

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der
Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. J. Deckert

**Assoziations- und Haplotypuntersuchung der Kandidatengene DAOA und FKBP5
bei Patienten mit manisch-depressiver Erkrankung, mit monopolarer Depression
oder zyklischer Psychose.**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg

vorgelegt von
Micha Gawlik
aus Rottendorf

Würzburg, März 2007

Referent: Prof. Dr. med. G. Stöber

Koreferent: Prof. Dr. med. P. Riederer

Dekan: Prof. Dr. med. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 27. 04. 2007

Der Promovend ist Arzt

Meiner Familie

1. Einleitung:

1.1 Klinische Aspekte Depressiver Erkrankungen.....	1
1.2 Epidemiologische Befunde phasischer Psychosen.....	6
1.3 Molekulargenetische Befunde bei affektiven Psychosen.....	7
1.3.1 Kopplungsstudien bei affektiven Psychosen.....	8
1.3.2 Assoziationsstudien bei affektiven Psychosen.....	10
1.4. Neurochemische Aspekte der Ätiopathogenese von Affektpsychosen.....	11
1.4.1 Neurotransmitterhypothesen.....	11
1.4.2 Kortisol-Hypothese.....	12
1.4.3 Glutamat-Hypothese.....	14
1.5. Kandidatengene:	
1.5.1 FKBP5.....	16
1.5.2 G72 DAOA/G30.....	21
2. Fragestellung.....	27
3. Material und Methoden.....	28
4. Ergebnisse	
4.1 FKBP5.....	36
4.2 G72 DAOA/G30.....	45
5. Diskussion	
5.1 Zum Genlocus FKBP5.....	58
5.2 Zum Genlocus G72 DAOA/G30.....	62
6. Zusammenfassung.....	68
8. Literaturverzeichnis.....	71
Anhang.....	85

1. Einleitung: Klinische Aspekte depressiver Erkrankungen

Gemüteskrankungen bringen seit jeher großes Leid über die Betroffenen. Der Begriff der Melancholie wurde bereits in der Antike geprägt und erstmalig im Corpus Hippocraticum aus dem 5. Jahrhundert vor Christus beschrieben. In der Psychiatrie etablierte sich im Laufe des 20. Jahrhunderts schließlich die Bezeichnung Depression von lateinisch „deprimere“ als Oberbegriff für Gemüteskrankungen, so genannten Affektpsychosen.

Depressive Störungen sind episodisch wiederkehrende oder chronische Erkrankungen. Das Risiko für das Auftreten einer Krankheitsphase wird durch belastende Lebensereignisse erhöht (Kessler 1997). Fast 2/3 der Patientinnen und Patienten mit depressiven Erkrankungen haben mehrere Erkrankungsphasen (Solomon et al. 2000). Nach der ersten depressiven Episode beträgt das Risiko in den folgenden 5 Jahren eine erneute Depression zu erleiden rund 50%, nach der zweiten Episode rund 70% und sogar 90% nach der Dritten (Montgomery 1994).

Die Depression zählt heute zu den häufigsten psychiatrischen Erkrankungen. Zurzeit sind nach Schätzungen des Bundesgesundheitsministeriums vier Millionen Menschen in Deutschland betroffen. Häufig ist sie mit weiteren psychischen Erkrankungen, wie Alkoholmissbrauch, vergesellschaftet. Darüber hinaus besteht ein erhöhtes Risiko somatischer Erkrankungen, wie etwa Schlaganfall oder Herzinfarkt.

Im Rahmen des Bundes-Gesundheits-Surveys 1998 (Wittchen und Jacobi 2001) wurde für Deutschland eine Lebenszeitprävalenz von 18% für alle depressiven Erkrankungen angegeben. Die Häufigkeit einer schweren behandlungsbedürftigen Depression wies eine Punktprävalenz von ca. 6% der Bevölkerung bezogen auf die letzten 4 Wochen auf (Jacobi et al. 2004). Nach Angaben des Statistischen Bundesamtes beliefen sich dabei die direkten Kosten für die Depression in Deutschland im Jahre 2002 auf insgesamt 4 Milliarden Euro. Die indirekten Kosten werden um ein Vielfaches höher geschätzt. Die Bedeutung dieses Krankheitsbildes wird auch dadurch sichtbar, dass in Deutschland die Depressionsbehandlung kürzlich als 6. nationales Gesundheitsziel festgelegt wurde (www.gesundheitsziele.de).

Die systematische Erforschung dieser Erkrankung lässt sich in Frankreich bis zu Beginn des 19. Jahrhunderts zurückverfolgen, während in Deutschland erst Ende des 19.

Jahrhunderts mit dem von Kraepelin in Abgrenzung zur „Dementia praecox“, geprägten Begriff des „manisch-depressiven Irreseins“ die psychiatrische Forschung internationalen Einfluss gewann. Die von Kraepelin postulierte Einheit der manisch-depressiven Erkrankung, ohne Unterscheidung eigenständiger rein depressiven bzw. manisch-depressiven Krankheitsentitäten, blieb bis in die Mitte des letzten Jahrhunderts in der wissenschaftlichen Auseinandersetzung umstritten. Während Karl Leonhard und seine Mitarbeiterin Neele schon 1949 die klinische Abgrenzbarkeit einer mono- von einer bipolaren Form nachweisen konnten, wurde eine Aufteilung im englischsprachigen Raum erst durch die Studien von Angst und Perris 1966 sowie Winokur 1967 üblich.

Die von der WHO herausgegebene 10. Auflage der „Internationalen Klassifikation der Erkrankungen“ (ICD10) unterscheidet bei den so genannten affektiven Störungen unipolare von bipolaren Verlaufsformen. Bei der unipolaren Depression finden sich nur eine depressive, jedoch keine manische Symptomatik. Hauptsymptome sind Niedergeschlagenheit mit gedrückter Stimmung und Interessensverlust, eine Antriebsminderung und Freudlosigkeit, aber auch Grübelzwang und Schuldideen sowie Konzentrationsstörungen. Für die Diagnose sollten die Beschwerden länger als zwei Wochen bestehen. In schweren Fällen können zusätzlich stimmungskongruente Wahnvorstellungen das klinische Bild komplizieren. Eine besondere Erscheinungsform stellt das so genannte „somatische Syndrom“ dar, mit weiteren Beschwerden wie Anhedonie, Appetit- und Libidoverlust, Gewichtsabnahme, Früherwachen und psychomotorischen Auffälligkeiten. Das Syndrom ähnelt dem früher u.a. von Kurt Schneider verfolgten Konzept einer vitalen, endogenen Depression, die von einer exogenen, d.h. durch äußere Einflüsse hervorgerufenen Form, unterschieden wurde.

Im Unterschied zur unipolaren Depression ist die bipolare affektive Störung durch depressive und manische Phasen gekennzeichnet. Bis zur Entwicklung einer manischen oder hypomanen Phase wird jeder depressive Patient zunächst als unipolar angesehen. Dies kann im Längsschnittverlauf zu einem Wechsel der Diagnose von unipolarer zu bipolarer Störung, einem so genannten „Switch“, in 10-25% der Fälle führen, was hinsichtlich einer spezifischen Therapie oder der Zuordnung zu einem homogenen Kollektiv für die genetische Forschung Probleme aufwirft (Akiskal et al. 1995, Schwartz et al. 2000).

In der Manie kommt es charakteristischerweise zu einer inadäquaten Hochstimmung, Selbstüberschätzung, mangelnder Kritikfähigkeit und reduziertem Schlafbedürfnis, bei gesteigertem Antrieb und beschleunigtem, sprunghaftem Gedankengang. Für die Diagnose einer bipolaren affektiven Störung nach ICD10 muss die Anamnese zumindest eine maniforme, hypomane oder gemischte Krankheitsepisode enthalten. Einen Sonderfall stellt das so genannte Rapid-Cycling mit mindestens vier unterschiedlichen Krankheitsepisoden innerhalb eines Jahres dar. Zum erweiterten bipolaren Spektrum werden die Bipolare II Störung, bei der nur hypomane, aber keine maniformen Krankheitsepisoden vorliegen, sowie die Zykllothymie und die schizoaffective Psychose gezählt. Einen Überblick über die affektiven Psychosen und ihre Verlaufsformen gibt die Tabelle 1.

Im Gegensatz zur ICD10 versucht die differenzierte Psychopathologie nach Karl Leonhard durch die Abgrenzung stabiler klinischer Syndrome eine weitere Unterteilung in nosologische Entitäten, die eine diagnostische Stabilität und Reliabilität im Längsschnittverlauf besitzen. Anhand spezifischer Kriterien ist eine diagnostische Einordnung sowohl für die monopolare- als auch die bipolare Form schon ab der ersten Krankheitsphase möglich.

Bei der monopolen Depression werden fünf Formen mit spezifischen Symptomen unterschieden, die Gehetzte, Hypochondrische, Selbstquälerische, Argwöhnische und Teilnahmsarme Depression. Allen diesen Erkrankungen ist ein monopolarer, in der Symptomatik stets gleichförmiger Verlauf zu Eigen, der gegenüber der manisch-depressiven Erkrankung klar abgrenzt wird. Zu den rein depressiven Formen wird auch die Melancholie gerechnet, bei der neben der stabil gedrückten Stimmungslage als weitere Kardinalsymptome eine begleitende Hemmung des Antriebs, der Psychomotorik und des Gedankenganges auftritt. Einen monopolen Verlauf zeigen auch die relativ seltenen reinen Manien und Euphorien mit ihren Unterformen, die mit einer gehobenen Grundstimmung einhergehen.

Tabelle 1: Übersicht über die affektiven Psychosen nach ICD10 bzw. Leonhard mit klinischem Verlauf

Die affektiven Psychosen:			
internationales Klassifikationssystem (ICD10)		differenzierte Diagnostik nach Leonhard	
manische Episode	unipolarer Verlauf	rein phasische Psychosen: reine Manie, Melancholie reine Depression, Euphorie	streng monopolarer Verlauf
rezidivierende depressive Störung	unipolarer Verlauf "Switch" - Umschlagen in bipolaren Verlauf in 10-25%		
Bipolares Spektrum: Bipolare Störung 1 und 2, Zyklothymia, Schizoaffective Psychose	bipolarer Verlauf Mischzustände	manisch-depressive Erkrankung	bipolarer Verlauf unipolarer Verlauf Mischzustände
		Zykloide Psychosen: Angst-Glücks-Psychose Verwirrtheitspsychose Motilitätspsychose	

Karl Leonhard beschreibt als typisches Zeichen der manisch-depressiven Erkrankung (MDE) ein vielgestaltiges Bild mit einem depressiven oder maniformen Grundsyndrom, Teilsyndromen der monopolen Erkrankungen sowie manisch-depressiven Mischbildern mit einer vielgestaltigen Ausprägung und einem Bipolarem Verlauf.

Einen phasischen Verlauf mit bipolarem Charakter weisen nach Leonhard auch die so genannten zykliden Psychosen auf. Die Erkrankungsbilder gehen jedoch über die rein affektive Symptomatik hinaus, bis hin zu charakteristischen Störungen des Gedankengangs, der Psychomotorik oder des Affekts. Dabei unterscheidet Leonhard drei Formen mit jeweils spezifischer Symptomatik: Die Verwirrtheitspsychose, die Motilitätspsychose und die Angst-Glücks-Psychose. In einer Familienstudie wies die manisch-depressive Erkrankung im Gegensatz zu den zykliden Psychosen eine stärkere familiäre Belastung auf, mit einem Erkrankungsrisiko von bis zu 35% bei Familienangehörigen. Im Gegensatz dazu spielen hereditäre Einflüsse in der Ätiologie von zykliden Psychosen eine untergeordnete Rolle, was auch anhand von Zwillingsstudien gezeigt werden konnte (Franzek, Beckmann 1996). Die unterschiedliche Heredität im Vergleich zur manisch-depressiven Erkrankung stützt die Auffassung, dass zykliden Psychosen eine eigenständige Krankheitsentität darstellen (Pfuhlmann 2006).

Der Gruppe der zykliden Psychosen entspricht in der ICD10 keine separate diagnostische Zuordnung. Je nach Verlauf und Symptomatik kann diese unterschiedlichen Diagnosen zugeordnet werden, wie der bipolar-affektiven Störung mit oder ohne psychotische Symptome, dem akut polymorphen Psychosyndrom, der schizo-affektiven Psychose oder der Gruppe der Schizophrenien.

Bei der Erforschung der Krankheitsursachen lassen sich historisch zwei Konzepte, nämlich organisch-biologische und psychogene Erklärungsmodelle unterscheiden. Diese früher übliche Aufteilung wurde in der Gegenwart zugunsten eines multifaktoriellen Ansatzes verlassen. Demnach führt das Zusammenspiel verschiedener biologischer, genetischer und psycho-sozialer Faktoren in individuell unterschiedlicher Ausprägung zur Krankheitsmanifestation, wobei zunächst auf die genetischen Befunde näher eingegangen werden soll.

