Samplegröße von 186 Patienten für die Erfassung des untersuchten genetischen Zusammenhanges ausreichend war. Insofern erscheinen weitere Untersuchungen mit größeren Kollektiven notwendig, um den Einfluss von *DGKH-GAT* auf die klinische Symptomatik sicher beurteilen zu können und möglicherweise signifikante Ergebnisse zu erzielen.

Unsere Datenerhebung erfolgte, wann immer möglich, durch ein klinisches Interview in Kombination mit Durchsicht der Krankenakte unter Berücksichtigung auswärtiger Arztbriefe, was eine relativ vollständige Beantwortung der OPCRIT-Items ermöglichte. Falls das Interview nicht durchführbar war, blieb für die Erhebung der klinischen Daten nur die Durchsicht der Krankenakten unter Berücksichtigung auswärtiger Arztbriefe. Hierbei konnten, je nach Dokumentationslage und Anzahl der klinischen Aufenthalte, unterschiedlich viele Informationen gewonnen werden. Bei fehlenden Informationen wurde das entsprechende Item nicht beantwortet und ging nicht in die statistische Berechnung ein. In der Dimension „Depression“ konnten insgesamt 71,8% der Items beantwortet werden, in der Dimension „Erregung“ 68,9%, in der Dimension „Atypische Depression“ 30,7%, in der Dimension „Desorganisation“ 40,2%, in

der Dimension „soziales Funktionsniveau“ 69,8%, in der Dimension „Positiv“ 28,1%, in der Dimension „Psychotisch“ 35,9% und in der Dimension „Substanzgebrauch“ 88,2%. Es ist möglich, dass die klinische Ausprägung der Erkrankung bei Patienten, durch welche im Aktenstudium nur sehr wenige Informationen zu gewinnen waren, unvollständig abgebildet wurde. Dieses Problem könnte vor allem bei jüngeren Patienten bestehen, die nur einmalig in der ersten Erkrankungsphase von uns behandelt wurden, da die Erfassung der Symptome immer auf Lebenszeit erfolgte und anzunehmen ist, dass einige dieser Patienten im Verlauf noch weitere, schwerer ausgeprägte und länger andauernde Krankheitshasen mit zusätzlichen Symptomen entwickelten, die bei unserer Erhebung nicht berücksichtigt werden konnten. Eine einheitlichere Datenerfassung könnte in zukünftigen Untersuchungen z. B. dadurch geschaffen werden, dass ein Minimum an dokumentierten stationären Aufenthalten als Voraussetzung für den Einschluss in die Studie gefordert wird.

Es muss auch berücksichtigt werden, dass uns relativ wenige Informationen über typische Schizophrenie-Symptome, die in der Dimension „Positiv“ zusammengefasst sind, und andere nichtaffektive psychotische Symptome, welche in die Dimension „Psychotisch“ eingingen, vorlagen, so dass wir den Einfluss von *DGKH-GAT* auf diese Symptome nur eingeschränkt beurteilen können.

Wir wählten die von Maciukiewicz et al. (2012) berechneten Dimensionen für unsere statistischen Berechnungen aus, weil hier die Items, die nicht mit dem erwarteten Phänotyp zusammenpassten, nicht *a priori* ausgeschlossen wurden und die Endergebnisse deshalb nur auf statistischen Berechnungen beruhten, was zur Entdeckung von neuen Dimensionen und schließlich zu einem 9-Faktorenmodell führte. Nach der Studie von Serretti und Olgiati von 2004 bewährten sich bei einem Vergleich von 6 konkurrierenden Faktorenmodellen die komplexeren im Vergleich zu den einfacheren. Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass in die Studie von Maciukiewicz et al. eine homogene polnische Bevölkerung eingeschlossen wurde. Für die von uns rekrutierten deutschen Patienten wären möglicherweise leicht abweichende Dimensionen ermittelt worden. Durch eine erneute Berechnung der Faktorenstruktur für die untersuchte deutsche Bevölkerung könnte diese Fehlermöglichkeit vermieden werden.

Wenn man an der Hypothese festhalten will, dass bestimmte psychiatrische Symptomkomplexe möglicherweise enger mit *DGKH*-GAT assoziiert sind als die ätiologisch und phänotypisch heterogene bipolare Erkrankung selbst, wäre für zukünftige Untersuchungen zu überlegen, ob man Probanden unabhängig von ihrer Diagnose nach psychopathologischen Kriterien rekrutiert, um eine homogenere Stichprobe (und größere Fallzahlen) zu erhalten. Dies erscheint auch deshalb sinnvoll, weil die Diagnostik der bipolar-affektiven Erkrankung im klinischen Alltag aufgrund ihrer phänotypischen Heterogenität, ihrer syndromalen Überlappung mit anderen Krankheitsbildern und der hohen Raten an Komorbiditäten nicht immer einfach ist. So zeigten Ghaemi et al. (1999) auf, dass in einer Stichprobe von bipolaren Patienten 40% der Probanden im Vorfeld falsch diagnostiziert worden waren. Die Methode, psychopathologische Merkmale als Einschlusskriterien für neurobiologische Untersuchungen zu verwenden wurde auch von Quednow & Pintsov (2012) empfohlen, um Einschlusskriterien biologisch plausibler zu gestalten und einheitlichere Stichproben zu erhalten.

Die vorliegende Arbeit liefert allerdings keinen Anhalt dafür, dass ein Zusammenhang zwischen dem Risikohaplotyp *DGKH*-GAT und der Ausprägung von typischen Symptomkomplexen bei bipolaren Patienten besteht. Denkbar ist auch, dass *DGKH* keine Auswirkungen auf den Phänotyp hat, sondern auf einer anderen Ebene Einfluss nimmt. Bisher ist noch nicht im Detail geklärt, welche Rolle *DGKH* in der Pathogenese, dem Verlauf und der klinischen Ausprägung der bipolaren Erkrankung (und anderer Stimmungserkrankungen) spielt. Auch der Wirkmechanismus von Lithium ist noch nicht vollständig verstanden. Interessant ist aber die Tatsache, dass zwischen DGK η , dem Genprodukt von *DGKH*, und Lithium, dem wichtigsten Medikament in der Erhaltungstherapie der bipolaren Erkrankung (Pfennig et al., 2013), auf zellulärer Ebene gewisse Parallelen zu erkennen sind.

DGK η und Lithium sind beide am Phosphatidyl-Inositol-Signaltransduktionsweg beteiligt. Man vermutet, dass DGK η Einfluss auf für die Lithiumwirkung entscheidende Metabolisierungsschritte nimmt (Manji & Lennox, 1999).

DGK η metabolisiert Diacylglycerin (DAG), einen notwendiger Kofaktor für die Aktivierung von bestimmten Isoformen der Proteinkinase C (PKC) (Hains & Arnsten, 2008). Auch Lithium beeinflusst PKC-Signalwege im Gehirn wesentlich

(Hahn & Friedemann, 1999; Jope, 1999; Manji & Lenox, 1999). PKC ist im Hirngewebe stark angereichert und spielt eine wichtige Rolle in der Regulation von neuronaler Erregbarkeit, Neurotransmitterfreisetzung und in Langzeitveränderungen der Genexpression (Huang, 1989; Stabel & Parker, 1991; Nishizuka, 1992). Sie reguliert zahlreiche, an der Stimmungsregulation beteiligte neuronale Prozesse (Abrial et al., 2011). PKC-Signalwege scheinen auch eine große Rolle in der Pathophysiologie und der Behandlung der bipolaren Erkrankung zu spielen (Catapano & Manji, 2008; Yildiz et al., 2008; Whalley et al., 2012). Hains & Arnsten (2008) vermuten, dass eine reduzierte DKG-Aktivität, bedingt durch eine Veränderung in *DGKH*, einen möglichen Mechanismus für die PKC-Dysregulation bei der bipolar-afektiven Erkrankung darstellt. Es gibt zudem klare Hinweise dafür, dass PKC-Signalwege an der Vermittlung der stimmungsstabilisierenden Effekte von Lithium beteiligt sind (Manji & Lenox, 1999).

Aufgrund der geschilderten Zusammenhänge ist es denkbar, dass *DGKH* seine Wirksamkeit auf eine ähnliche Weise entfalten könnte wie Lithium. Das Medikament wird überwiegend als Stimmungsstabilisator zur Behandlung der bipolar-afektiven Erkrankung eingesetzt (Ourch et al., 2014), der das Wiederauftreten von akuten Krankheitsphasen verhindern soll. In seiner therapeutischen Anwendung übt Lithium nur minimale Effekte auf das physiologische Verhalten aus (Belmaker & Kofmann, 1990; Belmaker et al., 1996). Das Medikament bewirkt keine großen Veränderungen im Phänotyp, sondern verhindert vor allem das „Kippen“ in eine Krankheitsphase. Es erscheint somit möglich, dass der Risiko-Haplotyp *DGKH-GAT* einen entgegengesetzten Effekt ausübt, also die Erkrankung „anstößt“. Der Verlauf und die klinische Ausprägung werden dann möglicherweise durch andere Gene und Faktoren determiniert.

Demzufolge übt *DGKH-GAT* eventuell gar keinen Einfluss auf psychiatrische Symptome aus oder der Effekt dieses Risiko-Haplotypen ist zu gering, als dass er auf klinischer Ebene erfasst werden könnte. Um die Bedeutung von *DGKH* und seiner Risikovarianten zu verstehen ist es wahrscheinlich notwendig, die der Wirkung zu Grunde liegenden pathophysiologischen Mechanismen noch weiter zu entschlüsseln. Hierfür könnte die Definition und Anwendung passender

Endophänotypen hilfreich sein. Diese sollten sich idealerweise näher an der genetischen Basis befinden als die von uns verwendeten psychiatrischen Symptomkomplexe und exakter zu erfassen sein. Da *DGKH* am lithiumregulierten Signalweg beteiligt ist, sind Merkmale, die durch Lithium beeinflusst werden, möglicherweise besonders geeignete Kandidatenendophänotypen.

Interessant ist z. B. die Tatsache, dass sowohl das Vorhandensein des Risikohaplotyps *DGKH*-GAT als auch die Einnahme von Lithium bei bipolaren Patienten zu einer Vergrößerung der Amygdala führt (Foland et al., 2008; Usher et al., 2010; Hajek et al., 2012; Kittel-Schneider et al., 2014), die als eine der Schlüsselregionen an der Emotionsregulation und -verarbeitung beteiligt ist (Pessoa & Adolphs, 2010; Buhle et al., 2014).

Zudem untersuchten Whalley et al. (2012) Personen mit hohem familiärem Risiko für die bipolare Erkrankung, die gleichzeitig homozygote Träger eines Risikohaplotyps von *DGKH* waren, mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) und stellten fest, dass diese während einer Aufgabe zur verbalen Flüssigkeit im medialen präfrontalen Kortex, im Precuneus, im Parahippocampus und im posterioren Cingulum eine höhere Gehirnaktivität aufwiesen als familiär belastete Probanden, bei denen dieser Risikohaplotyp einfach oder gar nicht vorlag. Die genannten Hirnregionen werden mit dem „default-mode-network“ assoziiert (Whalley et al., 2012), d.h. sie gehören zu einem Netzwerk von Hirnregionen, die vor allem dann aktiv sind, wenn sich die Aufmerksamkeit auf innere Prozesse richtet und die beim Bearbeiten zielgerichteter kognitiver Aufgaben normalerweise eine synchrone Deaktivierung zeigen (Raichle et al., 2001; Greicius et al., 2003; Raichle & Snyder, 2007, Buckner et al., 2008). Es wird vermutet, dass abnorme Veränderungen in diesem Netzwerk möglicherweise die Grundlage der Defizite von kognitiven und emotionalen Verarbeitungsprozessen bei psychiatrischen Erkrankungen sind (Ongur et al., 2010). Auch für bipolare Patienten wurden Veränderungen des „default-mode-network“ beschrieben (Calhoun et al., 2008; Ongur et al., 2010; Costafreda et al., 2011) und man vermutet, dass genetische Faktoren einen starken Einfluss auf dieses Netzwerk ausüben (Glahn et al., 2010b).

Diese Befunde sprechen dafür, dass *DGKH* einen Einfluss auf Struktur und Funktion von umschriebenen Gehirnregionen ausüben könnte. Möglicherweise

können in der Zukunft mit Hilfe bildgebender Verfahren und psychophysiologischer Methoden Endophänotypen identifiziert werden, die dazu beitragen, den Einfluss von *DGKH* auf die bipolar-affektive Erkrankung besser zu verstehen, indem sie die Brücke zwischen der genetischen Basis und der klinischen Ebene schlagen.

6 Zusammenfassung

Die bipolare Erkrankung ist eine häufige psychiatrische Erkrankung, die mit einer ausgeprägten Einschränkung der Lebensqualität sowie einem deutlich erhöhten Suizidrisiko einhergeht und erhebliche gesundheitsökonomische Folgen nach sich zieht. Man geht heute von einer multifaktoriellen Entstehung der Erkrankung aus, wobei der genetischen Komponente eine wesentliche Bedeutung zukommt. Es wurden in Studien zahlreiche Kandidatengene ermittelt, wobei jedoch keine gemeinsamen Loci mit großen Effekten gefunden wurden, sondern mehrere Gene mit kleinen Effektstärken. Durch GWAS wurden weitere Risikogene veröffentlicht, darunter auch Diacylglycerol Kinase, eta (*DGKH*), das in nachfolgenden Studien repliziert werden konnte. *DGKH* kann auch deshalb als vielversprechendes Kandidatengen angesehen werden, weil es im Lithium-regulierten Signalweg beteiligt ist.

In einer Studie von Weber et al. (2012) wurden 88 SNPs in *DGKH* und 13 weiteren Risikogenen für die bipolare Erkrankung in einem Sample von 380 bipolaren Patienten genotypisiert. Es ergaben sich hierbei 23 nominal assoziierte Marker, die auch in Stichproben unipolar depressiver und adulter ADHS-Patienten untersucht wurden. Hierbei ergaben sich 10 nominale Assoziationen im kombinierten bipolaren Sample, 7 im unipolaren Sample und 6 im adulten ADHS-Sample. Die meisten der replizierten SNPs befanden sich auf *DGKH*, welches als einziges Gen SNPs enthielt, die auch nach der Bonferroni-Korrektur noch signifikant mit der bipolaren Erkrankung assoziiert waren. In einem zweiten Schritt wurde von Weber et al. eine Haplotyp-Analyse mit den krankheitsübergreifend genotypisierten SNPs durchgeführt. Die stärkste Assoziation mit der bipolaren Erkrankung bestand für den Haplotyp *DGKH-GAT*, der interessanterweise auch mit der unipolaren Depression und dem adulten Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom assoziiert war. Die Tatsache, dass sich *DGKH-GAT* als ein krankheitsübergreifender Risiko-Haplotyp für verschiedene Stimmungserkrankungen herausstellte, legte für uns den Schluss nahe, dass dieser Einfluss auf psychiatrische Symptome haben könnte, die typischerweise mit Stimmungsschwankungen einhergehen. In Anlehnung an das Endophänotypenkonzept vermuteten wir, dass wir über die Symptomebene

möglicherweise Parameter definieren könnten, die enger mit *DGKH-GAT* assoziiert sind als die bipolar-affektive Erkrankung selbst.

Ziel dieser Doktorarbeit war es daher, den Einfluss von *DGKH-GAT* auf klinische Symptome in einer bipolaren Stichprobe darzustellen, wobei wir insbesondere eine Assoziation mit der Dimension „Erregung“, in welcher typische manische Symptome zusammengefasst sind, und der Dimension „Depression“, die typische depressive Symptome umfasst, vermuteten. Zur Erfassung der psychiatrischen Symptome verwendeten wir den OPCRIT (McGuffin et al., 1991; Farmer et al., 1992), eine Checkliste von 90 Items, die Psychopathologie und sozio-demographische Hintergrundinformation erfasst. Um die so erhobenen Daten statistisch sinnvoll auswerten zu können, war eine Zusammenfassung der Items in Dimensionen notwendig. In der Vergangenheit waren zahlreiche Faktorenmodelle für den OPCRIT berechnet worden. Wir entschlossen uns, das 9-Faktorenmodell von Maciukiewicz et al. (2012) zu übernehmen. Als Dimensionen wurden somit „Depression“, „atypische Depression“, „Desorganisation“, „soziales Funktionsniveau“, „Erregung“, „Positiv“, „Psychotisch“, „Substanzgebrauch“ und „Negativ“ definiert.

In dieser Arbeit wurde nun für 186 bipolare Patienten die klinische Symptomatik über die gesamte Lebenszeit mittels OPCRIT erfasst. Das Sample setzte sich aus 106 GAT-Trägern und 80 Nicht-Trägern zusammen.

Eine signifikante Assoziation mit dem Vorhandensein von *DGKH-GAT* konnte lediglich für die Dimension „Substanzgebrauch“ ermittelt werden. Da jedoch zwischen Frauen und Männern ein signifikanter Unterschied für diese Dimension bestand und die Merkmale Geschlecht und Vorhandensein von *DGKH-GAT* statistisch voneinander abhängig waren ($t(108) = 3,7; p = 0,000$), wurden die Geschlechter nochmals getrennt voneinander berechnet. Hierbei stellte sich heraus, dass bei den Frauen keine Assoziation von *DGKH-GAT* mit einer OPCRIT-Dimension mehr nachgewiesen werden, wohingegen die signifikante Assoziation zwischen *DGKH-GAT* und „Substanzgebrauch“ bei den männlichen Probanden weiterhin bestand ($t(56,4) = -3,56; p = 0.01$).

DGKH-GAT zeigte entgegen unserer Erwartung keine Assoziation mit den Stimmungsdimensionen „Depression“ und „Erregung“. Diese Arbeit legt also

nahe, dass *DGKH-GAT* keinen Einfluss auf die Ausprägung von Stimmungssymptomen hat.

Möglicherweise lässt sich dieses Ergebnis dadurch erklären, dass, wenn man von einem polygenen Vererbungsmuster mit kleinen Effektstärken eines einzelnen Haplotyps wie *DGKH-GAT* auf die klinische Ausprägung von psychiatrischen Symptomen ausgeht, unsere Samplegröße von 186 Patienten für den untersuchten genetischen Zusammenhang zu gering war. Damit wären weitere Untersuchungen mit größeren Kollektiven notwendig, um den Einfluss von *DGKH-GAT* sicher beurteilen zu können.

Es erscheint auch denkbar, dass klinische Symptomkomplexe grundsätzlich nicht geeignet sind, um die Auswirkungen einer genetischen Risikovariante zuverlässig abzubilden, da sie zeitlich nicht stabil sind und durch viele Umweltfaktoren beeinflusst werden können.