1.2 Epidemiologische Befunde phasischer Psychosen

In zahlreichen Familien- und Zwillingsstudien (Weissman et al. 1986, Mc Guffin et al. 1991, Franzek und Beckmann 1996) wurde ein erhöhtes Risiko für Familienmitglieder uni- und bipolar depressiver Patienten zu erkranken nachgewiesen. Dies spricht für eine Beteiligung genetischer Faktoren an der Krankheitsentstehung. Nach einer Übersichtsarbeit von Shih et al. 2004 reichen bei einer angenommenen Prävalenz von 1% für die unipolare Verlaufsform die Risikoangaben zu erkranken für Verwandte 1. Grades von 15%-25%. Bei einer Untergruppe mit frühem Krankheitsbeginn und zahlreichen Krankheitsphasen wurde sogar ein Risiko von 37,8% beschrieben (Bland et al. 1986). Für die bipolare Form wurde ein gemittelttes Krankheitsrisiko von 7% angegeben. Für beide Formen konnten, unabhängig von äußeren Einflussfaktoren, Zwillings- und Adaptionstudien eine genetische Belastung bestätigen. Diese gehen von einer Erblichkeit bei der unipolaren Depression zwischen 34% und 54% (Kendler et al. 1999, Torgersen 1986) und für die bipolare Störung zwischen 33% und 84% aus (Allen et al. 1974, Cardno et al. 1999). In den Zwillingsstudien wiesen Homozygote im Vergleich zu Dizygoten Pärchen eine höhere Konkordanz auf, was auf eine genetische Ursache affektiver Psychosen hindeutet. Ebenso konnte in den Adaptionstudien ein höheres Erkrankungsrisiko nur für biologisch Verwandte, nicht jedoch für angenommene Angehörige Erkrankter nachgewiesen werden, was ebenfalls auf eine genetische Komponente hindeutet (Wender et al. 1986).

Karl Leonhard fand eine doppelt so hohe Belastung für die manisch-depressive Erkrankung im Vergleich zu der monopolen Depression (5% zu 10%) und den zykliden Psychosen. Nach einer Familienstudie von Pfuhlmann et al. 2004 liegt das Erkrankungsrisiko bei Familien-angehörigen manisch-depressiv-Erkrankter sogar bei 35%. Somit zeigt sich insbesondere für die manisch-depressive Erkrankung eine relativ hohe Hereabilität, die auf ein zugrunde liegendes krankheitsverursachendes Gen hindeuten könnte.

1.3 Molekulargenetische Befunde bei affektiven Psychosen:

Obwohl die Existenz genetischer Risikofaktoren durch die familiäre Häufung belegt scheint, konnten in den bisher durchgeführten Studien nur wenige krankheitsassoziierte Gene identifiziert und vorbeschriebene Befunde häufig nicht reproduziert werden. Der Beitrag eines Gens zum Erkrankungsrisiko wird mit der so genannten Odds Ratio, d. h. dem Vielfachen der normalen Chance zu erkranken ausgedrückt und entspricht in etwa dem relativen Erkrankungsrisiko. Die trotz vieler genomweiter Studien fehlende Identifikation eines zuvor postulierten krankheitsverursachenden Hauptgens, brachte die Hypothese einer oligo- bzw. polygenen Vererbung, die nicht den klassischen Mendelschen Gesetzen folgt (Gershon 2000). Neuere mathematische Modelle gehen von einer polygenen Vererbung mit nur geringen Effektstärken ≤ 2 für einzelne Gene bei der Depression aus (Craddock 1995). Das bedeutet, dass durch die jeweiligen genetischen Varianten nur ein geringer Teil des gesamten Erkrankungsrisikos erklärt werden kann und erst die Kombination mit anderen genetischen oder umweltbedingten Risikofaktoren zur Krankheitsmanifestation führt. Daher rückte die in den 80er Jahren aufgekommene Segregationsanalyse wieder vermehrt in den Fokus wissenschaftlicher Untersuchungen, um mögliche Einflussgrößen zu identifizieren. Ziel der Segregationsanalyse ist es, aufgrund vorliegender Phänotypen einer Krankheit innerhalb einer Familie den Vererbungsgang zu bestimmen. Die Theorie eines polygenen Erbganges steht jedoch in Widerspruch zu den in Familienstudien identifizierten Multiplex-Familien, die eine erhebliche Häufung Erkrankter aufweisen (Pfulmann et al. 2004), was eher auf einzelne genetische Faktoren mit formalgenetisch dominanten oder rezessiven Modus hindeutet.

Zur Identifizierung solcher genetischer Risikofaktoren, eines so genannten Kandidatengens, haben sich zwei Vorgehensweisen bewährt. Zum einen hypothesengeleitet durch pathophysiologische Modelle der Erkrankung, z. B. Einflüsse auf die Neurotransmission, um so genannte funktionelle Kandidaten zu definieren. Zum anderen hypothesenfrei durch genomweite Kopplungsanalysen, um Kandidatenregionen zu erhalten und mögliche Kandidatengene darin einzugrenzen. Die in Kopplungsanalysen gefundenen Gene können in erweiterten Kollektiven auf Assoziation mit einer Erkrankung untersucht werden.

1.3.1 Kopplungsstudien bei affektiven Psychosen:

Ein Vorteil von Kopplungsstudien besteht darin, dass sie relativ gut krankheitsverursachende Gene mit einem hohen relativen Risiko nachweisen, bzw. in genomweiten Untersuchungen Kandidatenregionen abgrenzen können. Bei Kopplungsstudien in Kandidatengenregionen werden gezielt chromosomale Regionen untersucht, in denen Gene lokalisiert sind, welche aufgrund ihrer biologischen Funktion zur Krankheitsentstehung beitragen könnten. Dadurch dass Familien untersucht werden, besteht im Gegensatz zu Fall-Kontroll-Studien keine Gefahr, die Studie durch eine zu große genetische Heterogenität der Fall- oder Kontrollgruppe zu verfälschen. Als Maß für die gemeinsame Vererbung von genetischen Markern und der Erkrankung in Familien dient der „Transmissions Disäquilibrium Test“ (TDT) für das Kopplungsungleichgewicht. Vererben heterozygote Eltern einen bestimmten Marker signifikant häufiger als 50% auf kranke Kinder, so weist dies auf eine Assoziation des vermehrt transmittierten Allels mit dem Krankheitsgen bzw. der Erkrankung hin. Das Ausmaß der Kopplung wird durch den Abstand von Basenpaaren zwischen Marker und Gen bestimmt, da bei zunehmender Entfernung die Wahrscheinlichkeit für eine Trennung durch „crossing-over“ in der Meiose zunimmt. Beträgt der Abstand mehr als ein „centiMorgan“ (cM), was etwa 10^6 Basenpaaren entspricht, kann eine Kopplung durch den TDT kaum noch nachgewiesen werden.

Andererseits besitzen Kopplungsstudien aber auch eine Reihe von spezifischen Nachteilen. So weisen sie eine geringere Power, d.h. Aussagekraft für den Nachweis von Genen mit einem relativ kleinen Risiko auf, der TDT nutzt nur Heterozygote Merkmalsträger für die Berechnung (Hattori 2005). Es besteht weiterhin die Gefahr falscher oder fehlender Befunde durch die Beschränkung auf bestimmte Familien mit jeweils spezifischen Genen. Außerdem können Schwierigkeiten bei der Rekrutierung insbesondere bei „Late onset“ Erkrankungen entstehen (Schulze et al. 2001).

Kopplungsbefunde:

Untersuchungen wurden zumeist für die bipolare Störung durchgeführt, mittlerweile liegen jedoch auch einige Studien für die unipolare Depression vor (Camp et al. 2005, McCuffin et al. 2005). Für beide Erkrankungen gibt es eine Vielzahl positiver Kopplungsbefunde, die

jedoch nicht alle repliziert werden konnten. So wurden mittlerweile Kopplungen auf fast jedem Chromosom beschrieben. Durch Meta-Analysen wurde versucht, die Aussagekraft der verschiedenen Studien zu erhöhen. In einer Auswertung von 11 Studien mit Bipolaren Patienten wurden positive Kopplungsbefunde für die chromosomale Region 13q und 22q erhoben (Badner, Gershon 2002). Eine zweite Meta-Analyse von Segurado et al. 2003 mit 18 untersuchten Studien konnte die Befunde für 13q und 22q jedoch nicht bestätigen, keine Region erreichte genomweite Signifikanz. Allerdings wurden Hinweise für Kopplungen auf Chromosom 9p22, 10q11 und 14q24 beschrieben. Beide Meta-Analysen unterscheiden sich sowohl in der Methodik als auch den zugrunde liegenden Daten durch unterschiedliche Einschlusskriterien. So wurden in der zweiten Meta-Studie nur Untersuchungen mit mindestens 20 Erkrankten eingeschlossen und die Diagnosekriterien enger gefasst. Eine weitere Meta-Analyse von McQueen et al. 2005 aus 11 Studiendaten ergaben positive Hinweise für die Loci 6q und 8q. Zusammenfassend finden sich die stärksten Hinweise auf Kopplung derzeit für die Regionen 6q, 8q, 13q und 22q, die jeweils genomweite Signifikanz erreichen (vgl. Tabelle 2). Interessanterweise sind für Schizophrenie ebenfalls Befunde für 6q, 13q und 22q beschrieben worden, so dass es hier zu einer Überschneidung möglicher Kandidatenregionen kommt.

Tabelle 2: Übersicht für positive chromosomale Befunde genomweiter Kopplungsstudien für die bipolare Störung.

Badner, Gershon 2002	Segurado et al. 2003	McQueen et al. 2005
13q*	8q	6q*
22q*	9p-q	8q*
	10q	9p
	14q	20p
	18p-q	

* genomweite Signifikanz

1.3.2 Assoziationsstudien:

Assoziationsuntersuchungen vergleichen die Häufigkeit bestimmter Marker bei erkrankten Probanden mit einer Kontrollstichprobe. Es liegt eine Assoziation vor, wenn ein spezifisches Allel in der Population häufiger bei Erkrankten als bei gesunden Personen vorkommt. Als Marker werden heutzutage zumeist Single Nukleotid Polymorphismen (SNPs) verwendet, die sich in nur einer Base unterscheiden. Im Falle einer Assoziation bestehen zwei Möglichkeiten: Der SNP besitzt eine funktionelle Auswirkung auf das Gen oder er befindet sich mit dem eigentlich die Erkrankung verursachenden Polymorphismus im so genannten Kopplungsungleichgewicht „Linkage Disequilibrium“, d.h. der Marker ist mit dem eigentlichen krankheitsassoziierten Abschnitt gekoppelt und beide werden überzufällig häufig gemeinsam vererbt, sie kosegregieren. Im Vergleich zu Kopplungsstudien weisen Assoziationsuntersuchungen eine gute Nachweiskraft auch für Gene mit einem kleinen krankheitsspezifischen Risiko auf. Andererseits dürfen die untersuchten Populationen genetisch nicht zu heterogen sein, da es sonst aufgrund der Unterschiede zu falsch positiven Befunden durch „Stratifikation“ kommen kann. Nach einer Studie von Freedman et al. 2004 ist eine moderate Stratifikation auch bei Einsatz von Kontrollmarkern nicht sicher auszuschließen. In der letzten Zeit sind eine Reihe von neuen Berechnungsmethoden aufgekommen, um die jeweiligen spezifischen Nachteile von Assoziations- und Kopplungsstudien auszugleichen oder die Aussagekraft zu erweitern, wie etwa die Berechnung ganzer Haplotypenblocks, ohne dabei eine absolute Sicherheit bieten zu können (Schulze 2001).

1.4 Neurochemische Aspekte der Ätiopathogenese von Affektpsychosen

1.4.1 Neurotransmitterhypothesen

Die etablierteste Theorie zur Ätiopathogenese von Affektpsychosen geht von einer Störung der Neurotransmission aus. Das menschliche Gehirn besteht schätzungsweise aus über 100 Milliarden Neuronen und Gliazellen, die ein Netzwerk zur Erfassung, Verarbeitung und Speicherung von Informationen bilden. Die interneurale Kommunikation erfolgt an den Synapsen der Nervenzellen mittels bestimmter Botenstoffe, so genannter Neurotransmitter (J. Thome, P. Riederer 2002).

Nach der Monoaminhypothese ist eine Verarmung der Neurotransmitter Noradrenalin und Serotin, so genannter Monoamine, auf synaptischer Ebene verantwortlich für die Depression (Coppens 1967, Schildkraut 1965). Hierzu passend wurden im Liquor von Patienten verminderte Serotonin- (5-HIES: 5-Hydroxy-Indolessigsäure) und Noradrenalin-abbauprodukte, (MHPG: Methoxyhydroxyphenylglykol) gefunden. Unterstützt wurde dies durch die Beobachtung, dass Reserpin als depressionsauslösendes Agens Amine im synaptischen Vesikel entleert während trizyklische Antidepressiva und Monoaminoxidase-Hemmer (MAO) die Konzentration der Monoamine im synaptischen Spalt erhöhen.

Die lange Wirklatenz der Antidepressiva jedoch, die bis ca. zwei bis drei Wochen nach der Monoamin-Transmittererhöhung andauert, stellt die Erhöhung als das eigentliche Wirkprinzip in Frage. Dies führte zur Formulierung der Rezeptorhypothese, die eine Modulation von Empfindlichkeit- und Dichte der postsynaptischen Rezeptoren als Wirkprinzip der Antidepressiva ansieht. In den letzten Jahren folgte eine Fülle von weiteren Erkenntnissen über Störungen der neuronalen Signalübertragung, die auch intrazelluläre Prozesse mit einschließen. So wurden Veränderungen unter anderem an den so genannten „Second Messenger“ cAMP, G-Protein, Phosphatidylinositol, Proteinkinase C sowie Ca²⁺ beschrieben, die die Signaltransduktion beeinflussen (Baumann 2003).

Neben einer Störung der Signaltransduktion etablierten sich eine Reihe von weiteren Theorien zur Ätiopathogenese von Affektpsychosen. Da jedoch hier nicht auf alle Ansätze eingegangen werden kann, soll in der Folge die Kortisol- und die Glutamathypothese näher erläutert werden.