Bisher ist die exakte Rolle, die das von *DGKH* kodierte Enzym in der Pathophysiologie der bipolar-affektiven Erkrankung spielt, noch nicht vollständig aufgeklärt worden. Da *DGKH* am lithiumregulierten Signalweg beteiligt ist, könnte man spekulieren, dass es auf einer ähnlichen Ebene wirkt wie Lithium. Das Medikament übt keinen großen Einfluss auf den Phänotyp aus, sondern verhindert das „Kippen“ in eine Krankheitsphase. Möglicherweise wirkt der Risiko-Haplotyp *DGKH-GAT* entgegengesetzt, indem er die Erkrankung „anstößt“, wohingegen der Verlauf und die Ausprägung der klinischen Symptomatik durch andere Faktoren beeinflusst wird.

Um die Bedeutung von *DGKH* und seiner Risikovarianten für die bipolar-affektive Erkrankung zu verstehen, ist es wahrscheinlich notwendig, die der Wirkung zu Grunde liegenden pathophysiologischen Mechanismen noch weiter zu entschlüsseln. Hierfür könnte die Definition und Anwendung von passenden Endophänotypen hilfreich sein. Diese sollten sich idealerweise näher an der genetischen Basis befinden als die von uns verwendeten psychiatrischen Symptomkomplexe und exakter zu erfassen sein. Einige Untersuchungen weisen darauf hin, dass hierfür bildgebende und psychophysiologische Verfahren besonders vielversprechend sind.

7 Literaturverzeichnis

- Abrial, E., Lucas, G., Scarna, H., Haddjeri, N., & Lambas-Senas, L. (2011). A role for the PKC signaling system in the pathophysiology and treatment of mood disorders: involvement of a functional imbalance? *Mol Neurobiol*, *44*(3), 407-419. doi:10.1007/s12035-011-8210-4
- Ahearn, E. P., Speer, M. C., Chen, Y. T., Steffens, D. C., Cassidy, F., Van Meter, S., . . . Krishnan, K. R. (2002). Investigation of Notch3 as a candidate gene for bipolar disorder using brain hyperintensities as an endophenotype. *Am J Med Genet*, *114*(6), 652-658. doi:10.1002/ajmg.10512
- Akiskal, H. S., & Pinto, O. (1999). The evolving bipolar spectrum. Prototypes I, II, III, and IV. *Psychiatr Clin North Am*, *22*(3), 517-534, vii.
- Akiskal, H. S., Bourgeois, M. L., Angst, J., Post, R., Moller, H., & Hirschfeld, R. (2000). Re-evaluating the prevalence of and diagnostic composition within the broad clinical spectrum of bipolar disorders. *J Affect Disord*, *59 Suppl 1*, S5-S30.
- Allardyce, J., McCreadie, R. G., Morrison, G., & van Os, J. (2007). Do symptom dimensions or categorical diagnoses best discriminate between known risk factors for psychosis? *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, *42*(6), 429-437. doi: 10.1007/s00127-007-0179-y
- Alloy, L. B., Abramson, L. Y., Urosevic, S., Walshaw, P. D., Nusslock, R., & Neeren, A. M. (2005). The psychosocial context of bipolar disorder: environmental, cognitive, and developmental risk factors. *Clin Psychol Rev*, *25*(8), 1043-1075. doi: 10.1016/j.cpr.2005.06.006
- Altshuler, L. L., Ventura, J., van Gorp, W. G., Green, M. F., Theberge, D. C., & Mintz, J. (2004). Neurocognitive function in clinically stable men with bipolar I disorder or schizophrenia and normal control subjects. *Biol Psychiatry*, *56*(8), 560-569. doi: 10.1016/j.biopsych.2004.08.002
- Aminoff, S. R., Hellvin, T., Lagerberg, T. V., Berg, A. O., Andreassen, O. A., & Melle, I. (2013). Neurocognitive features in subgroups of bipolar disorder. *Bipolar Disord*, *15*(3), 272-283. doi: 10.1111/bdi.12061
- Angst, J., Gamma, A., Benazzi, F., Ajdacic, V., Eich, D., & Rossler, W. (2003). Toward a re-definition of subthreshold bipolarity: epidemiology and proposed criteria for bipolar-II, minor bipolar disorders and hypomania. *J Affect Disord*, *73*(1-2), 133-146.
- Azevedo, M. H., Soares, M. J., Coelho, I., Dourado, A., Valente, J., Macedo, A., . . . Pato, C. (1999). Using consensus OPCRIT diagnoses. An efficient

procedure for best-estimate lifetime diagnoses. *Br J Psychiatry*, 175, 154-157.

- Balanza-Martinez, V., Rubio, C., Selva-Vera, G., Martinez-Aran, A., Sanchez-Moreno, J., Salazar-Fraile, J., . . . Tabares-Seisdedos, R. (2008). Neurocognitive endophenotypes (endophenocognitypes) from studies of relatives of bipolar disorder subjects: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*, 32(8), 1426-1438. doi: 10.1016/j.neubiorev.2008.05.019
- Barnett, J. H., & Smoller, J. W. (2009). The genetics of bipolar disorder. *Neuroscience*, 164(1), 331-343.
- Bauer, M. S., Altshuler, L., Evans, D. R., Beresford, T., Williford, W. O., & Hauger, R. (2005). Prevalence and distinct correlates of anxiety, substance, and combined comorbidity in a multi-site public sector sample with bipolar disorder. *J Affect Disord*, 85(3), 301-315. doi:10.1016/j.jad.2004.11.009
- Baum, A. E., Akula, N., Cabanero, M., Cardona, I., Corona, W., Klemens, B., . . . McMahon, F. J. (2008a). A genome-wide association study implicates diacylglycerol kinase eta (DGKH) and several other genes in the etiology of bipolar disorder. *Mol Psychiatry*, 13(2), 197-207. doi: 10.1038/sj.mp.4002012
- Baum, A. E., Hamshere, M., Green, E., Cichon, S., Rietschel, M., Noethen, M. M., . . . McMahon, F. J. (2008b). Meta-analysis of two genome-wide association studies of bipolar disorder reveals important points of agreement. *Mol Psychiatry*, 13(5), 466-467. doi: 10.1038/mp.2008.16
- Belmaker, R.H., Kofman, O. (1990). Lithium research: state of the art. *Biol. Psychiatry* 27, 1279–1281.
- Belmaker, R.H., Bersudsky, Y., Agam, G., Levine, J., Kofman, O. (1996). How does lithium work on manic depression? Clinical and psychological correlates of the inositol theory. *Annu.Rev.Med.*47,47–56.
- Benedetti, F., Bernasconi, A., Lorenzi, C., Pontiggia, A., Serretti, A., Colombo, C., & Smeraldi, E. (2004). A single nucleotide polymorphism in glycogen synthase kinase 3-beta promoter gene influences onset of illness in patients affected by bipolar disorder. *Neurosci Lett*, 355(1-2), 37-40.
- Berrettini, W. H. (2001). Molecular linkage studies of bipolar disorders. *Bipolar Disord*, 3(6), 276-283.
- Bizzarri, Jacopo Vittoriano, Rucci, Paola, Sbrana, Alfredo, Miniati, Mario, Raimondi, Federica, Ravani, Laura, . . . Cassano, Giovanni Battista. (2009). Substance use in severe mental illness: self-medication and vulnerability factors. *Psychiatry Research*, 165(1–2), 88-95.

- Bombin, I., Mayoral, M., Castro-Fornieles, J., Gonzalez-Pinto, A., de la Serna, E., Rapado-Castro, M., . . . Arango, C. (2013). Neuropsychological evidence for abnormal neurodevelopment associated with early-onset psychoses. *Psychol Med*, *43*(4), 757-768. doi: 10.1017/s0033291712001535
- Bora, E., Yucel, M., & Pantelis, C. (2009). Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: a meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. *J Affect Disord*, *113*(1-2), 1-20. doi: 10.1016/j.jad.2008.06.009
- Bourne, C., Aydemir, O., Balanza-Martinez, V., Bora, E., Brissos, S., Cavanagh, J. T., . . . Goodwin, G. M. (2013). Neuropsychological testing of cognitive impairment in euthymic bipolar disorder: an individual patient data meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*, *128*(3), 149-162. doi: 10.1111/acps.12133
- Brezo, J., Paris, J., & Turecki, G. (2006). Personality traits as correlates of suicidal ideation, suicide attempts, and suicide completions: a systematic review. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *113*(3), 180-206. doi: DOI 10.1111/j.1600-0447.2005.00702.x
- Brieger P, Marneros A. Epidemiologie und soziodemographischer Hintergrund. In: Marneros A (Hrsg.). *Das Neue Handbuch der Bipolaren und Depressiven Erkrankungen* Stuttgart, New York: Thieme; 2004: 487– 498
- Brieger, P., Bloink, R., Rottig, S., & Marneros, A. (2004). [Disability payments due to unipolar depressive and bipolar affective disorders]. *Psychiatr Prax*, *31*(4), 203-206. doi: 10.1055/s-2003-814806
- Brieger, P. (2007). [Bipolar affective disorders. Part I: diagnosis, epidemiology and course]. *Fortschr Neurol Psychiatr*, *75*(11), 673-682; quiz 683-674. doi: 10.1055/s-2007-980114
- Brittain, P. J., Stahl, D., Rucker, J., Kawadler, J., & Schumann, G. (2013). A review of the reliability and validity of OPCRIT in relation to its use for the routine clinical assessment of mental health patients. *Int J Methods Psychiatr Res*, *22*(2), 110-137. doi: 10.1002/mpr.1382
- Buckner, R. L., Andrews-Hanna, J. R., & Schacter, D. L. (2008). The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Ann N Y Acad Sci*, *1124*, 1-38. doi:10.1196/annals.1440.011
- Buhle, J. T., Silvers, J. A., Wager, T. D., Lopez, R., Onyemekwu, C., Kober, H., . . . Ochsner, K. N. (2014). Cognitive reappraisal of emotion: a meta-analysis of human neuroimaging studies. *Cereb Cortex*, *24*(11), 2981-2990. doi:10.1093/cercor/bht154
- Calhoun, V. D., Maciejewski, P. K., Pearlson, G. D., & Kiehl, K. A. (2008). Temporal lobe and "default" hemodynamic brain modes discriminate between schizophrenia and bipolar disorder. *Hum Brain Mapp*, *29*(11), 1265-1275. doi:10.1002/hbm.20463

- Cannon, T. D., & Keller, M. C. (2006). Endophenotypes in the genetic analyses of mental disorders. *Annu Rev Clin Psychol*, 2, 267-290. doi:10.1146/annurev.clinpsy.2.022305.095232
- Cassidy, F., Ahearn, E. P., & Carroll, B. J. (2001). Substance abuse in bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 3(4), 181-188.
- Castle, D., Wessely, S., Der, G., & Murray, R. M. (1991). The incidence of operationally defined schizophrenia in Camberwell, 1965-84. *Br J Psychiatry*, 159, 790-794.
- Catapano, L. A., & Manji, H. K. (2008). Kinases as drug targets in the treatment of bipolar disorder. *Drug Discov Today*, 13(7-8), 295-302. doi:10.1016/j.drudis.2008.02.007
- Cerullo, M. A., & Strakowski, S. M. (2007). The prevalence and significance of substance use disorders in bipolar type I and II disorder. *Subst Abuse Treat Prev Policy*, 2, 29. doi:10.1186/1747-597x-2-29
- Chengappa, K. N., Levine, J., Gershon, S., & Kupfer, D. J. (2000). Lifetime prevalence of substance or alcohol abuse and dependence among subjects with bipolar I and II disorders in a voluntary registry. *Bipolar Disord*, 2(3 Pt 1), 191-195.
- Comuzzie, A. G., Hixson, J. E., Almasy, L., Mitchell, B. D., Mahaney, M. C., Dyer, T. D., . . . Blangero, J. (1997). A major quantitative trait locus determining serum leptin levels and fat mass is located on human chromosome 2. *Nat Genet*, 15(3), 273-276. doi:10.1038/ng0397-273
- Costafreda, S. G., Fu, C. H., Picchioni, M., Toulopoulou, T., McDonald, C., Kravariti, E., . . . McGuire, P. K. (2011). Pattern of neural responses to verbal fluency shows diagnostic specificity for schizophrenia and bipolar disorder. *BMC Psychiatry*, 11, 18. doi:10.1186/1471-244x-11-18
- Craddock, M., Asherson, P., Owen, M. J., Williams, J., McGuffin, P., & Farmer, A. E. (1996). Concurrent validity of the OPCRIT diagnostic system. Comparison of OPCRIT diagnoses with consensus best-estimate lifetime diagnoses. *Br J Psychiatry*, 169(1), 58-63.
- Craddock, N., & Forty, L. (2006). Genetics of affective (mood) disorders. *Eur J Hum Genet*, 14(6), 660-668.
- Dalton, E. J., Cate-Carter, T. D., Mundo, E., Parikh, S. V., & Kennedy, J. L. (2003). Suicide risk in bipolar patients: the role of co-morbid substance use disorders. *Bipolar Disord*, 5(1), 58-61.
- Dilling H, Mombour W, Schmidt MH (2004): Internationale Klassifikation psychischer Störungen, Klinisch-diagnostische Leitlinien, 4 ed. Bern: Huber

- Domschke, K. & Reif, A. (2012). "Behavioral genetics of affective and anxiety disorders." *Curr Top Behav Neurosci* **12**: 463-502.
- Dunner, D. L., Hensel, B. M., & Fieve, R. R. (1979). Bipolar illness: factors in drinking behavior. *Am J Psychiatry*, *136*(4b), 583-585.
- Erfurth, A., & Arolt, V. (2003). [The spectrum of bipolar disorders]. *Nervenarzt*, *74*(1), 55-70; quiz 70-51. doi: 10.1007/s00115-003-1473-x
- Farmer, A. E., Wessely, S., Castle, D., & McGuffin, P. (1992). Methodological Issues in Using a Polydiagnostic Approach to Define Psychotic Illness. *British Journal of Psychiatry*, *161*, 824-830. doi: DOI 10.1192/bjp.161.6.824
- Feinman, J. A., & Dunner, D. L. (1996). The effect of alcohol and substance abuse on the course of bipolar affective disorder. *J Affect Disord*, *37*(1), 43-49.
- Ferreira, M. A., O'Donovan, M. C., Meng, Y. A., Jones, I. R., Ruderfer, D. M., Jones, L., . . . Craddock, N. (2008). Collaborative genome-wide association analysis supports a role for ANK3 and CACNA1C in bipolar disorder. *Nat Genet*, *40*(9), 1056-1058. doi: 10.1038/ng.209
- Flint, J., & Munafò, M. R. (2007). The endophenotype concept in psychiatric genetics. *Psychol Med*, *37*(2), 163-180. doi: 10.1017/s0033291706008750
- Foland, L. C., Altshuler, L. L., Sugar, C. A., Lee, A. D., Leow, A. D., Townsend, J., . . . Thompson, P. M. (2008). Increased volume of the amygdala and hippocampus in bipolar patients treated with lithium. *Neuroreport*, *19*(2), 221-224. doi:10.1097/WNR.0b013e3282f48108
- Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. (2007). *Nature*, *447*(7145), 661-678. doi: 10.1038/nature05911
- Ghaemi, S. N., Sachs, G. S., Chiou, A. M., Pandurangi, A. K., & Goodwin, K. (1999). Is bipolar disorder still underdiagnosed? Are antidepressants overutilized? *J Affect Disord*, *52*(1-3), 135-144.
- Glahn, D. C., Almasy, L., Barguil, M., Hare, E., Peralta, J. M., Kent, J. W., Jr., . . . Escamilla, M. A. (2010a). Neurocognitive endophenotypes for bipolar disorder identified in multiplex multigenerational families. *Arch Gen Psychiatry*, *67*(2), 168-177. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2009.184
- Glahn, D. C., Winkler, A. M., Kochunov, P., Almasy, L., Duggirala, R., Carless, M. A., . . . Blangero, J. (2010b). Genetic control over the resting brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *107*(3), 1223-1228. doi:10.1073/pnas.0909969107

- Glahn, D. C., Knowles, E. E., McKay, D. R., Sprooten, E., Raventos, H., Blangero, J., . . . Almasy, L. (2014b). Arguments for the sake of endophenotypes: examining common misconceptions about the use of endophenotypes in psychiatric genetics. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, *165b*(2), 122-130. doi:10.1002/ajmg.b.32221
- Goldberg, J. F., Garno, J. L., Leon, A. C., Kocsis, J. H., & Portera, L. (1999). A history of substance abuse complicates remission from acute mania in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*, *60*(11), 733-740.
- Gonzalez-Pinto, A., Alberich, S., Barbeito, S., Alonso, M., Vieta, E., Martinez-Aran, A., . . . Lopez, P. (2010). Different profile of substance abuse in relation to predominant polarity in bipolar disorder: The Vitoria long-term follow-up study. *J Affect Disord*, *124*(3), 250-255. doi:10.1016/j.jad.2009.11.005
- Goodwin FK, Jamison KR. Manic-depressive illness. Bipolar Disorders and Recurrent Depression. 2nd ed. Oxford, New York: Oxford University Press; 2007
- Gottesman, II, & Gould, T. D. (2003). The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry*, *160*(4), 636-645. doi: 10.1176/appi.ajp.160.4.636
- Gottesmann, II, & Shields, J.(1972): Schizophrenia and Genetics: A Twin Study Vantage Point. Academic Press, New York.
- Gottesman, II, & Shields, J. (1973). Genetic theorizing and schizophrenia. *Br J Psychiatry*, *122*(566), 15-30.
- Grant, B. F., Dawson, D. A., Stinson, F. S., Chou, S. P., Dufour, M. C., & Pickering, R. P. (2004). The 12-month prevalence and trends in DSM-IV alcohol abuse and dependence: United States, 1991-1992 and 2001-2002. *Drug Alcohol Depend*, *74*(3), 223-234. doi:10.1016/j.drugalcdep.2004.02.004
- Grant, B. F., Stinson, F. S., Hasin, D. S., Dawson, D. A., Chou, S. P., Ruan, W. J., & Huang, B. (2005). Prevalence, correlates, and comorbidity of bipolar I disorder and axis I and II disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin Psychiatry*, *66*(10), 1205-1215.
- Green, E. K., Grozeva, D., Jones, I., Jones, L., Kirov, G., Caesar, S., . . . Craddock, N. (2010). The bipolar disorder risk allele at CACNA1C also confers risk of recurrent major depression and of schizophrenia. *Mol Psychiatry*, *15*(10), 1016-1022. doi: 10.1038/mp.2009.49
- Greicius, M. D., Krasnow, B., Reiss, A. L., & Menon, V. (2003). Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode

hypothesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100(1), 253-258.
doi:10.1073/pnas.0135058100

Hahn, C. G., & Friedman, E. (1999). Abnormalities in protein kinase C signaling and the pathophysiology of bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 1(2), 81-86.