1.4.2 Kortisolhypothese:

Bereits seit dem 19. Jahrhundert ist bekannt, dass endokrinologische Krankheiten mit psychotischen Symptomen, insbesondere mit Störungen des Affekts und des Antriebs einhergehen können. Bleuler prägte hierfür den Begriff des „endokrinen Psychosyndroms“. Insbesondere für die Kortikosteroide konnte ein Einfluss auf psychische Symptome gezeigt werden.

Das Hypothalamisch-Hypophysär-Adrenale (HPA)-System stellt den wichtigsten Regelkreislauf für die Stressreaktion dar und umfasst den Hypothalamus als Bildungsort des Kortikotropin-Releasingshormons (CRH) sowie Arginin-Vasopressins (AVP). CRH wiederum regt in der Hypophyse die Bildung von Adrenokortikotropin (ACTH) an, wodurch in der Nebenniere die Freisetzung von Kortison, dem eigentlichen Effektorhormon der Stressreaktion, bewirkt wird (Rupprecht, Müller 2002). Veränderungen der HPA-Achse wurden insbesondere bei affektiven Erkrankungen, jedoch auch für eine Reihe weiterer Erkrankungen beschrieben, wie den schizophrenen Psychosen (Philips et al. 2006), oder der Posttraumatischen Belastungsstörung. Nach der Kortisolhypothese stellen Veränderungen im Stresssystem die eigentliche Ursache von Depressionen dar, so dass der Wirkmechanismus von Antidepressiva auf einer Normalisierung der HPA-Funktion beruht (Holsboer 1996, 2000).

Bei depressiven Patienten wurden wiederholt Veränderungen des HPA-Systems beschrieben, wie eine Erhöhung der Vasopressin (VP) und CRH-Spiegel im Hypothalamus. Als Folge der gesteigerten CRH-Spiegel erscheint die Kortisol- und ACTH-Sekretion erhöht und die Nebennierenrinde als Ort der Kortisolsynthese vergrößert. Nach Gabe von CRH und Dexamethason, dem so genannten Dex/CRH-Test findet sich bei depressiven Patienten, im Gegensatz zu Gesunden, zumeist eine Erhöhung von ACTH und Kortisol (Holsboer et al. 2000). Als Ursache wird ein überschießender Kompensationsmechanismus angenommen, im Sinne eines überreaktiven HPA-Systems. Die Auffälligkeiten im Dex/CRH-Test wurden in verschiedenen Studien mit der depressiven Symptomatik verknüpft (Holsboer et al. 1996, 2000). Unter Therapie mit Antidepressiva und Elektrokonvulsionstherapie (EKT) zeigte sich eine Normalisierung der ACTH-Ausschüttung. Ein Ausbleiben wurde als negativer Prädiktor mit einem geringeren Ansprechen und einem erhöhtem Rückfallrisiko assoziiert (Zobel et al. 2001). Nicht alle

depressiven Patienten weisen jedoch Auffälligkeiten des HPA-Systems auf. Der Anteil liegt bei 50%-80% (Holsboer 2000), so dass sich die Frage stellt, inwieweit die Befunde tatsächlich ursächlich für die depressive Erkrankungen sind oder ob es sich vielmehr um unspezifische Epiphänomene handelt

1.4.3 Glutamathypothese:

Glutamat ist der wichtigste exzitatorische Neurotransmitter und kommt in ca. 60% der Neurone vor. Der Glutamatstoffwechsel macht ca. zwei Drittel des Energiebedarfs des Gehirns aus (Javitt et al. 2004). Die Glutamatrezeptoren lassen sich in zwei Gruppen, ionotrope und metabotrope Rezeptoren einordnen. Je nach ihren spezifischen Agonisten, werden die ionotropen Rezeptoren weiter in den Ca^+ -Kanal gekoppelten NMDA- (N-Methyl-D-Aspartat) Typ, den AMPA- (α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol-Propionsäure) und den Kainat-Typ eingeteilt. Eine wichtige Rolle spielen die glutamatergen NMDA-Rezeptoren durch die Long-Term-Potentiation (LTP) für die Gedächtnisfunktion, Neuroplastizität und Hirnentwicklung. Eine Störung der LTP wurde als Ursache kognitiver Defizite bei depressiven und schizophrenen Erkrankungen postuliert (Javitt 2004). Aufbauend auf der Beobachtung, dass Glutamatrezeptor (NMDA) - Antagonisten wie Phencyclidin (PCP), Ketamin, MK 801, paranoid-halluzinatorische Symptome hervorrufen können, wurde eine Unterfunktion der glutamatergen Signaltransduktion als Ursache schizophrener Erkrankungen angenommen. Sowohl bei schizophrenen, als auch bei depressiven Patienten wurde eine Abnahme der Expression der NMDAR1-Untereinheit des Glutamatrezeptors im Hippocampus gefunden, was eine Beteiligung des NMDA-Rezeptors an der Pathogenese unterschiedlicher Erkrankungen vermuten lässt (Law, Deakin 2001).

Bei den affektiven Psychosen wurde für Glutamatrezeptor (NMDA)-Antagonisten wie Ketamin eine antidepressive Wirkung beschrieben und im Tiermodell repliziert (Belsham 2001), was auf eine Überfunktion des glutamatergen Systems bei depressiven Erkrankungen hinweist. Darüber hinaus vermindern phasenprophylaktisch wirksame Medikamente wie Lamotrigin die Glutamatfreisetzung, ein Wirkmechanismus der auch für trizyklische Antidepressiva vorgeschlagen wurde (Belsham 2001). In weiteren Studien an depressiven Probanden wurden im cerebralen Kortex erhöhte Glutamatkonzentration beschrieben (Choudary et al. 2005). Allerdings könnte es sich hierbei um ein Epiphänomen handeln, da ein Anstieg der präfrontalen Glutamatkonzentration auch als Folge von chronischem Stress beobachtet wurde (Javitt et al. 2004).

Andererseits zeigten sich bei Depressiven erniedrigte Spiegel im anterioren Cingulum, während erhöhte Glutamatkonzentrationen im präfrontalen Kortex manischer Patienten

gefunden wurde (Michael et al. 2003). Weitere Hinweise auf eine Verminderung der glutamatergen Transmission beschrieben Choudary et al. 2005 mit einer Abnahme der Expression von Glutamattransportern, Glutaminsynthetase und einer gegenläufigen Hochregulation von Glutamatrezeptoren (AMPA) bei uni- und bipolar Depressiven. Während es also vielfältige Hinweise auf eine Störung des glutamatergen Systems bei affektiven und schizophrenen Psychosen gibt, bleiben die Befunde in der Zusammenschau noch widersprüchlich und der eigentliche Pathomechanismus ungeklärt.

1.5 Kandidatengene

1.5.1 FKBP5

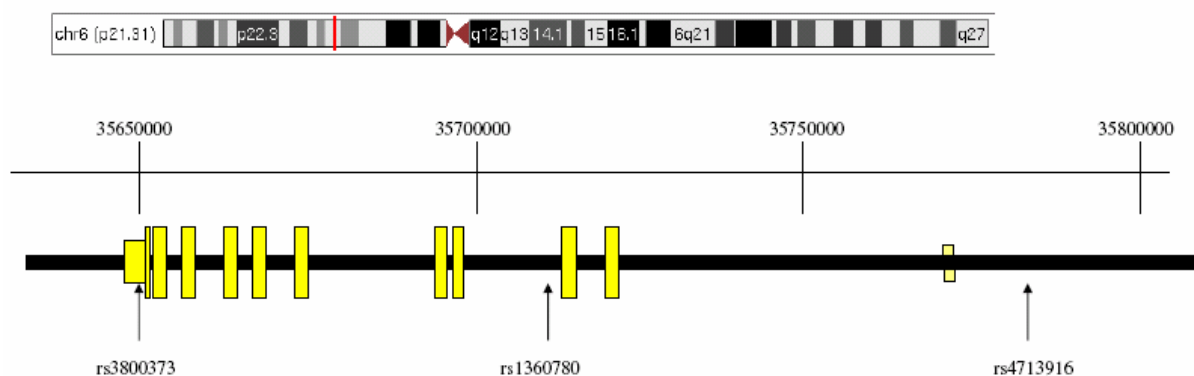
Von der Kortisolhypothese ausgehend, führten Binder und Kollegen aus der Arbeitsgruppe um Holsboer systematisch Assoziationsanalysen bei 294 depressiven Patienten und 339 Kontrollen in Regulatorgenen der HPA-Achse durch, um eine Assoziation mit depressiven Erkrankungen zu überprüfen. Dabei konnten die Autoren bei den zunächst untersuchten 57 SNPs keinen direkten Zusammenhang mit der Erkrankung feststellen, jedoch ergab sich eine Assoziation dreier SNPs in dem Gen *FKBP5* mit verschiedenen klinischen Parametern wie dem Ansprechen auf Antidepressiva. In einer daraufhin durchgeführten 2. Studie mit demselben Kollektiv wurden 27 zusätzliche SNPs in *FKBP5* und benachbarten Genen auf eine Assoziation mit dem Ansprechen auf Antidepressiva nach 2 und 5 Wochen Behandlungsdauer korreliert. Als Maß für das Ansprechen diente die Besserung der Werte in der Hamilton Depressions- Skala (Hamilton Rating Scale for Depression, HAMD). In der Auswertung zeigten sich drei SNPs innerhalb von *FKBP5* mit einem schnelleren Ansprechen auf Antidepressiva assoziiert: rs4713916 in der vermuteten Promoterregion, rs1360780 im 2. Intron und rs3800373 im nicht translatiertem 3`Ende (Abbildung 1). In einer weiteren Untersuchung zur Replikation an einem unabhängigen Kollektiv mit 85 depressiven Patienten konnte erneut eine Assoziation von rs1360780 mit einer Besserung im HAMD unter Therapie gezeigt werden, rs3800373 wies einen statistischen Trend auf (Binder et al. 2004). Da der SNP rs1360780 die höchste Signifikanz zeigte, wurden hierfür weitere Untersuchungen durchgeführt. So fand sich eine Überrepräsentation des TT Genotyps von rs1360780 unter den Respondern. Für TT homozygote Patienten beschrieben die Autoren eine deutlich schnellere und weitergehende Besserung im HAMD über 5 Wochen. Andererseits war dieser Genotyp auch mit mehr als doppelt so häufigen Krankheitsphasen verbunden. In Zellkulturuntersuchungen mit Lymphozyten wiesen TT-Homozygote doppelt so hohe *FKBP5* Konzentrationen auf, unterschieden sich jedoch nicht im Kortisolspiegel von Gesunden. Die erhöhten *FKBP5* Spiegel waren jedoch nicht mit einer analogen mRNA Erhöhung verbunden, so dass wahrscheinlich bei TT-Homozygoten keine gesteigerte Transkription vorliegt, sondern andere Mechanismen, wie etwa eine gesteigerte Translation, den Effekt bewirken. Weiter konnte eine enge Verknüpfung

zwischen Kortisolspiegel und FKBP5 für den TT-Typ gezeigt werden, nicht jedoch für die anderen Genotypen CC oder TC. Im Dex/CRH Test wurde für TT-Homozygote eine niedrigere ACTH-Antwort im Vergleich zu den anderen Genotypen beschrieben und eine teilweise Kompensation der HPA-Überaktivität durch FKBP5 postuliert.

In einer unabhängigen Studie wurde eine Assoziation mit Dissoziationsphänomen bei traumatisierten Kindern für die SNPs rs3800373 mit Risikotyp C und SNP rs1360780 mit Risikotyp C beschrieben. Dissoziation wurde dabei als möglicher Prädiktor für ein posttraumatisches Stresssyndrom angesehen, für das - wie bei der Depression - eine HPA-Fehlregulation als Ursache diskutiert wird (Koenen et al. 2005).

Das Gen *FKBP5* liegt auf dem Chromosom 6 p21. Diese Region zeigte in den bisherigen Meta-Analysen keinen positiven Kopplungsbefund mit depressiven Psychosen, jedoch wurde dieser chromosomale Abschnitt mit dem Phänotyp einer wahnhaften Depression assoziiert (Chen et al. 2006). *FKBP5* umfasst 154,992 Basenpaare (35,649,346 bp - 35,804,338 bp) auf dem Minusstrang und enthält 10 Exone. Einen Überblick über die chromosomale Lage und den Aufbau von *FKBP5* mit den untersuchten SNPs gibt Abbildung 1.

Abbildung 1: Chromosomale Position und Aufbau von *FKBP5* mit SNPs



Quelle: UCSC Genom Browser May 2004

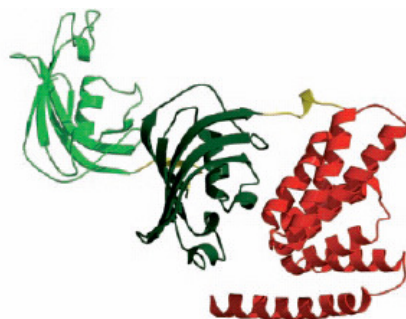
Die chromosomale Region ist in der oberen Übersichtsskizze rot markiert und in der unteren Zeichnung schwarz dargestellt. Die Exone und vermuteten Regulationsabschnitte sind gelb

hervorgehoben, die Pfeile ↑ markieren die Position der untersuchten SNPs die mit einem schnelleren Ansprechen auf Antidepressiva assoziiert wurden.

In *FKBP5* wurden verschiedene Polymorphismen beschrieben, allerdings konnten bisher noch keine haplotypspezifischen (haplotype tagged) SNPs identifiziert werden (International HapMap Project: www.hapmap.org). *FKBP51* wird vergleichsweise stark exprimiert, besonders im Thymus aber auch im Muskel, der Leber und im Gehirn (<http://www.ncbi.nih.gov/IEB/Research/Acembly/av.cgi?db=human&l=FKBP5>).