Hains, A. B., & Arnsten, A. F. (2008). Molecular mechanisms of stress-induced prefrontal cortical impairment: implications for mental illness. *Learn Mem*, 15(8), 551-564. doi:10.1101/lm.921708

Hajek, T., Kopecek, M., Hoschl, C., & Alda, M. (2012). Smaller hippocampal volumes in patients with bipolar disorder are masked by exposure to lithium: a meta-analysis. *J Psychiatry Neurosci*, 37(5), 333-343.
doi:10.1503/jpn.110143

Hall, W. (2006). The mental health risks of adolescent cannabis use. *Plos Medicine*, 3(2), 159-162.

Haro, J. M., van Os, J., Vieta, E., Reed, C., Lorenzo, M., & Goetz, I. (2006). Evidence for three distinct classes of 'typical', 'psychotic' and 'dual' mania: results from the EMBLEM study. *Acta Psychiatr Scand*, 113(2), 112-120. doi:10.1111/j.1600-0447.2005.00692.x

Hellvin, T., Sundet, K., Simonsen, C., Aminoff, S. R., Lagerberg, T. V., Andreassen, O. A., & Melle, I. (2012). Neurocognitive functioning in patients recently diagnosed with bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 14(3), 227-238. doi:10.1111/j.1399-5618.2012.01004.x

Hill, S. K., et al. (2013). Neuropsychological impairments in schizophrenia and psychotic bipolar disorder: findings from the Bipolar-Schizophrenia Network on Intermediate Phenotypes (B-SNIP) study. *Am J Psychiatry* 170(11): 1275-1284.

Himmelhoch, J. M., Mulla, D., Neil, J. F., Detre, T. P., & Kupfer, D. J. (1976). Incidence and significance of mixed affective states in a bipolar population. *Arch Gen Psychiatry*, 33(9), 1062-1066.

Himmelhoch J. M. Mixed states, manic-depressive illness, and the nature of mood. *Psychiatric Clin North Am* 1979; 2: 449-459.

Huang, K. P. (1989). The mechanism of protein kinase C activation. *Trends Neurosci*, 12(11), 425-432.

Insel, T., Cuthbert, B.: Endophenotypes: bridging genomic complexity and disorder heterogeneity. *Biol Psychiatry* 66, 988-989 (2009)

Iverson, G. L., Brooks, B. L., Langenecker, S. A., & Young, A. H. (2011). Identifying a cognitive impairment subgroup in adults with mood disorders. *J Affect Disord*, 132(3), 360-367. doi: 10.1016/j.jad.2011.03.001

- Johannssen. K.A. (2010): Feinkartierung eines Schizophrenielocus auf Chromosom 15q und Assoziationsstudien seltener Mutationen des Kandidatengens *SLC12A6* mit psychiatrischen Erkrankungen
- Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ et al. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59: 530– 537
- Kammerer, C. M., Schneider, J. L., Cole, S. A., Hixson, J. E., Samollow, P. B., O'Connell, J. R., . . . Mitchell, B. D. (2003). Quantitative trait loci on chromosomes 2p, 4p, and 13q influence bone mineral density of the forearm and hip in Mexican Americans. *J Bone Miner Res*, 18(12), 2245-2252. doi:10.1359/jbmr.2003.18.12.2245
- Katz, G., Durst, R., Shufman, E., Bar-Hamburger, R., & Grunhaus, L. (2008). Substance abuse in hospitalized psychiatric patients. *Isr Med Assoc J*, 10(10), 672-675.
- Kawa, I., Carter, J. D., Joyce, P. R., Doughty, C. J., Frampton, C. M., Wells, J. E., . . . Olds, R. J. (2005). Gender differences in bipolar disorder: age of onset, course, comorbidity, and symptom presentation. *Bipolar Disord*, 7(2), 119-125. doi:10.1111/j.1399-5618.2004.00180.x
- Keating, M., Atkinson, D., Dunn, C., Timothy, K., Vincent, G. M., & Leppert, M. (1991). Linkage of a cardiac arrhythmia, the long QT syndrome, and the Harvey ras-1 gene. *Science*, 252(5006), 704-706.
- Keating, M. T., & Sanguinetti, M. C. (2001). Molecular and cellular mechanisms of cardiac arrhythmias. *Cell*, 104(4), 569-580.
- Keck, P. E., Jr., McElroy, S. L., Strakowski, S. M., West, S. A., Sax, K. W., Hawkins, J. M., . . . Haggard, P. (1998). 12-month outcome of patients with bipolar disorder following hospitalization for a manic or mixed episode. *Am J Psychiatry*, 155(5), 646-652.
- Kendler, K. S., & Neale, M. C. (2010). Endophenotype: a conceptual analysis. *Mol Psychiatry*, 15(8), 789-797. doi: 10.1038/mp.2010.8
- Kessler, R. C., Nelson, C. B., McGonagle, K. A., Edlund, M. J., Frank, R. G., & Leaf, P. J. (1996). The epidemiology of co-occurring addictive and mental disorders: implications for prevention and service utilization. *Am J Orthopsychiatry*, 66(1), 17-31.
- Kessler, R. C., Crum, R. M., Warner, L. A., Nelson, C. B., Schulenberg, J., & Anthony, J. C. (1997). Lifetime co-occurrence of DSM-III-R alcohol abuse and dependence with other psychiatric disorders in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*, 54(4), 313-321.

- Khantzian, E. J. (1985). The self-medication hypothesis of addictive disorders: focus on heroin and cocaine dependence. *Am J Psychiatry*, 142(11), 1259-1264.
- Khantzian, E. J. (1997). The self-medication hypothesis of substance use disorders: a reconsideration and recent applications. *Harv Rev Psychiatry*, 4(5), 231-244. doi:10.3109/10673229709030550
- Kiel, D. P., Demissie, S., Dupuis, J., Lunetta, K. L., Murabito, J. M., & Karasik, D. (2007). Genome-wide association with bone mass and geometry in the Framingham Heart Study. *BMC Med Genet*, 8 Suppl 1, S14. doi:10.1186/1471-2350-8-s1-s14
- Kittel-Schneider, S., Wobrock, T., Scherk, H., Schneider-Axmann, T., Trost, S., Zilles, D., . . . Reif, A. (2015). Influence of DGKH variants on amygdala volume in patients with bipolar affective disorder and schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 265(2), 127-136. doi:10.1007/s00406-014-0513-9
- Kubacki, A. (1986). Male and female mania. *Can J Psychiatry*, 31(1), 70-72.
- Lee, M. T., Chen, C. H., Lee, C. S., Chen, C. C., Chong, M. Y., Ouyang, W. C., . . . Cheng, A. T. (2011). Genome-wide association study of bipolar I disorder in the Han Chinese population. *Mol Psychiatry*, 16(5), 548-556. doi: 10.1038/mp.2010.43
- Lenox, R. H., Gould, T. D., & Manji, H. K. (2002). Endophenotypes in bipolar disorder. *Am J Med Genet*, 114(4), 391-406. doi: 10.1002/ajmg.10360
- Lewis, G., & Sloggett, A. (1998). Suicide, deprivation, and unemployment: record linkage study. *BMJ*, 317(7168), 1283-1286.
- Lin, C. C., Bai, Y. M., Hu, P. G., & Yeh, H. S. (1998). Substance use disorders among inpatients with bipolar disorder and major depressive disorder in a general hospital. *Gen Hosp Psychiatry*, 20(2), 98-101.
- Lopez-Jaramillo, C., Lopera-Vasquez, J., Gallo, A., Ospina-Duque, J., Bell, V., Torrent, C., . . . Vieta, E. (2010). Effects of recurrence on the cognitive performance of patients with bipolar I disorder: implications for relapse prevention and treatment adherence. *Bipolar Disord*, 12(5), 557-567. doi: 10.1111/j.1399-5618.2010.00835.x
- Maciukiewicz, M., Czerski, P. M., Leszczynska-Rodziewicz, A., Kapelski, P., Szczepankiewicz, A., Dmitrzak-Weglarz, M., . . . Karłowski, W. M. (2012, Jul). Analysis of OPCRIT results indicate the presence of a novel 'social functioning' domain and complex structure of other dimensions in the Wielkopolska (Poland) population. *Schizophr Res*. Retrieved 2-3, 138
- Mahon, K., Perez-Rodriguez, M. M., Gunawardane, N., & Burdick, K. E. (2013). Dimensional endophenotypes in bipolar disorder: affective dysregulation

and psychosis proneness. *J Affect Disord*, 151(2), 695-701.
doi:10.1016/j.jad.2013.08.003