Durch alternatives Splicing sind bisher 5 unterschiedliche Isoformen bekannt, wobei die Spezifität der unterschiedlichen Formen noch kaum erforscht ist. Zur Variabilität tragen neben zwei alternativen Promotoren und Exonen auch eine post-translationale Modifikation am 3` und 5` Ende bei. Das Genprodukt aus 457 Aminosäuren mit 51,212 Kilodalton (Da) kommt in der Zelle cytoplasmatisch aber auch im Nukleus vor. FKBP5 besitzt drei funktionelle Bereiche (Abbildung 2). Die beiden Domänen FKBP1 und FKBP2 (FK506 Binding Protein) weisen Bindungsstellen für Immunsuppressiva wie Cyclosporin und FK506 auf, weshalb FKBP5 zur Gruppe der Immunofilamine gerechnet wird (Sinars et al. 2002). Darüber hinaus besitzt FKBP1 Peptidyl-Prolyl Cis-Trans Isomerase Aktivität (PPI) und kann über die Anordnung von Peptid-Prolyl-Bindungen die Faltung von Proteinen zur funktionellen dreidimensionalen Konfiguration beeinflussen. Diese Eigenschaft weist die zweite Immunfilaminbindestelle nicht auf, allerdings beinhaltet sie eine Bindungsstelle für den Glukokortikoid-Rezeptor (GR). Als dritten funktionellen Bereich besitzt FKBP5 eine „tetratricopeptide repeat“ (TPR) Domäne mit einer Vielzahl von möglichen Proteininteraktionen, wie die Bindung von „Heat Shock Protein 90“ (HSP90).

Abbildung 2: Räumliche Struktur und Funktionelle Bereiche von FKBP5 nach Sinars et al. 2002



Das 3-D Modell zeigt die drei funktionellen Bereiche für FKBP5 mit zwei Immunfilaminbindenden Domänen (FK506 Binding Protein), FKBP1 (hellgrün) mit PPIase (Peptidyl-

Prolyl Cis-Trans Isomerase) Aktivität und FKBP2 (dunkelgrün) ohne PPIase Aktivität, sowie eine TPR (tetra-trico peptide repeat) Domäne (rot).

Funktionelle Bedeutung gewinnt FKBP5 als Hilfsprotein (Cochaperone) für HSP90 (Heat Shock Protein 90) und dem Glukokortikoid-Rezeptor (GR), indem es die Glukokortikoidbindung an den intrazytoplasmatischen Rezeptor reguliert und die dreidimensionale Struktur von HSP90 und GR beeinflusst. In Zellkulturexperimenten führt FKBP5 zu einer Senkung der Rezeptorempfindlichkeit für Kortisol und zu einer Reduktion der maximalen Aktivierungsaktivität. Daneben verzögert es über eine Blockierung der Dyneinbindung auch den Transport des Kortisol-Rezeptorkomplexes in den Nukleus und schwächt so die Kortisolwirkung ab (Davis et al. 2001, Wochnik et al. 2005). Glukokortikoide wiederum induzieren die FKBP5 Expression über ein postulierte Glukokortikoid Response Element (GRE) zwischen dem 4. und 5. Exon oder im Promotorbereich (Vermeer et al. 2002). Im Mausmodell konnte bereits eine Regulation der FKBP51 Expression durch den GR (Glucocorticoid Receptor) gezeigt werden (Magee et al. 2000). Bei Totenkopffaffen sind erhöhte Kortisolwerte bekannt, ohne dass sich jedoch eine Cushing-Symptomatik entwickeln würde. Als Grund hierfür wurde eine partielle Steroidresistenz durch FKBP5 postuliert (Scammel et al. 2001). Eine abgeschwächte negative Rückkoppelung zwischen Kortisol und CRH im Sinne einer partiellen Resistenz gilt als mögliche Ursache der Veränderungen des HPA-Systems bei depressiven Patienten (Modell et al. 1997), was auf eine Beteiligung von FKBP5 in der Ätiopathogenese depressiver Erkrankungen hindeuten könnte. Neben dem Einfluss auf die HPA-Achse besitzt FKBP5 auch für weitere Stoffwechselfvorgänge wie etwa der Apoptose Bedeutung. Nach einer Untersuchung von Giraudier et al. (2000) spielt dieser Mechanismus bei der Osteomyelofibrose eine wichtige Rolle, da durch FKBP5 über eine Hemmung von Calcineurin eine Inhibition der Apoptose verursacht wird, was schließlich zu Megakaryozytenwachstum und zunehmender Fibrosierung des Knochenmarks führt. Darüber hinaus finden sich auch Hinweise auf einen Zusammenhang mit dem so genannten Rett-Syndrom, einer Erkrankung die mit schwerer geistiger Behinderung und gestörter Hirnentwicklung einhergeht (Nuber et al. 2005). Der eigentliche krankheitsverursachende Gendefekt betrifft dabei das Gen MECP2, wobei drei Bindungsstellen für das Genprodukt von MECP2 in der genomischen Region von FKBP5 beschrieben wurden. Da an eine dieser Stellen auch der Glukokortikoid-Rezeptor binden

kann, wurde von den Autoren die Hypothese formuliert, dass MECP2 und GR um die Bindung im FKBP5 Gen konkurrieren und die Expression von FKBP5 regulieren (Nuber et al. 2005).

1.5.2 G72 DAOA / G30

Der Genlocus *G72 DAOA / G30* wurde aufgrund positiver Kopplungsbefunde chromosomaler Marker durch positionelle Klonierung als Kandidatengen vorgeschlagen. *G72/G30* liegt auf dem langen Arm des Chromosoms 13. Der chromosomale Locus 13q32-33 mit den chromosomalen Markern D13S1271-D13S779 (Detera-Waldleigh et al. 1999) und D13S1271, D13S779-D13S225 (Liu et al. 2001), konnte in mehreren Kopplungsuntersuchungen mit bipolarer Störung assoziiert und der Befund in einer Meta-Analyse von Badner und Gershon 2002 bestätigt werden. Daher gehört der Genort zu den vielversprechensten Kandidatenregionen für diese Erkrankung. Neuere Meta-Analysen weisen diese Region allerdings nicht als Kandidatenregion aus (McQueen et al. 2005, Segurado et al. 2003), möglicherweise mitbedingt durch unterschiedliche Untersuchungsmethoden und Einschlusskriterien der Meta-Analysen. Neben den Hinweisen für eine Assoziation mit der bipolaren Störung gibt es auch eine Reihe von Studien, die auf einen Zusammenhang mit schizophrenen Psychosen (Badner und Gershon 2002) sowie eine Reihe weiterer Erkrankungen wie Autismus, Panikstörung oder Anorexia nervosa hindeuten (Detera-Waldleigh et al. 2006). Somit stellt 13q32-33 einen Kandidatenlocus für unterschiedliche Krankheitsentitäten dar.

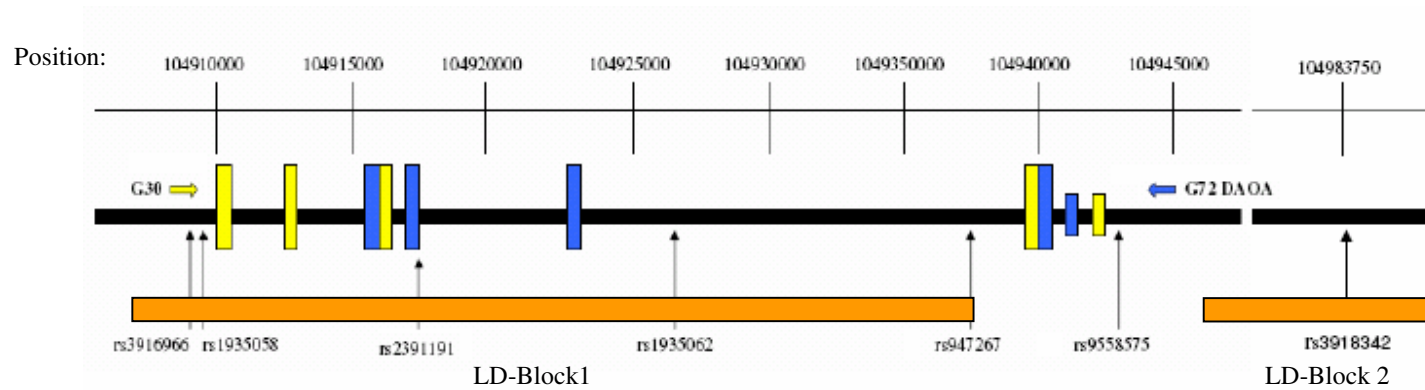
Chumakov et al. (2002) identifizierten für den Genlocus erstmalig zwei mögliche Gene, *G30* und *G72*, die sich in der Translationsrichtung unterscheiden. Da *G30* auf dem Minus-Strang, *G72* dagegen auf dem Plusstrang liegt, kann eine gegenseitige Beeinflussung bei der Translation nicht ausgeschlossen werden. Im Gegensatz zu *G72* konnte für *G30*, einem postulierten Gen von ca. 47kb mit 7 Exonen, bisher noch kein Translationsprodukt beschrieben werden. Möglicherweise übt *G30* eine Regulatorfunktion bei *G72* aus und wird nicht transkribiert.

G72 umfasst einen Sequenzbereich von 25 kb und besteht aus 5 Exonen, wobei eine Reihe von Splicing-Bindungsstellen eine Vielzahl unterschiedlicher Transskripte vermuten lassen. *G72* wird in der Amygdala und dem Nucleus Caudatus exprimiert (Chumakov et al. 2002). In einer postmortem Studie mit 40 an einer schizophrenen Psychose erkrankten Patienten konnte darüber hinaus eine vermehrte Transskription im dorsolateralen präfrontalen Kortex im Vergleich zu den Kontrollen gezeigt werden (Korostishevsky et al. 2004).

Während die ca. 742 bp umfassende mRNA von *G72* bereits nachgewiesen werden konnte, steht ein direkter Nachweis des Proteinprodukts aus 153 Aminosäuren mit 18108 Da noch aus. Jedoch konnte eine Interaktion mit dem Protein D-Amino-Oxidase (DAO) mittels Hybridisierung gezeigt werden (Chumakov et al. 2002). *G72* fördert die Oxidation von D-Serine durch DAO (D-Amino-Oxidase) was zum Beinamen D-Amino-Oxidase-Aktivator (DAOA) führte. Da D-Serin ein wichtiger Aktivator des NMDA Glutamatrezeptors ist, könnte die glutamatergen Signaltransduktion durch *G72/DAOA* beeinflusst werden. Das Gen des Flavoenzyms DAO liegt auf Chromosom 12q24, eine Region, die ebenfalls positive Kopplungsbefunde für die bipolare Störung aufweist, was eine mögliche Beteiligung der Reaktionskette $DAOA \rightarrow DAO \rightarrow \text{Serin} \rightarrow \text{Glutamatrezeptor}$ bei der Pathogenese unterstreicht. In ersten Therapiestudien mit D-Serin, Glycine und D-Cycloserine als Co-Aktivatoren des Glutamatrezeptors bei schizophrenen Probanden zeigte sich insbesondere D-Serin gegen die Positiv- und Negativsymptomatik wirksam (Javitt 2004). Beginnend mit der Arbeitsgruppe um Chumakov et al. (2002), die als erste eine SNPs basierte Assoziationsstudie für *G72/G30* mit schizophrenen Psychosen durchführte, folgten eine Reihe weiterer Studien, die die positiven Befunde für den Genlocus bei schizophrenen Probanden zumeist replizieren konnten und somit die Kopplungsbefunde bestätigten. Für die bipolare Störung konnte ebenfalls in verschiedenen Untersuchungen positive Assoziationsbefunde erhoben werden, so dass *G72/G30* für beide Erkrankungsgruppen ein Kandidatengen darstellt. Diese Überschneidung zwischen bipolarer Störung und schizophrenen Psychosen wird auch in der Studie von Schulze et al. (2005) deutlich, die einen Zusammenhang mit wahnhafter Symptomatik bei depressiven Patienten beschreibt, während für depressive Patienten ohne Wahnsymptomatik keine Assoziation mit SNPs in *G72/G30* gefunden werden konnte.

Die untersuchten SNPs, die zumeist aus der ursprünglichen Studie von Chumakov et al. (2002) übernommen wurden, sind - bis auf rs2391191 im 4. Exon - intronisch gelegen und lassen sich zwei vermuteten LD Blöcken zwischen rs3916965 und rs778294 sowie zwischen 778293 und rs1421292 zuordnen. Einen Überblick über die chromosomale Lage und den Aufbau von *G72* mit den untersuchten SNPs gibt die Abbildung 3.

Abbildung 3: : Chromosomale Position und Aufbau von G72 / G30 mit den untersuchten SNPs



Quelle: UCSC GenomBrowser May 2004

Die chromosomale Position (Basen 1049100000-1049833750) ist in 5 kB-Abständen markiert und der Locus schwarz dargestellt. Die Exone und vermutete Regulationsabschnitte sind für G30 gelb, für G72 blau hervorgehoben, die Pfeile ↑ markieren die untersuchten SNPs mit ID (rs)-Nummern. Die vermuteten LD-Blöcke 1 und 2 für die SNPs sind orange dargestellt.

Der 2. Block, für den ebenfalls positive Befunde beschrieben wurden, liegt distal von *G72/G30* in einer Region ohne bekannte oder postulierte Gene (www.ensembl.org). Die genaue Ausdehnung der beiden postulierten LD-Blöcke ist im 5'-Bereich von *G72/G30* teilweise noch nicht geklärt. Keiner der bisher untersuchten SNPs besitzt haplotypspezifische Eigenschaften und kann alleine als Marker für einen Haplotypen dienen (International HapMap Project: www.hapmap.org).