- Maier, W., & Merikangas, K. (1996). Co-occurrence and contranmission of affective disorders and alcoholism in families. *Br J Psychiatry Suppl*(30), 93-100.
- Maldonado, J. R. (2010). An approach to the patient with substance use and abuse. *Med Clin North Am*, 94(6), 1169-1205, x-i. doi: 10.1016/j.mcna.2010.08.010
- Manchia, M., Squassina, A., Congiu, D., Chillotti, C., Ardaù, R., Severino, G., & Del Zompo, M. (2009). Interacting genes in lithium prophylaxis: preliminary results of an exploratory analysis on the role of DGKH and NR1D1 gene polymorphisms in 199 Sardinian bipolar patients. *Neurosci Lett*, 467(2), 67-71. doi: 10.1016/j.neulet.2009.10.003
- Manji, H. K. and R. H. Lenox (1999). "Ziskind-Somerfeld Research Award. Protein kinase C signaling in the brain: molecular transduction of mood stabilization in the treatment of manic-depressive illness." *Biol Psychiatry* 46(10): 1328-1351.
- Martinez-Aran, A., Vieta, E., Colom, F., Reinares, M., Benabarre, A., Gasto, C., & Salamero, M. (2000). Cognitive dysfunctions in bipolar disorder: evidence of neuropsychological disturbances. *Psychother Psychosom*, 69(1), 2-18. doi:12361
- Martinez-Aran, A., Vieta, E., Torrent, C., Sanchez-Moreno, J., Goikolea, J. M., Salamero, M., . . . Ayuso-Mateos, J. L. (2007). Functional outcome in bipolar disorder: the role of clinical and cognitive factors. *Bipolar Disord*, 9(1-2), 103-113. doi: 10.1111/j.1399-5618.2007.00327.x
- Martino, D. J., Strejilevich, S. A., Scapola, M., Igoa, A., Marengo, E., Ais, E. D., & Perinot, L. (2008). Heterogeneity in cognitive functioning among patients with bipolar disorder. *J Affect Disord*, 109(1-2), 149-156. doi: 10.1016/j.jad.2007.12.232
- Matsuura, M., Adachi, N., Oana, Y., Okubo, Y., Kato, M., Nakano, T., & Takei, N. (2004). A polydiagnostic and dimensional comparison of epileptic psychoses and schizophrenia spectrum disorders. *Schizophr Res*, 69(2-3), 189-201.
- McGuffin, P., Farmer, A., & Harvey, I. (1991). A polydiagnostic application of operational criteria in studies of psychotic illness. Development and reliability of the OPCRIT system. *Arch Gen Psychiatry*, 48(8), 764-770.
- McGuffin, P., Rijdsdijk, F., Andrew, M., Sham, P., Katz, R., & Cardno, A. (2003). The heritability of bipolar affective disorder and the genetic relationship to unipolar depression. *Arch Gen Psychiatry*, 60(5), 497-502. doi: 10.1001/archpsyc.60.5.497

- McQueen, Matthew B., Devlin, B., Faraone, Stephen V., Nimgaonkar, Vishwajit L., Sklar, Pamela, Smoller, Jordan W., . . . Laird, Nan M. (2005). Combined Analysis from Eleven Linkage Studies of Bipolar Disorder Provides Strong Evidence of Susceptibility Loci on Chromosomes 6q and 8q. *The American Journal of Human Genetics*, 77(4), 582-595.
- Merikangas, K. R., & Lamers, F. (2012). The 'true' prevalence of bipolar II disorder. *Curr Opin Psychiatry*, 25(1), 19-23. doi:10.1097/YCO.0b013e32834de3de
- Mitchell, B. D., Cole, S. A., Bauer, R. L., Iturria, S. J., Rodriguez, E. A., Blangero, J., . . . Hixson, J. E. (2000). Genes influencing variation in serum osteocalcin concentrations are linked to markers on chromosomes 16q and 20q. *J Clin Endocrinol Metab*, 85(4), 1362-1366. doi:10.1210/jcem.85.4.6571
- Moya, P. R., Murphy, D. L., McMahon, F. J., & Wendland, J. R. (2010). Increased gene expression of diacylglycerol kinase eta in bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*, 13(8), 1127-1128.
- Mueser KT, Noordsy DL, Drake RE, et al. Integrated Treatment for Dual Disorders: A Guide of Effective Practice. New York: Guilford, 2003.
- Nishizuka, Y. (1992). Intracellular signaling by hydrolysis of phospholipids and activation of protein kinase C. *Science*, 258(5082), 607-614.
- Ollila, H. M., Soronen, P., Silander, K., Palo, O. M., Kieseppa, T., Kaunisto, M. A., . . . Paunio, T. (2009). Findings from bipolar disorder genome-wide association studies replicate in a Finnish bipolar family-cohort. *Mol Psychiatry*, 14(4), 351-353. doi: 10.1038/mp.2008.122
- Ongur, D., Lundy, M., Greenhouse, I., Shinn, A. K., Menon, V., Cohen, B. M., & Renshaw, P. F. (2010). Default mode network abnormalities in bipolar disorder and schizophrenia. *Psychiatry Res*, 183(1), 59-68. doi:10.1016/j.psychresns.2010.04.008
- Oruch, R., Elderbi, M. A., Khattab, H. A., Pryme, I. F., & Lund, A. (2014). Lithium: a review of pharmacology, clinical uses, and toxicity. *Eur J Pharmacol*, 740, 464-473. doi:10.1016/j.ejphar.2014.06.042
- Osier, M. V., Pakstis, A. J., Soodyall, H., Comas, D., Goldman, D., Odunsi, A., . . . Kidd, K. K. (2002). A global perspective on genetic variation at the ADH genes reveals unusual patterns of linkage disequilibrium and diversity. *Am J Hum Genet*, 71(1), 84-99. doi:10.1086/341290
- Ostacher, M. J., Perlis, R. H., Nierenberg, A. A., Calabrese, J., Stange, J. P., Salloum, I., . . . Investigators, STEP-BD. (2010). Impact of Substance Use Disorders on Recovery From Episodes of Depression in Bipolar Disorder Patients: Prospective Data From the Systematic Treatment Enhancement

- Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *American Journal of Psychiatry*, 167(3), 289-297. doi: DOI 10.1176/appi.ajp.2009.09020299
- Oulis, P., Gournellis, R., Konstantakopoulos, G., Matsoukas, T., Michalopoulou, P. G., Soldatos, C., & Lykouras, L. (2007). Clinical dimensions of auditory hallucinations in schizophrenic disorders. *Compr Psychiatry*, 48(4), 337-342. doi: 10.1016/j.comppsy.2007.03.006
- Pacchiarotti, I., Di Marzo, S., Colom, F., Sanchez-Moreno, J., & Vieta, E. (2009). Bipolar disorder preceded by substance abuse: a different phenotype with not so poor outcome? *World J Biol Psychiatry*, 10(3), 209-216. doi:10.1080/15622970701558488
- Pawsey, B., & Castle, D. (2006). Substance use and psychosis. *Aust Fam Physician*, 35(3), 110-112.
- Perugi, G., & Akiskal, H. S. (2002). The soft bipolar spectrum redefined: focus on the cyclothymic, anxious-sensitive, impulse-dyscontrol, and binge-eating connection in bipolar II and related conditions. *Psychiatr Clin North Am*, 25(4), 713-737.
- Pessoa, L., & Adolphs, R. (2010). Emotion processing and the amygdala: from a 'low road' to 'many roads' of evaluating biological significance. *Nat Rev Neurosci*, 11(11), 773-783. doi:10.1038/nrn2920
- Pfennig, A., Bschor, T., Falkai, P., & Bauer, M. (2013). The diagnosis and treatment of bipolar disorder: recommendations from the current s3 guideline. *Dtsch Arztebl Int*, 110(6), 92-100. doi:10.3238/arztebl.2013.0092
- Post, R. M., Altshuler, L., Kupka, R., McElroy, S., Frye, M. A., Rowe, M., . . . Nolen, W. A. (2014). More pernicious course of bipolar disorder in the United States than in many European countries: implications for policy and treatment. *J Affect Disord*, 160, 27-33. doi:10.1016/j.jad.2014.02.006
- Psychiatric GWAS Consortium Coordinating Committee, Cichon, S., Craddock, N., Daly, M., Faraone, S. V., Gejman, P. V., . . . Sullivan, P. F. (2009). Genomewide association studies: history, rationale, and prospects for psychiatric disorders. *The American journal of psychiatry*, 166(5), 540-556
- Quednow, B. B. & Pintsov, O. (2012). Endophänotypen in der psychiatrischen Forschung - Brückenschlag zwischen Genetik und Psychopathologie? In H. Böker & E. Seifritz (Hrsg.), *Psychotherapie und Neurowissenschaften. Integration, Kritik, Zukunftsaussichten* (S. 216-233). Bern: Huber.
- Raichle, M. E., MacLeod, A. M., Snyder, A. Z., Powers, W. J., Gusnard, D. A., & Shulman, G. L. (2001). A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 98(2), 676-682. doi:10.1073/pnas.98.2.676

- Raichle, M. E., & Snyder, A. Z. (2007). A default mode of brain function: a brief history of an evolving idea. *Neuroimage*, 37(4), 1083-1090; discussion 1097-1089. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.02.041
- Regier, D. A., Farmer, M. E., Rae, D. S., Locke, B. Z., Keith, S. J., Judd, L. L., & Goodwin, F. K. (1990). Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA*, 264(19), 2511-2518.
- Rosenman, S., Korten, A., Medway, J., & Evans, M. (2003). Dimensional vs. categorical diagnosis in psychosis. *Acta Psychiatr Scand*, 107(5), 378-384.
- Rottig, D., Rottig, S., Brieger, P., & Marneros, A. (2007). Temperament and personality in bipolar I patients with and without mixed episodes. *J Affect Disord*, 104(1-3), 97-102. doi: 10.1016/j.jad.2007.02.019
- Runge, C., & Grunze, H. (2004). [Annual costs of bipolar disorders in Germany]. *Nervenarzt*, 75(9), 896-903. doi: 10.1007/s00115-004-1691-x
- Salloum, I. M., & Thase, M. E. (2000). Impact of substance abuse on the course and treatment of bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 2(3 Pt 2), 269-280.
- Sandbrink, R., Hartmann, T., Masters, C. L., & Beyreuther, K. (1996). Genes contributing to Alzheimer's disease. *Mol Psychiatry*, 1(1), 27-40.
- Scholz, C. J., Jacob, C. P., Buttenschon, H. N., Kittel-Schneider, S., Boreatti-Hummer, A., Zimmer, M., . . . Reif, A. (2010). Functional variants of TSPAN8 are associated with bipolar disorder and schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 153B(4), 967-972. doi: 10.1002/ajmg.b.31057
- Schulze, T. G., Detera-Wadleigh, S. D., Akula, N., Gupta, A., Kassem, L., Steele, J., . . . McMahon, F. J. (2009). Two variants in Ankyrin 3 (ANK3) are independent genetic risk factors for bipolar disorder. *Mol Psychiatry*, 14(5), 487-491. doi: 10.1038/mp.2008.134
- Scott, L. J., Muglia, P., Kong, X. Q., Guan, W., Flickinger, M., Upmanyu, R., . . . Boehnke, M. (2009). Genome-wide association and meta-analysis of bipolar disorder in individuals of European ancestry. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 106(18), 7501-7506. doi: 10.1073/pnas.0813386106
- Segurado, Ricardo, Detera-Wadleigh, Sevilla D., Levinson, Douglas F., Lewis, Cathryn M., Gill, Michael, Nurnberger Jr, John I., . . . Akarsu, Nurten. (2003). Genome Scan Meta-Analysis of Schizophrenia and Bipolar Disorder, Part III: Bipolar Disorder. *The American Journal of Human Genetics*, 73(1), 49-62.