Von den zwölf Studien, die SNPs in *G72/30* untersuchten, befassten sich fünf mit der bipolaren Störung, eine Übersicht hierzu gibt die Tabelle 3. Auffallend ist die Heterogenität der Befunde, obwohl sich die Kollektive mit zumeist Europäischem Ursprung nur wenig voneinander unterscheiden. rs2391191 wurde als einziger SNP in allen bisherigen Studien untersucht, ohne jedoch einen positiven Assoziationsbefund zu erzielen. Bis auf rs3918342, der in allen drei Studien mit der bipolar affektiven Störung assoziiert werden konnte (Hattori et al. 2003, Schuhmacher et al. 2004, Schulze et al. 2005), und somit den besten Marker darzustellen scheint, konnten alle anderen Befunde in zumindest einer weiteren Studie nicht repliziert werden. So wurde eine zunächst gefundene Assoziation von rs1935062 mit der Erkrankung (Hattori et al. 2003, Chen et al. 2004) in der Folge nicht bestätigt (Schuhmacher et al. 2004). Ebenso die Befunde von Hattori et al. (2003) und Williams et al. (2006) für rs1341402, die im Gegensatz zu den Ergebnissen von Schuhmacher et al. (2004) stehen. Für eine Reihe weiterer SNPs in *G72/30*, rs3916965, rs1935058, rs947267 und rs778294 konnte in einer Studie ein positiver Befund erhoben werden. Da jedoch auch ein oder sogar mehrere negative Ergebnisse veröffentlicht wurden, bleibt für diese Marker eine Bestätigung der Assoziation noch abzuwarten.

Tabelle 3: Vorbefunde für G72/G30 SNPs auf Chromosom 13q33.2: Assoziation mit der bipolar affektiven Erkrankung

SNPs	Chr. Position	Hattori et al.	Chen et al.	Schumacher et al.	Schulze et al.	Williams et al.	Eigene Studie
rs1998654	104826843	nicht sig.	-	-	-	-	-
rs2181953	104854659	nicht sig.	-	-	-	-	-
rs978714	104865174	nicht sig.	-	-	-	-	-
rs1359387	104870136	nicht sig.	-	-	-	-	-
rs3916965	104901361	-	-	nicht sig.	nicht sig.	sig. assoziiert	-
rs1815686	104907485	nicht sig.	-	-	-	-	-
rs2027446	104907792	-	-	-	-	-	-
rs3916966	104908896	nicht sig.	-	-	-	-	untersucht
rs1935058*	104909351	sig. assoziiert	nicht sig.	-	-	nicht sig.	untersucht
rs1341402	104913510	sig. assoziiert	-	nicht sig.	-	sig. assoziiert	-
rs2391191	104917447	nicht sig.	nicht sig.	nicht sig.	nicht sig.	nicht sig.	untersucht
rs1935062*	104926137	sig. assoziiert	sig. assoziiert	nicht sig.	-	-	untersucht
rs947267	104937663	nicht sig.	sig. assoziiert	-	-	-	untersucht
rs778294	104940236	sig. assoziiert	-	nicht sig.	-	nicht sig.	-
rs9558575	104944661	-	-	-	-	-	untersucht
rs954581	104950267	nicht sig.	nicht sig.	-	-	nicht sig.	-
rs778334	104957669	nicht sig.	-	-	-	-	-
rs778293	104967200	-	-	-	-	nicht sig.	-
rs2012887	104967606	nicht sig.	-	-	-	-	-
rs3918342*	104983750	sig. assoziiert	-	sig. assoziiert	sig. assoziiert	-	untersucht
rs1421292	104996236	-	-	-	-	nicht sig.	-
Kollektiv		US-Amerikanisch	Deutsch	Deutsch	Deutsch/Polnisch	Englisch	Deutsch

sig. = signifikant, – nicht untersucht

* SNPs signifikant in der Meta Analyse von Detera–Wadleigh et al. 2006

SNPs im postulierten LD Block 1, SNPs im postulierten LD Block 2

Detera–Wadleigh et al. (2006) konnten in einer Meta-Analyse von SNPs in *G72/G30* für die bipolar affektive und die schizophrenen Psychosen für drei SNPs, rs1935058, rs1935062, rs3918342 eine signifikante Assoziation mit der bipolaren Störung finden, mit der höchsten Signifikanz für rs1935062. Nur rs3918342 erreichte für beide Erkrankungsgruppen eine statistische Signifikanz. Dagegen konnte rs2391191, der in der Meta-Analyse die höchste Signifikanz für eine Assoziation mit schizophrenen Psychosen erreichte, nicht mit der bipolaren Störung verknüpft werden. Somit stellt sich die Frage, ob in *G72/G30* verschiedene SNPs mit der bipolar affektiven und den schizophrenen Psychosen assoziiert sind, oder ob sich gemeinsame Marker identifizieren lassen.

2. Fragestellung

Im Rahmen dieser Dissertation sollte die Frage beantwortet werden, ob sich einzelne SNPs oder Haplotypen als biologische Marker affektiver Psychosen identifizieren lassen. Hierfür sollten Assoziations- und Haplotypuntersuchung an zwei Kandidatengen, *FKBP5* und *G72 DAOA/G30*, mit unterschiedlichen pathophysiologischen Theorien, durchgeführt werden. Des Weiteren sollte untersucht werden, ob eine Differenzierung des Kollektivs nach Karl Leonhard weitere Befunde bezüglich einer Assoziation mit der Erkrankung oder Auswirkungen auf klinische Variable des Krankheitsverlaufs erbringt.

Für *FKBP5*, einem auf der Kortisolhypothese basierenden Kandidatengen, wurde bereits eine Assoziation von SNPs in *FKBP5* mit dem Ansprechen auf Antidepressiva, aber nicht mit der Erkrankung selbst beschrieben (Binder et al. 2004). Die vorbeschriebenen Polymorphismen sollten in einem unabhängigen Kollektiv auf Assoziation mit affektiven Psychosen untersucht werden, um eine Rolle von *FKBP5* bei der Ätiopathogenese affektiver Psychosen zu überprüfen oder einen Einfluss auf verschiedene Variable des Krankheitsverlaufs zu bestätigen.

Das zweite Kandidatengen *G72 DAOA /G30* wurde zunächst hypothesenfrei durch positive Kopplungsbefunde des chromosomalen Locus für die bipolare Störung und schizophrenen Psychosen identifiziert. Neuere Befunde lassen einen Einfluss auf das glutamaterge Transmittersystem vermuten (Chumakov et al. 2002), was nach der Glutamathypothese eine wichtige Rolle in der Ätiopathogenese affektiver Psychosen spielt. In verschiedenen Studien konnten SNPs in *G72 DAOA /G30* mit der bipolaren Störung und schizophrenen Psychosen assoziiert werden, wobei die Ergebnisse für die einzelnen SNPs teilweise noch widersprüchlich sind und die genaue Ausdehnung der beiden postulierten LD-Blöcke im 5'-Bereich von *G72/G30* teilweise noch nicht geklärt werden konnte.

In der Studie sollte eine mögliche Assoziation von SNPs in *G72/G30* mit Affektpsychosen überprüft und eine Replikation der unterschiedlichen Vorbefunde versucht werden. Darüber hinaus sollten die vorbeschriebenen LD-Blöcke am 5'Ende von *G72* näher untersucht und die Blockstruktur genauer definiert werden. Aufgrund der vorbeschriebenen Assoziation mit schizophrenen Psychosen bzw. dem Phänotyp einer wahnhaften Depression (Schulze et al. 2005) sollte eine Assoziation von SNPs in *G72/G30* mit der Gruppe der zykliden Psychosen untersucht werden.

3. Material und Methoden:

Patientenkollektiv:

Die Probanden wurden aus Patienten der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie rekrutiert. Die diagnostische Einordnung wurde durch Prof. G. Stöber und PD Dr. Pfuhlmann vorgenommen. Für krankheitsspezifische Variablen (Krankheitsbeginn, Ersthospitalisierung, Anzahl der stationären Aufenthalte, stationäre Gesamtbehandlungsdauer, Anzahl der Suizidversuche) wurden Daten aus der medizinischen Dissertation von M. Jovrenovski verwendet und für das erweiterte Kollektiv ergänzt. Alle Probanden wurden entsprechend den Vorgaben der Ethikkommission der Universität Würzburg aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis.

Für die Untersuchung des Kandidatengens FKBP5 wurde eine Fall-Kontroll Studie mit 248 Probanden mit unipolar und bipolar affektiver Störung und 188 Kontrollen durchgeführt. Alle Probanden wiesen nach der ICD10 mindestens eine schwere depressive Episode mit somatischem Syndrom auf, was der früheren Sichtweise einer endogenen Depression entspricht. Nach der differenzierten Psychopathologie von Karl Leonhard wurde das Kollektiv weiter in Monopolar-Depressive (n=57) und Manisch-Depressive (n= 191) unterteilt. Verschiedene Parameter des Krankheitsverlaufs konnten für eine durchschnittliche Krankheitsdauer von ca. 14 Jahren ausgewertet werden (Tabelle 4). Das Alter bei Krankheitsbeginn lag bei der monopolen Depression mit einem Mittelwert von 41,6 Jahren bei Frauen und 42,1 Jahren bei Männern deutlich über den bei der manisch depressiven Erkrankung mit einem Mittelwert von jeweils 32,3 Jahren für Männer und Frauen. Ebenso differierte das Alter bei Ersthospitalisierung mit 45,1 Jahren bei Frauen und 47,9 Jahren bei Männern mit einer monopolen Depression im Vergleich zu 38,8 Jahren bei Frauen und 36,2 Jahren bei Männern mit manisch-depressiver Erkrankung. Bei der Gesamtdauer der stationären Aufenthalte zeigten sich dagegen eher geschlechtsspezifische Unterschiede mit einem längeren Aufenthalt der Frauen - 47,8 Wochen bei der monopolen Depression und 46,9 Wochen bei der manisch-depressiven Erkrankung – während Männer mit einer monopolen Depression durchschnittlich 33,2 Wochen und mit einer manisch-depressiven Erkrankung 38,5 Wochen stationär behandelt wurden. Die Anzahl der Suizidversuche war bei der Gruppe der manisch-depressiven Erkrankung mit

0,8 bei Männern und Frauen fast doppelt so hoch wie bei der monopolen Depression mit durchschnittlich 0,48 Suizidversuchen bei Frauen und 0,4 bei Männern.

Tabelle 4: Überblick über das Kollektiv und die untersuchten klinischen Variablen.

	Monopolare Depression (n=57)				Manisch-depressive Erkrankung (n=191)				Gesamtkollektiv (n=248)					
	Männer (n=32)		Frauen (n=25)		Männer (n=122)		Frauen (n=69)		Männer (n=154)		Frauen (n=94)		Gesamt (n=248)	
	MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD
Alter bei Krankheitsbeginn (Jahre)	42,1	16,5	41,6	15,9	32,3	12,1	32,3	12,9	34,3	14,3	35,1	15,1	34,6	14,5
Alter bei Ersthospitalisierung (Jahre)	47,9	17,9	45,1	13,3	36,2	13,6	38,8	14,7	38,6	15,3	40,5	14,5	39,3	15,0
Alter bei Studieneinschluss (Jahre)	53,8	16,8	55,9	11,8	44,6	15,4	48,7	15,1	46,6	16,1	50,7	14,6	48,1	15,6
Gesamtdauer der stationären Aufenthalte (Wochen)	33,2	24,8	47,8	53,2	38,5	56,6	46,9	58,9	37,4	51,6	47,1	57,2	41,1	53,9
Krankheitsdauer (Jahre)	12,3	14,2	14,6	8,4	12,9	11,2	16,5	13,4	12,8	11,9	15,0	13,0	14,0	12,4
Anzahl der Suizidversuche	0,4	0,6	0,48	1,0	0,8	1,7	0,8	1,6	0,7	1,5	0,7	1,5	0,7	1,5
Anzahl der stationären Behandlungen	3,4	2,8	5,8	4,9	4,8	6,9	5,1	4,8	4,5	6,3	5,3	4,8	4,8	5,8

MW: Mittelwert SD: Standardabweichung

Untersuchte Marker in FKBP5:

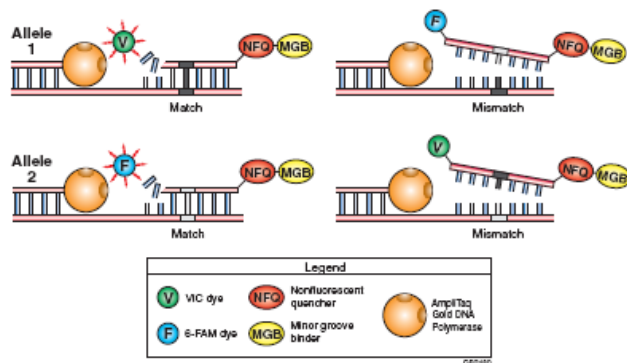
Um eine Replikation der Befunde von Binder et al. (2004) zu ermöglichen, wurden für die Studie die SNPs rs4713916, rs1360780 und rs3800373 in FKBP5 ausgewählt.

Zur Prüfung einer Assoziation des Kandidatengens *G72/G30* sowohl mit wahnhaften, als auch affektiven Störungen (Detera-Wadleigh et al. 2006), wurde für eine weitere Fall-Kontroll-Studie das für *FKBP5* verwendete Kollektiv um Erkrankte mit zykliden Psychosen erweitert, da diese neben einem bipolaren Verlauf auch wahnhafte Symptome aufweisen. Das untersuchte Kollektiv umfasste somit 248 Probanden mit affektiven Psychosen, 181 Probanden mit zykliden Psychosen und 188 Kontrollen. Zur besseren Analyse der LD-Blöcke wurde neben den SNPs rs3916966, rs1935058, rs2391191, rs1935062, rs947267, rs3918342, auch der bisher noch nicht untersuchte SNP rs9558575 am 5'-Ende vom *G72* in die Studie eingeschlossen.

Allel- und Genotypisierung:

Für die Genotypisierung wurden TaqMan[®]- Assays von Applied Biosystems benutzt. Bei dieser Methode werden mithilfe fluoreszenzmarkierter DNA-Sonden während einer Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR) allelspezifisch Fluoreszenzfarbstoffe freigesetzt, die anschließend gemessen und ausgewertet werden können. Für das Allel 1 wurde der Fluoreszenzfarbstoff „VIC“ und für das Allel 2 der Fluoreszenzfarbstoff „FAM“ verwendet (Abbildung 4). Der Farbstoff kann nur im Falle einer allelspezifischen Kopplung der fluoreszenzmarkierten DNA-Sonde durch das Enzym Polymerase (orange) während der PCR-Reaktion freigesetzt werden, wobei anschließend durch den Quencher (rot), nur der freigesetzte Farbstoff detektiert wird. Je nach gemessener Fluoreszenz ist so eine allelspezifische Zuordnung der DNA-Probe möglich.

Abbildung 4: Taqman Assay zur Genotypisierung



Nach Livak et al. 1995

Die mit V (VIC) grün und F (FAM) blau markierten Sonden koppeln spezifisch an Allel 1 oder Allel 2 an den DNA-Strang. Der Farbstoff wird durch das Enzym Polymerase (orange) während der PCR-Reaktion freigesetzt.

Die PCR wurde jeweils in einer 96 Well-Platte ABgeneThermo-Fast[®] 96 PCR Detection Plate mit einem Reaktionsvolumen von 25µl durchgeführt. Darin waren 10 µl 2x TaqMan[®] Universal PCR Master Mix NoAmpErase[®] UNG (Applied Biosystems) sowie jeweils für jedes Allel 1 µl TaqMan[™] SNP Genotyping Assay mit den Primern und den allelspezifischen Fluoreszenzmarkern enthalten. Ferner wurden 5 µl DNA - Lösung mit 20 ng DNA und 8 µl H₂O zugegeben. Um Verdunstungsverluste während der PCR zu vermeiden, wurden zur Abdeckung „optical adhesive covers“ von Applied Biosystems verwendet. Für die PCR wurde die Maschine Zyklor Gradient von Biometra benutzt mit zunächst 10 min bei 95° C zur Polymeraseaktivierung (AmpliTaq Gold) und anschließend 40 Zyklen von jeweils 15 Sekunden bei 92° C zur Denaturierung gefolgt von 1 Minute bei 60° C für die Polymerasereaktion. Die allelspezifische Fluoreszenz wurde anschließend mithilfe eines „ABI PRISM[®] 7000 sequence detection system“ (Applied Biosystems) gemessen und ausgewertet. Die Ergebnisse wurden von zwei Mitarbeitern unabhängig voneinander überprüft.

Für die SNPs rs947267, rs 3800373, rs1360780, rs2391191, rs4713916, rs3918342 konnten TaqMan[™] Validated SNP Genotyping Assays verwendet werden, die dabei

verwendeten Primer werden von der Firma leider nicht mitgeteilt. Die übrigen Assays für die SNPs rs1935058, rs1935062, rs9558575 und rs3916966 wurden mithilfe der Software „File Builder“ designed und von Applied Biosystems hergestellt.

TaqMan Assays:

TaqMan™ Validated SNP Genotyping Assays:

rs947267: Assay ID: C__9238413_10, Context Sequence:

GCTTTTGCTGTTGTTCTGTACTAAG[G/T]CCATGTTCTTTTTTAAAAAAGTGAT

rs 3800373: Assay ID: C__27489960_10, Context Sequence:

GAAGAGCAACTATTTATTTGTCAAC[A/C]CTACAGATTTTGTTTTTTAAAAATTA

rs1360780: Assay ID: C__8852038_10, Context Sequence:

GAAGGCTTTCACATAAGCAAAGTTA[C/T]ACAAAACAAAAATTCTTACTTGCTA

rs2391191: Assay ID: C__16000591_10, Context Sequence:

AAAATCTACTTCATAGGTTTTCAA[A/G]GAGCATTCTTCTGAGCAAATCTGAA

rs4713916: Assay ID: C__1979246_10, Context Sequence:

TCTCTGGACTCCTACATTTTCCTCT[A/G]TCTTGGTCCAATAACTCCTCACTAT

rs3918342: Assay ID: C__27497534_10, Context Sequence:

GAAAAATTTGAGCATCAGCACCTTA[C/T]GTGTCATGCTAAGATAGTGAATGAG

Custom Taqman(R) SNP Genotyping Assay:

rs1935058: Reporter1(VIC): AAGAGGTTACAAACTT

Reporter2(FAM): ATTAAGAGATTACAAACTT

Forward Primer: CAAATGTTTGCCCTTCTGTAAGCA

Reverse Primer: TGTGTTTGTAACAAGAGTCAGCACT

rs1935062: Reporter1(VIC): AGTATTTCCATATTAAACTTTTTAA

Reporter2(FAM): ATTTCCATATTAACGTTTTAA

Forward Primer: TGAATCTTTAAGGCAATTTGAAATCCAATCATT

Reverse Primer: CAATAAAGACACTACCAACATCTTACTTTGTC

rs9558575: Reporter1(VIC): TTAATCATTACTGCTTCATG

Reporter2(FAM): CTCATTTACTGATTCATG

	Forward Primer:	GTGTA ACTACTAAACTCTTCTAAACAAAACCTTTACTTA
	Reverse Primer:	TGACTAGGCTGCGCCAAAATAT
rs3916966:	Reporter1(VIC):	CCTGCCTTCTACTCACT
	Reporter2(FAM):	CTGCCTTCTCCTCACT
	Forward Primer:	GGCTTCTATAGCATCACTTCACACT
	Reverse Primer:	GTGGGAAAGCCCTGGAGATG

Statistik:

Der Test auf Hardy-Weinberg Gleichverteilung wurde mit dem exakten Test nach Weir durchgeführt. Zur Auswertung der Allel- und Genotypverteilung wurden der exakte Test nach Fisher und der Cochran-Armitage-Test benutzt, um die Verteilung zwischen Erkrankten und Kontrollen zu vergleichen. Der Test auf Assoziation und die Berechnung der Haplotypen erfolgte mit dem Programm FAMHAP (Zaykin et al. 2002).

Methodenbedingt kann hier kein Koinfidenzintervall angegeben werden. Der P-Wert der Statistik wurde durch permutationsbasierte Verfahren mit dem Programm HTR ermittelt (Becker et al. 2005). Für die klinischen Daten erfolgte die Auswertung mithilfe von Varianzanalysen (ANOVA) sowie als verteilungsunabhängiges Verfahren mit dem Kruskal-Wallis-Test als alternatives nichtparametrisches Verfahren. Mithilfe von permutationsbasierten Tests wie FAMHAP und HAPCC (Becker et al. 2005) wurde eine Assoziation von Haplotypen mit dem Gesamtkollektiv, aber auch spezifisch für die Gruppe der monopolaren, manisch-depressiven und zykliden Psychosen untersucht. Es wurden dabei alle 127 möglichen Markerkombinationen überprüft, die angegebenen p-Werte wurden jeweils mittels 100000 Replikationen bestimmt. Um eine Ergebnisverfälschung durch multiples Testen zu verhindern, wurden die globalen p-Werte korrigiert.

Zur graphischen Darstellung der Linkage Disequilibrium (LD) Werte wurde die Software „Graphical Overview of Linkage Disequilibrium“ (Gold) verwendet, die einem bestimmten LD-Wert zwischen zwei Markern jeweils eine farbkodierte Fläche zuordnet (<http://www.sph.umich.edu/csg/abecasis/GOLD/>).

DNA-Extraktion aus EDTA-Blut:

Zur DNA-Extraktion wurde die modifizierte Aussalzmethode nach Miller (1988) verwendet. Das EDTA-Blut wurde aus S-Monovetten[®] in 50 ml Polypropylen (PP)-Röhrchen umgefüllt. Die S-Monovetten wurden mit Lysispuffer gespült und in 50 mL PP-Röhrchen entleert. Die PP-Röhrchen wurden auf 40 mL mit Lysispuffer aufgefüllt und für 15 Minuten bei -4° C gekühlt. Dann wurden die Blutröhrchen 15 Minuten bei 4° C und 1500 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert. Der Überstand wurde verworfen. Das Zellpelett wurde je Röhrchen in 10 mL Kernlysispuffer, 600 µL 10% SDS und 500 µL Pronase E mit der Pasteurpipette gelöst und für 12 Stunden ins Wasserbad bei 37° C gestellt. Anschließend wurden die Röhrchen mit je 3,5 mL 6M NaCl aufgefüllt und 15 Sekunden geschüttelt. Danach wurden sie 20 Minuten bei 24° C und 4000 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert. Der Überstand wurde in neue 50 mL PP-Röhrchen dekantiert. Die PP-Röhrchen wurden auf 25 mL mit Isopropanol aufgefüllt gemischt. Die DNA wurde mit der Glaspipette ohne Isopropylalkohol in ein Nunc Cryp Tube umgefüllt und in 500µL TE-Puffer gelöst. Nach ca. 72 Stunden DNA-Homogenisierung wurde die Konzentration mit dem Biophotometer gemessen.

4. Ergebnisse

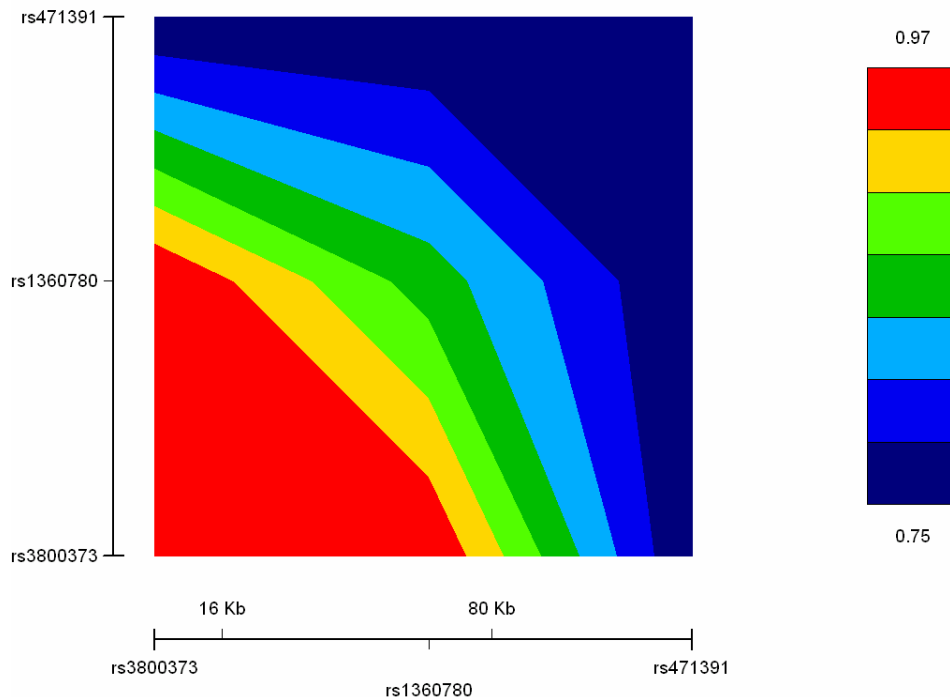
4.1 FKBP5

4.1.1 Power-Analyse und Linkage Disequilibrium

Basierend auf der Kortisolhypothese affektiver Psychosen wurden für das Kandidatengen *FKBP5* auf dem Chromosom 6 p21 die SNPs rs4713916, rs1360780 und rs3800373 in einer Fall-Kontroll-Studie untersucht. Es wurden für jeden Probanden alle SNPs bestimmt. Um die Aussagekraft der Studie zu bestimmen, wurde ferner eine Power-Analyse durchgeführt. Hierbei erreichte die Studie mit 248 Fällen und 188 Kontrollen eine Power von 80% (bei $\alpha = 0.05$) um ein Suszeptibilitätsgen mit einer angenommenen Populationsfrequenz von 0.3 zu entdecken unter der Annahme, dass das krankheitsverursachende Allel rezessiv vererbt wird mit einem relativen Risiko von 2,8.

Die SNPs befinden sich zueinander im Verteilungsungleichgewicht. Die LD (standardized linkage disequilibrium) gibt an, inwieweit die Marker zusammen transmittiert werden. Bei den Kontrollen fand sich eine LD von $D' = 0.751$ zwischen rs4713916 und rs1360780, zwischen rs4713916 und rs3800373 von $D' = 0.750$, und $D' = 0.971$ zwischen rs1360780 und rs3800373. Während die Marker rs1360780 and rs3800373 fast immer zusammen transmittiert werden, trifft dies für die übrigen Markerkombinationen in ca. 25% der Fälle nicht zu. Abbildung 5 gibt einen graphischen Überblick der LD für die untersuchten SNPs, einen bestimmten LD-Wert zwischen zwei Markern ist jeweils eine farbkodierte Fläche zugeordnet.

Abbildung 5: Graphische Darstellung des Verteilungsungleichgewichts für die untersuchten SNPs, rot zeigt eine hohe ($D' = 0,97$), blau eine niedrige ($D' = 0,75$) LD an.