- Serretti, A., Lattuada, E., Cusin, C., Macciardi, F., & Smeraldi, E. (1998). Analysis of depressive symptomatology in mood disorders. *Depress Anxiety*, 8(2), 80-85.
- Serretti, A., & Olgiati, P. (2004). Dimensions of major psychoses: a confirmatory factor analysis of six competing models. *Psychiatry Res*, 127(1-2), 101-109. doi: 10.1016/j.psychres.2003.07.005
- Severus, W. E., Watzke, S., & Brieger, P. (2008). Bipolare affektive Störungen Teil II: Genetik, Kognition und Therapie. [Bipolar Affective Disorders Part II: Genetics, Cognition and Therapy]. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 76(05), 294-308. doi: 10.1055/s-2008-1038151
- Shean, G. D. (2003). Shifts in diagnostic frequencies during the years 1975-1999. *J Nerv Ment Dis*, 191(11), 751-755. doi: 10.1097/01.nmd.0000095128.19806.4f
- Shields, J., & Gottesman, I. I. (1973). Genetic studies of schizophrenia as signposts to biochemistry. In L. L. Iversen & S. Rose (Eds.), *Biochemistry and mental illness (Biochemistry Society Special Publication, Vol. 1)*, pp.165–174). London: Biochemical Society.
- Singh, J., Mattoo, S. K., Sharan, P., & Basu, D. (2005). Quality of life and its correlates in patients with dual diagnosis of bipolar affective disorder and substance dependence. *Bipolar Disord*, 7(2), 187-191. doi:10.1111/j.1399-5618.2004.00173.x
- Sklar, P., Smoller, J. W., Fan, J., Ferreira, M. A., Perlis, R. H., Chambert, K., . . . Purcell, S. M. (2008). Whole-genome association study of bipolar disorder. *Mol Psychiatry*, 13(6), 558-569. doi: 10.1038/sj.mp.4002151
- Smith, E. N., Bloss, C. S., Badner, J. A., Barrett, T., Belmonte, P. L., Berrettini, W., . . . Kelsoe, J. R. (2009). Genome-wide association study of bipolar disorder in European American and African American individuals. *Mol Psychiatry*, 14(8), 755-763. doi: 10.1038/mp.2009.43
- Sonne SC, Brady KT, Morton WA. Substance abuse and bipolar affective disorder. *J Nerv Ment Dis* 1994 Jun; 182 (6): 349–352.
- Squassina, A., Manchia, M., Congiu, D., Severino, G., Chillotti, C., Ardu, R., . . . Zompo, M. D. (2009). The diacylglycerol kinase eta gene and bipolar disorder: a replication study in a Sardinian sample. *Mol Psychiatry*, 14(4), 350-351. doi: 10.1038/mp.2008.93
- Stabel, S., & Parker, P. J. (1991). Protein kinase C. *Pharmacol Ther*, 51(1), 71-95.
- Strakowski, S. M., Keck, P. E., Jr., McElroy, S. L., West, S. A., Sax, K. W., Hawkins, J. M., . . . Bourne, M. L. (1998a). Twelve-month outcome after

a first hospitalization for affective psychosis. *Arch Gen Psychiatry*, 55(1), 49-55.

- Strakowski SM, Sax KV, McElroy SL, Keck PE Jr, Hawkins JM, West SA. (1998b). Psychiatric and substance abuse syndrome co-occurrence in bipolar disorder following a first psychiatric hospitalization. *J Clin psychiatry* 59:465_471.
- Strakowski, S. M., & DelBello, M. P. (2000). The co-occurrence of bipolar and substance use disorders. *Clin Psychol Rev*, 20(2), 191-206.
- Strakowski, S. M., DelBello, M. P., Fleck, D. E., & Arndt, S. (2000). The impact of substance abuse on the course of bipolar disorder. *Biol Psychiatry*, 48(6), 477-485.
- Strakowski, S. M., DelBello, M. P., Fleck, D. E., Adler, C. M., Anthenelli, R. M., Keck, P. E., Jr., . . . Amicone, J. (2005). Effects of co-occurring alcohol abuse on the course of bipolar disorder following a first hospitalization for mania. *Arch Gen Psychiatry*, 62(8), 851-858.
doi:10.1001/archpsyc.62.8.851
- Strakowski, S. M., DelBello, M. P., Fleck, D. E., Adler, C. M., Anthenelli, R. M., Keck, P. E., Jr., . . . Amicone, J. (2007). Effects of co-occurring cannabis use disorders on the course of bipolar disorder after a first hospitalization for mania. *Arch Gen Psychiatry*, 64(1), 57-64.
doi:10.1001/archpsyc.64.1.57
- Takata, A., Kawasaki, H., Iwayama, Y., Yamada, K., Gotoh, L., Mitsuyasu, H., . . . Kanba, S. (2011). Nominal association between a polymorphism in DGKH and bipolar disorder detected in a meta-analysis of East Asian case-control samples. *Psychiatry Clin Neurosci*, 65(3), 280-285.
doi:10.1111/j.1440-1819.2011.02193.x
- Teesson, M., Hall, W., Lynskey, M., & Degenhardt, L. (2000). Alcohol- and drug-use disorders in Australia: implications of the National Survey of Mental Health and Wellbeing. *Aust N Z J Psychiatry*, 34(2), 206-213.
- Tesli, M., Kahler, A. K., Andreassen, B. K., Werge, T., Mors, O., Mellerup, E., . . . Djurovic, S. (2009). No association between DGKH and bipolar disorder in a Scandinavian case-control sample. *Psychiatr Genet*, 19(5), 269-272.
doi: 10.1097/YPG.0b013e32832d302f
- Tohen, M., Waternaux, C. M., & Tsuang, M. T. (1990). Outcome in Mania. A 4-year prospective follow-up of 75 patients utilizing survival analysis. *Arch Gen Psychiatry*, 47(12), 1106-1111.
- Toomey, R., Faraone, S. V., Simpson, J. C., & Tsuang, M. T. (1998). Negative, positive, and disorganized symptom dimensions in schizophrenia, major depression, and bipolar disorder. *J Nerv Ment Dis*, 186(8), 470-476.

- Torres, I. J., et al. (2007). "Neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: a meta-analysis." *Acta Psychiatr Scand Suppl*(434): 17-26.
- Usher, J., Menzel, P., Schneider-Axmann, T., Kemmer, C., Reith, W., Falkai, P., . . . Scherk, H. (2010). Increased right amygdala volume in lithium-treated patients with bipolar I disorder. *Acta Psychiatr Scand*, 121(2), 119-124. doi:10.1111/j.1600-0447.2009.01428.x
- van Rossum, I., Haro, J. M., Tenback, D., Boomsma, M., Goetz, I., Vieta, E., & van Os, J. (2008). Stability and treatment outcome of distinct classes of mania. *Eur Psychiatry*, 23(5), 360-367. doi:10.1016/j.eurpsy.2008.02.005
- Vieta, E., Nieto, E., Gasto, C., & Cirera, E. (1992). Serious suicide attempts in affective patients. *J Affect Disord*, 24(3), 147-152.
- Vieta, E., Benabarre, A., Colom, F., Gasto, C., Nieto, E., Otero, A., & Vallejo, J. (1997). Suicidal behavior in bipolar I and bipolar II disorder. *J Nerv Ment Dis*, 185(6), 407-409.
- Vieta, E., Colom, F., Martinez-Aran, A., Benabarre, A., Reinares, M., & Gasto, C. (2000). Bipolar II disorder and comorbidity. *Compr Psychiatry*, 41(5), 339-343.
- Vieta, E., Colom, F., Corbella, B., Martinez-Aran, A., Reinares, M., Benabarre, A., & Gasto, C. (2001). Clinical correlates of psychiatric comorbidity in bipolar I patients. *Bipolar Disord*, 3(5), 253-258.
- Volkert, J., Kopf, J., Kazmaier, J., Glaser, F., Zierhut, K. C., Schiele, M. A., . . . Reif, A. (2015). Evidence for cognitive subgroups in bipolar disorder and the influence of subclinical depression and sleep disturbances. *Eur Neuropsychopharmacol*, 25(2), 192-202. doi: 10.1016/j.euroneuro.2014.07.017
- Weber, H., Kittel-Schneider, S., Gessner, A., Domschke, K., Neuner, M., Jacob, C. P., . . . Reif, A. (2011). Cross-disorder analysis of bipolar risk genes: further evidence of DGKH as a risk gene for bipolar disorder, but also unipolar depression and adult ADHD. *Neuropsychopharmacology*, 36(10), 2076-2085. doi: 10.1038/npp.2011.98
- Weiss, R. D., Ostacher, M. J., Otto, M. W., Calabrese, J. R., Fossey, M., Wisniewski, S. R., . . . Sachs, G. S. (2005). Does recovery from substance use disorder matter in patients with bipolar disorder? *J Clin Psychiatry*, 66(6), 730-735; quiz 808-739.
- Whalley, H. C., Papmeyer, M., Romaniuk, L., Johnstone, E. C., Hall, J., Lawrie, S. M., . . . McIntosh, A. M. (2012). Effect of variation in diacylglycerol kinase eta (DGKH) gene on brain function in a cohort at familial risk of bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology*, 37(4), 919-928. doi:10.1038/npp.2011.272