4.12 Allel- und Genotypisierung

Da die diagnostische Einteilung nach der ICD10 im Längsschnittverlauf einen unklaren Anteil an Diagnosewechselln von unipolarer hin zu der bipolaren affektiven Störung aufweist (Schwartz et al. 2000), wurden für die Auswertung beide Krankheitsentitäten als affektive Psychosen zusammengefasst. Zur weiteren Differenzierung erfolgte eine Aufteilung des Kollektivs in die manisch depressive Erkrankung (MDE) und die monopolare Depression nach Leonhard. Der Marker rs4713916, wich vom HWE (Hardy-Weinberg-Gleichgewicht) durch eine signifikante Häufung des heterozygoten Genotyps ab ($P=0.048$: manisch-depressive Erkrankung: beobachtet 96, erwartet 84, manisch-depressive Erkrankung und Monopolare: beobachtet 122, erwartet 108). Die Verletzung des Hardy-Weinberg-Gleichgewichts könnte ein Indiz für eine Assoziation sein, dies wurde aber durch die restlichen Versuchsergebnisse nicht gestützt. Vielmehr ist hier, nach Ausschluss eines Typisierungsfehlers, ein Zufallsbefund wahrscheinlich. Die Allel- und

Genotypverteilung zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen Fällen und Kontrollen bei den untersuchten SNPs (Tabelle 5). Weder für die Gruppe der Affektpsychosen nach ICD 10, noch für die Untergruppen manisch-depressive Erkrankung und monopolare Depression nach Leonhard, wurde im Test auf Assoziation mit der Erkrankung das Signifikanzniveau erreicht. Den stärksten Anhalt für eine Assoziation ergab sich für den SNP rs4713916 für das Gesamtkollektiv ($p = 0,12$) und die manisch-depressive Erkrankung ($p = 0,11$), nicht jedoch für die monopolare Depression ($p = 0,49$; Tabelle 5). Bei den übrigen Markern rs1360780 und rs3800373 ergab sich bei p-Werten zwischen 0,48 und 0,93 kein Hinweis für einen Trend (Tabelle 5).

Tabelle 5: Allele und Genotypverteilung der untersuchten SNPs in FKBP5, nach Diagnosen geordnet:

Kontrollen (n=188)							Affektpsychosen nach ICD 10 (n=248)							
SNP	Allel		Genotyp			HWE	Allel			Genotyp			HWE	P- *
	1 (%)	2 (%)	11	12	22		1 (%)	2 (%)	P- +	11	12	22		
rs4713916 A/G	110 (29,3)	266 (70,7)	18	74	96	0,50	160 (32,3)	336 (67,7)	0,38	19	122	107	0,048	0,12
rs1360780 C/T	262 (69,7)	114 (30,3)	94	74	20	0,35	338 (68,2)	158 (31,8)	0,66	114	110	24	0,73	0,86
rs3800373 T/G	275 (73,1)	101 (26,9)	102	71	15	0,60	344 (69,4)	152 (30,6)	0,23	115	114	19	0,20	0,87
Kontrollen (n=188)							Manisch-depressive Erkrankung nach Leonhard (n=191)							
SNP	Allel		Genotyp			HWE	Allel			Genotyp			HWE	P- *
	1 (%)	2 (%)	11	12	22		1 (%)	2 (%)	P- +	11	12	22		
rs4713916 A/G	110 (29,3)	266 (70,7)	18	74	96	0,50	124 (32,4)	258 (67,5)	0,35	14	96	81	0,04	0,11
rs1360780 C/T	262 (69,7)	114 (30,3)	94	74	20	0,35	258 (67,5)	124 (32,4)	0,53	87	84	20	0,97	0,93
rs3800373 T/G	275 (73,1)	101 (26,9)	102	71	15	0,60	263 (68,8)	119 (31,2)	0,20	87	89	15	0,23	0,80
Kontrollen (n=188)							Monopolare Depression nach Leonhard (n=57)							
SNP	Allel		Genotyp			HWE	Allel			Genotyp			HWE	P- *
	1 (%)	2 (%)	11	12	22		1 (%)	2 (%)	P- +	11	12	22		
rs4713916 A/G	110 (29,3)	266 (70,7)	18	74	96	0,50	36 (31,6)	78 (68,4)	0,64	5	26	26	0,68	0,49
rs1360780 C/T	262 (69,7)	114 (30,3)	94	74	20	0,35	80 (70,2)	34 (29,8)	1,0	27	26	4	0,50	0,48
rs3800373 T/G	275 (73,1)	101 (26,9)	102	71	15	0,60	81 (71,1)	33 (28,9)	0,72	28	25	4	0,62	0,92

HWE: P-Wert nach Weir's test für Hardy-Weinberg Equilibrium + : P-Wert nach Fisher's exact test * : P-Wert nach Armitage's trend test

4.1.3 Haplotypenanalyse

In der Haplotypenanalyse vereinigten die Haplotypen G-C-T und A-T-G, 86.2% der Studienpopulation auf sich, ohne jedoch eine Assoziation mit der Erkrankung zu zeigen. Für die Affektpsychosen zeigte sich kein Unterschied zwischen Erkrankten und Kontrollen, mit Ausnahme des seltenen Haplotypen G-C-G (Odds ratio (OR) 6,81), der jedoch rechnerisch in nur 2,1% der Fälle und 0,3% der Kontrollen vorkommt (Tabelle 6). In der Gruppe der manisch-depressiv Erkrankten erreichte der Haplotyp G-C-G (OR 6,4) ebenfalls als einziger statistische Signifikanz, bei jedoch ähnlich geringer Frequenz von 1,9% der Fälle. Auch im monopolen Sample zeigt dieser Haplotyp als einziger eine signifikante Assoziation mit der Erkrankung (OR 9,03), bei einer vergleichbaren Frequenz von 2,7% bei den Erkrankten (Tabelle 6).

Tabelle 6: Haplotypenverteilung in FKBP5 nach Diagnosen:

Affektpsychosen					
rs4713916	rs1360780	rs3800373	Kontrollen (%)	Affektpsychosen (%)	Odds ratio*
G	C	T	64,3	60,7	0,86
A	T	G	21,9	24,8	1,18
A	C	T	4,8	5,2	1,1
G	T	G	4,4	3,6	0,8
A	T	T	2,4	2,1	0,88
G	T	T	1,7	1,4	0,82
G	C	G	0,3	2,1	6,81
A	C	G	0,3	0,1	0,51
Manisch-depressive Erkrankung (MDE)					
rs4713916	rs1360780	rs3800373	Kontrollen (%)	MDE (%)	Odds ratio*
G	C	T	64,3	60	0,83
A	T	G	21,8	25	1,19
A	C	T	4,8	5,4	1,12
G	T	G	4,4	4,1	0,91
A	T	T	2,3	1,9	0,83
G	T	T	1,7	1,5	0,89
G	C	G	0,3	1,9	6,4
A	C	G	0,3	0,2	0,72
Monopolare Depression					
rs4713916	rs1360780	rs3800373	Kontrollen (%)	Monopolar (%)	Odds ratio*
G	C	T	64,3	62,8	0,94
A	T	G	21,9	24,3	1,15
A	C	T	4,8	4,7	0,99
G	T	G	4,4	2	0,43
A	T	T	2,4	2,5	1,08
G	T	T	1,7	1	0,59
G	C	G	0,3	2,7	9,03
A	C	T	0,03	0	0,06

* berechnet mit FAMHAP

4.14 Klinische Variablen

Eine Auswertung der zuvor erhobenen klinischen Variablen (Alter bei Krankheitsbeginn, Alter bei Ersthospitalisierung, Alter bei Studieneinschluss, Gesamtdauer der stationären Aufenthalte, Krankheitsdauer, Anzahl der Suizidversuche, Anzahl der stationären Behandlungen), ließ keinen Einfluss der Genotypen auf den Krankheitsverlauf wie Anzahl und Dauer der stationären Aufenthalte erkennen. Bei den Affektpsychosen erreichte kein Genotyp für die untersuchten Variablen in der Varianzanalyse und im Test nach Kruskal-Wallis statistische Signifikanz (Tabelle 7). Dabei reichten die p-Werte von 0,21 (Erkrankungsdauer in Jahren für rs1360780) bis 0,96 (Krankheitsbeginn in Jahren für rs4713916). Einen graphischen Überblick über die klinischen Variablen für die einzelnen Genotypen gibt Abbildung 6.

Auch bei dem Sample mit manisch-depressiver Erkrankung erreichte kein Marker statistische Signifikanz. Ähnlich wie bei den Affektpsychosen zeigte sich ein Trend für die Marker rs1360780 (Erkrankungsdauer in Jahren mit $p = 0,13$ Varianzanalyse und $p = 0,15$ Kruskal-Wallis), weitere Hinweise für eine Assoziation ergaben sich jedoch nicht (Tabelle 8).

Im Gegensatz hierzu zeigte sich bei den monopolar Depressiven eine Assoziation für rs4713916 Genotyp AA mit einer kürzeren Gesamterkrankungsdauer von 0,8 Jahren im Vergleich zu durchschnittlich 14 Jahren ($p = 0,01$ Kruskal-Wallis und $p = 0,08$ Varianzanalyse). Aufgrund der geringen Fallzahl ($n = 5$) lässt sich jedoch ein Zufallsbefund nicht ausschließen (Tabelle 9).

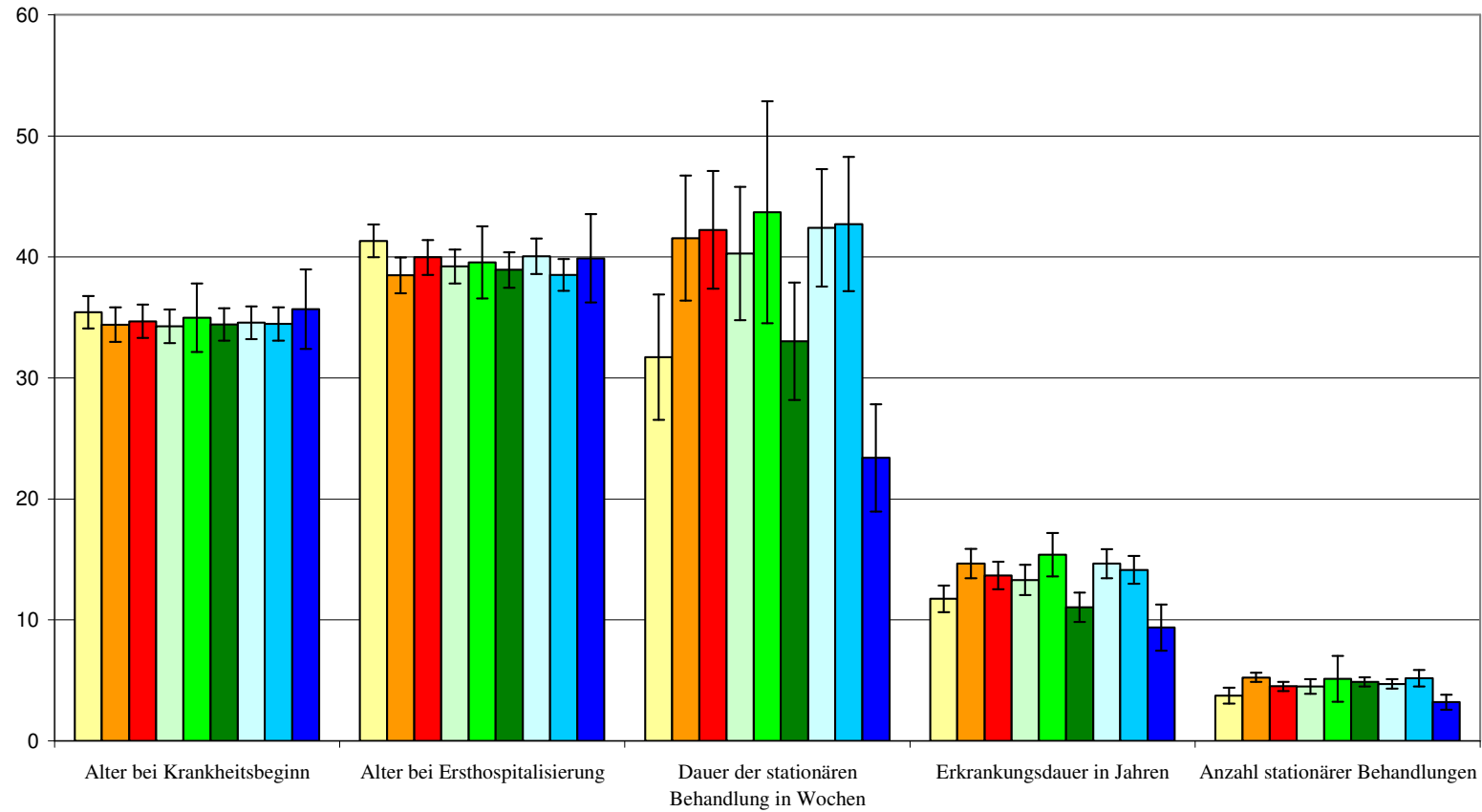
Eine zusätzlich durchgeführte Analyse der 3-Locus Haplotypen ergab keine Assoziation mit klinischen Variablen, weder im Gesamtkollektiv noch in einer nach Diagnose getrennten Auswertung. Bei den 2-Locus Haplotypen ergab sich für rs1360780T - rs3800373G ein Zusammenhang mit einer längeren Gesamterkrankungsdauer ($p = 0,045$).

Tabelle 7: Klinische Variable für die Affektpsychosen nach ICD10 in Abhängigkeit vom Genotyp:

Affektpsychosen															
SNP	rs4713916					rs1360780					rs3800373				
Genotyp	11	12	22	P+	P*	11	12	22	P+	P*	11	12	22	P+	P*
	19	122	107			114	110	24			115	114	19		
Krankheitsbeginn (in Jahren)	35,42	34,4	34,67	0,96	0,81	34,27	34,97	34,42	0,94	0,9	34,56	34,46	35,68	0,94	0,89
Dauer der Erkrankung (in Jahren)	11,74	14,66	13,68	0,59	0,42	13,31	15,39	11,04	0,21	0,35	14,65	14,14	9,37	0,22	0,28
Ersthospitalisierung (in Jahren)	41,32	38,47	39,96	0,63	0,52	39,21	39,55	38,92	0,98	0,94	40,05	38,51	39,89	0,73	0,86
Stationäre Aufenthalte (Anzahl)	3,74	5,25	4,51	0,44	0,86	4,5	5,13	4,88	0,72	0,53	4,71	5,18	3,21	0,37	0,45
Stationäre Aufenthalte (Gesamtdauer in Wochen)	31,71	41,55	42,23	0,73	0,82	40,28	43,69	33,02	0,67	0,49	42,4	42,71	23,39	0,33	0,32
Suizidversuche (Anzahl)	0,47	0,84	0,63	0,44	0,79	0,74	0,77	0,38	0,5	0,52	0,72	0,79	0,26	0,37	0,24

P+ :Varianzanalyse P*:Kruskal-Wallis

Abbildung 6: Graphische Übersicht für die Affektpsychosen: Klinische Variable mit Genotypen und Angabe des Fehlers vom Mittelwert (I). Kein Parameter erreichte statistische Signifikanz.



Genotypen: rs4713916: 11 rs1360780: 11 rs3800373: 11
 12 12 12
 22 22 22

Tabelle 8: Klinische Variable für die manisch-depressive Erkrankung nach Leonhard in Abhängigkeit vom Genotyp:

Manisch-depressive Erkrankung															
SNP	rs4713916					rs1360780					rs3800373				
Genotyp	11	12	22	P+	P*	11	12	22	P+	P*	11	12	22	P+	P*
	14	96	81			87	84	20			87	89	15		
Krankheitsbeginn (in Jahren)	30,29	32,54	32,67	0,82	0,96	32,26	32,38	33,35	0,95	0,88	32,54	31,96	34,6	0,77	0,8
Dauer der Erkrankung (in Jahren)	15,64	14,83	13,23	0,62	0,45	13,09	16,12	11,1	0,13	0,15	14,4	14,91	9	0,22	0,29
Ersthospitalisierung (in Jahren)	38,29	36,64	37,54	0,87	0,83	37,05	36,86	38,75	0,86	0,84	38,06	35,78	39,93	0,41	0,63
Stationäre Aufenthalte (Anzahl)	3,57	5,6	4,35	0,28	0,87	4,37	5,43	5,2	0,52	0,34	4,64	5,48	3,2	0,36	0,55
Stationäre Aufenthalte (Gesamtdauer in Wochen)	30,46	42,47	42,33	0,76	0,99	39,93	44,76	34,93	0,74	0,57	42,8	43,35	23,37	0,44	0,62
Suizidversuche (Anzahl)	0,57	0,95	0,67	0,46	0,83	0,82	0,88	0,4	0,5	0,57	0,79	0,9	0,27	0,39	0,22

P+: Varianzanalyse P*: Kruskal-Wallis

Tabelle 9: Klinische Variable für die Monopolare Depression nach Leonhard in Abhängigkeit vom Genotyp:

Monopolare Depression															
SNP	rs4713916					rs1360780					rs3800373				
Genotyp	11	12	22	P+	P*	11	12	22	P+	P*	11	12	22	P+	P*
	5	26	26			27	26	4			28	25	4		
Krankheitsbeginn (in Jahren)	49,8	41,27	40,92	0,52	0,44	40,74	43,35	39,75	0,82	0,82	40,82	43,36	39,75	0,82	0,8
Dauer der Erkrankung (in Jahren)	0,8	14	15,08	0,08	0,01	14	13,04	10,75	0,89	0,64	15,43	11,4	10,75	0,51	0,33
Ersthospitalisierung (in Jahren)	49,8	45,23	47,5	0,8	0,8	46,19	48,23	39,75	0,61	0,6	46,25	48,24	39,75	0,61	0,58
Stationäre Aufenthalte (Anzahl)	4,2	3,92	5,04	0,6	0,41	4,93	4,15	3,25	0,65	0,52	4,92	4,12	3,25	0,63	0,39
Stationäre Aufenthalte (Gesamtdauer in Wochen)	35,2	38,15	41,9	0,92	0,53	41,39	40,23	23,5	0,71	0,51	41,16	40,44	23,5	0,71	0,48
Suizidversuche (Anzahl)	0,2	0,42	0,5	0,75	0,67	0,48	0,42	0,25	0,86	0,81	0,5	0,4	0,25	0,81	0,62

P+: Varianzanalyse P*: Kruskal-Wallis

4.2. Ergebnisse G72 / G30

4.2.1 Power-Analyse und LD

Zur Prüfung einer Assoziation des Kandidatengens *G72/G30* auf Chromosom 13q33 mit affektiven und zyklischen Psychosen wurden in einer Fall-Kontroll-Studie die SNPs rs3916966, rs1935058, rs2391191, rs1935062, rs947267, rs3918342 und rs9558575 untersucht. Es wurden für jeden Probanden alle SNPs bestimmt. Um die Aussagekraft der Studie zu bestimmen, wurde ferner eine Power-Analyse durchgeführt. Hierbei erreichte die Studie mit 429 Fällen und 188 Kontrollen eine Power von 80% (bei $\alpha = 0.05$) um ein Suszeptibilitätsgen mit einer angenommenen Populationsfrequenz von 0,3 zu entdecken unter der Annahme, dass das krankheitsverursachende Allel rezessiv vererbt wird mit einem relativen Risiko von 2,6.

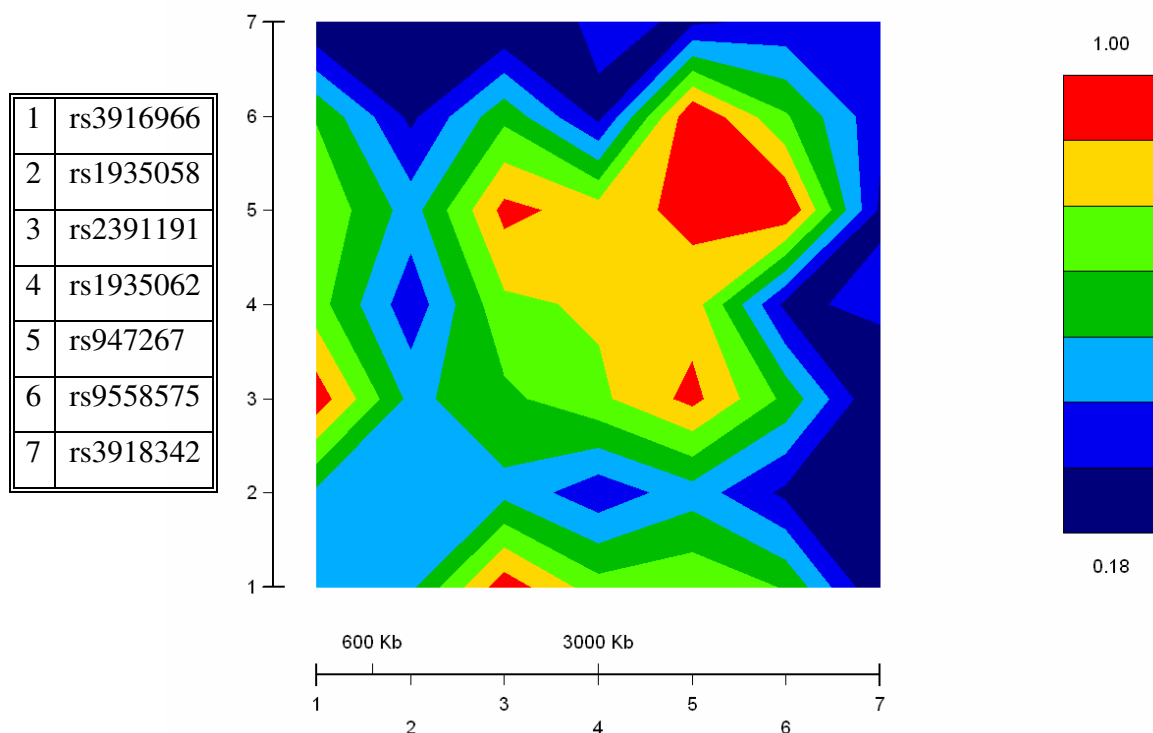
Alle untersuchten Marker befinden sich im HWE (Hardy-Weinberg-Gleichgewicht). Bei der Analyse des Verteilungsungleichgewichts zeigte sich ein LD-Block für die zentral in *G72/G30* gelegenen SNPs (Abbildung 8), der die Marker rs3916966 bis rs9558575 (D' von 0,64) umfasst, die SNPs werden zumeist zusammen transmittiert (Tabelle 10). Der weiter distal gelegene SNP rs3918342 wird dagegen häufiger getrennt von den übrigen SNPs transmittiert (D' zwischen 0,18 und 0,33), und ist nur gering mit den übrigen SNPs gekoppelt. In der Tabelle 10 sind die errechneten LD-Werte dargestellt.

Tabelle 10: Verteilungsungleichgewicht (LD) für die untersuchten Marker in *G72/G30*, die gekoppelten SNPs sind grau unterlegt.

LD zwischen SNPs bei Kontrollen: obere Hälfte D' untere P							
	rs1935058	rs947267	rs1935062	rs2391191	rs3916966	rs9558575	rs3918342
rs1935058	–	0,48	0,34	0,50	0,51	0,27	0,19
rs947267	0,30	–	0,83	0,92	0,75	1,00	0,28
rs1935062	0,33	0,53	–	0,74	0,70	0,76	0,33
rs2391191	0,43	0,49	0,61	–	0,96	0,62	0,18
rs3916966	0,45	0,53	0,65	0,73	–	0,64	0,18
rs9558575	0,26	0,62	0,73	0,53	0,57	–	0,33
rs3918342	0,15	0,23	0,26	0,12	0,15	0,25	–

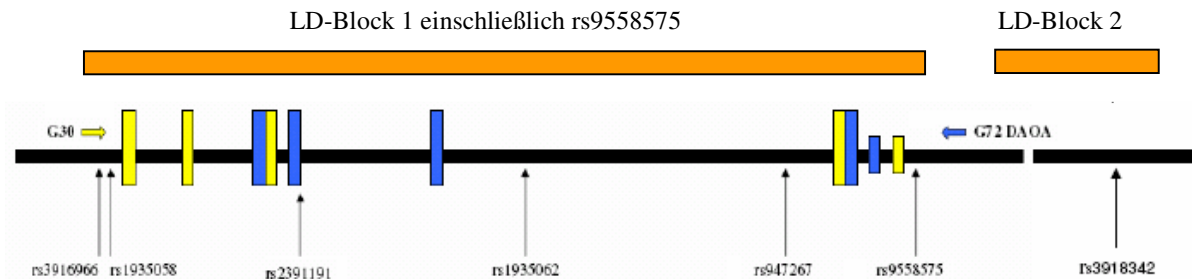
Abbildung 7 gibt einen graphischen Überblick der LD für die untersuchten SNPs, einen bestimmten LD-Wert zwischen zwei Markern ist jeweils eine farbkodierte Fläche zugeordnet.

Abbildung 7: Graphische Darstellung des Verteilungsungleichgewichts für die untersuchten SNPs in *G72/G30*: rot zeigt eine hohe ($D' = 1$), blau eine niedrige ($D' = 0,18$) LD an.



Die in früheren Studien angenommenen LD-Blöcke in *G72/G30* (Detera-Wadleigh et al. 2006) können mithilfe der Untersuchungsergebnisse genauer eingegrenzt werden. Der erste LD-Block schließt den neu untersuchten SNP rs9558575 am 5`Ende von *G72* mit ein, reicht jedoch nicht bis zum distal gelegenen Marker rs3918342, der einem zweiten LD-Block zuzurechnen ist. Die Abbildung 8 gibt einen Überblick über die Lage der SNPs in *G72/G30* und die Ausdehnung der LD-Blöcke.

Abbildung 8: Chromosomale Position und Aufbau von G72 / G30 mit SNPs mit neu bestimmten LD-Blöcken:



Die chromosomale Region ist schwarz dargestellt. Die Exone und vermutete Regulationsabschnitte sind für G30 gelb, für G72 blau hervorgehoben, die Pfeile \uparrow markieren die untersuchten SNPs. Die LD-Blöcke sind orange dargestellt. Der 1. LD-Block schließt den neu untersuchten SNP rs9558575 mit ein.

4.2.2 Allel- und Genotypisierung

Für die untersuchten Marker zeigte sich eine relativ hohe Heterozygotenrate zwischen 40% und 50%, die die Aussagekraft der verwendeten SNPs stützt (Tabelle 11). Die Allel- und Genotypverteilung zeigte bei den affektiven Psychosen für die Gruppe der manisch-depressiven Erkrankung keinen signifikanten Unterschied zwischen Fällen und Kontrollen, somit ergab sich kein sicherer Anhalt für eine Assoziation mit der Erkrankung (Tabelle 11). Auch der in drei früheren Studien beschriebene rs3918342 erreichte keine statistische Signifikanz ($p = 0,3$ Fishers Exact Test und $p = 0,19$ Armitage's Trend Test) ebenso der erstmalig untersuchte rs9558575 ($p = 0,2$