- Willer, C. J., Speliotes, E. K., Loos, R. J., Li, S., Lindgren, C. M., Heid, I. M., . . . Hirschhorn, J. N. (2009). Six new loci associated with body mass index highlight a neuronal influence on body weight regulation. *Nat Genet*, *41*(1), 25-34. doi:10.1038/ng.287
- Williams, J., Farmer, A. E., Ackenheil, M., Kaufmann, C. A., & McGuffin, P. (1996). A multicentre inter-rater reliability study using the OPCRIT computerized diagnostic system. *Psychol Med*, *26*(4), 775-783.
- Winokur, G., Coryell, W., Akiskal, H. S., Maser, J. D., Keller, M. B., Endicott, J., & Mueller, T. (1995). Alcoholism in manic-depressive (bipolar) illness: familial illness, course of illness, and the primary-secondary distinction. *Am J Psychiatry*, *152*(3), 365-372.
- WTCCC (2007). Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature* **447**: 661–678.
- Yildiz, A., Guleryuz, S., Ankerst, D. P., Ongur, D., & Renshaw, P. F. (2008). Protein kinase C inhibition in the treatment of mania: a double-blind, placebo-controlled trial of tamoxifen. *Arch Gen Psychiatry*, *65*(3), 255-263. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2007.43
- Yoon, I. S., Li, P. P., Siu, K. P., Kennedy, J. L., Cooke, R. G., Parikh, S. V., & Warsh, J. J. (2001). Altered IMPA2 gene expression and calcium homeostasis in bipolar disorder. *Mol Psychiatry*, *6*(6), 678-683. doi:10.1038/sj.mp.4000901
- Yosifova, A., Mushiroda, T., Kubo, M., Takahashi, A., Kamatani, Y., Kamatani, N., . . . Nakamura, Y. (2011). Genome-wide association study on bipolar disorder in the Bulgarian population. *Genes Brain Behav*, *10*(7), 789-797. doi:10.1111/j.1601-183X.2011.00721.x
- Zeng, Z., Wang, T., Li, T., Li, Y., Chen, P., Zhao, Q., . . . Shi, Y. (2011). Common SNPs and haplotypes in DGKH are associated with bipolar disorder and schizophrenia in the Chinese Han population. *Mol Psychiatry*, *16*(5), 473-475. doi:10.1038/mp.2010.86
- Zobel, A., & Maier, W. (2004). [Endophenotype-a new concept for biological characterization of psychiatric disorders]. *Nervenarzt*, *75*(3), 205-214. doi:10.1007/s00115-003-1642-y

8 **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Entscheidungsbaum zur Skalierung der OPCRIT-Ergebnisse
nach Maciukiewicz et al., 2012 _____ 21

Abbildung 2: OPCRIT-Checkliste, © 1992, 1993, 1997, 2004 P. McGuffin,
Anne Farmer _____ 31

9 **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Symptome in depressiven Phasen nach ICD-10
(Dilling et al., 2004) _____ 4

Tabelle 2: Symptome in manischen Phasen nach ICD-10
(Dilling et al., 2004) _____ 5

Tabelle 3: Einteilung bipolar affektiver Erkrankungen nach ICD-10
(Dilling et al., 2004) _____ 6

Tabelle 4: nominal signifikante Befunde für BPD und die
entsprechenden Ergebnisse für UPD und aADHD
nach Weber et al., 2011 _____ 15

Tabelle 5: demographische und klinische Basisdaten der
eingeschlossenen Patienten _____ 24

Tabelle 6: Verteilung des Haplotypes *DGKH-GAT* in
unserer Stichprobe _____ 27

<u>Tabelle 7:</u>	Verteilung des Haplotypes <i>DGKH</i> -GAT in unserer Stichprobe: <i>DGKH</i> -GAT nicht vorhanden vs. vorhanden	27
<u>Tabelle 8:</u>	9-Faktorenmodell nach Maciukiewicz et al., 2012	32
<u>Tabelle 9:</u>	Korrelationen nach Pearson: Darstellung der Zusammenhänge zwischen dem Vorhandensein von <i>DGKH</i> -GAT und parametrischen Basisdaten der Probanden	34
<u>Tabelle 10:</u>	Korrelationen nach Spearman: Darstellung der Zusammenhänge zwischen dem Vorhandensein von <i>DGKH</i> -GAT und nichtparametrischen Basisdaten der Probanden	35
<u>Tabelle 11:</u>	Ausprägung der Basisdaten bei <i>DGKH</i> -GAT nicht vorhanden vs. vorhanden	36
<u>Tabelle 12:</u>	Test bei unabhängigen Stichproben: Einfluss von <i>DGKH</i> -GAT nicht vorhanden vs. vorhanden auf Basisdaten	37
<u>Tabelle 13:</u>	Verarbeitete Fälle für die Chi-Quadrat-Tests	38
<u>Tabelle 14:</u>	Kreuztabelle: Familienanamnese * <i>DGKH</i> -GAT nicht vorhanden vs. vorhanden	38
<u>Tabelle 15:</u>	Chi-Quadrat-Tests: Familienanamnese * <i>DGKH</i> -GAT nicht vorhanden vs. vorhanden	38
<u>Tabelle 16:</u>	Kreuztabelle: Suizide oder Suizidversuche in der Familie * <i>DGKH</i> -GAT nicht vorhanden vs. vorhanden	39

<u>Tabelle 17:</u>	Chi-Quadrat-Tests: Suizide oder Suizidversuche in der Familie * <i>DGKH</i> -GAT nicht vorhanden vs. vorhanden_____	39
<u>Tabelle 18:</u>	Kreuztabelle: frühere Suizidversuche * <i>DGKH</i> -GAT nicht vorhanden vs. vorhanden_____	39
<u>Tabelle 19:</u>	Chi-Quadrat-Tests: frühere Suizidversuche * <i>DGKH</i> -GAT nicht vorhanden vs. vorhanden_____	40
<u>Tabelle 20:</u>	Ausprägung der einzelnen Dimensionen bei <i>DGKH</i> -GAT nicht vorhanden vs. vorhanden_____	41
<u>Tabelle 21:</u>	Test bei unabhängigen Stichproben: Einfluss von <i>DGKH</i> -GAT nicht vorhanden vs. vorhanden auf die OPCRIT-Dimensionen_____	42
<u>Tabelle 22:</u>	Ausprägung der einzelnen Dimensionen bei Frauen vs. Männern_____	44
<u>Tabelle 23:</u>	Test bei unabhängigen Stichproben: Einfluss von Frauen vs. Männer auf die OPCRIT-Dimensionen_____	45
<u>Tabelle 24:</u>	Kreuztabelle: Geschlecht * <i>DGKH</i> -GAT nicht vorhanden vs. vorhanden_____	46
<u>Tabelle 25:</u>	Chi-Quadrat-Tests: Geschlecht * <i>DGKH</i> -GAT nicht vorhanden vs. vorhanden_____	46

<u>Tabelle 26:</u>	<i>Untergruppe Männer:</i> Ausprägung der einzelnen Dimensionen bei <i>DGKH-GAT</i> nicht vorhanden vs. vorhanden	48
<u>Tabelle 27:</u>	<i>Untergruppe Männer:</i> Test bei unabhängigen Stichproben: Einfluss von <i>DGKH-GAT</i> nicht vorhanden vs. vorhanden auf die OPCRIT-Dimensionen	49
<u>Tabelle 28:</u>	<i>Untergruppe Frauen:</i> Ausprägung der einzelnen Dimensionen bei <i>DGKH-GAT</i> nicht vorhanden vs. vorhanden	50
<u>Tabelle 29:</u>	<i>Untergruppe Frauen:</i> Test bei unabhängigen Stichproben: Einfluss von <i>DGKH-GAT</i> nicht vorhanden vs. vorhanden auf die OPCRIT-Dimensionen	51
<u>Tabelle 30:</u>	Übersicht über die Häufigkeiten von Substanzmissbrauch in unserer Stichprobe	52

Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei Prof. Dr. A. Reif für die Überlassung des Themas und die sehr gute und zuverlässige Betreuung der Arbeit bedanken.

Herrn Prof. Dr. J. Deckert sei für die Möglichkeit zur Promotion an der Universitätsklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie Würzburg gedankt.

Frau Dr. S. Kittel-Schneider danke ich für die wertvollen Anregungen und die Unterstützung.

Frau Dr. J. Kopf gilt mein Dank für die Beratung in statistischen Fragen und die wertvollen Anregungen.

Frau Prof. Dr. C. Sommer danke ich für die Übernahme des Koreferates

Den Probanden gilt mein Dank für die Teilnahme an den Untersuchungen.

Schließlich möchte ich mich auch bei meinem Mann, meiner Familie und meiner Schwiegerfamilie bedanken, ohne deren Unterstützung die Fertigstellung dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre.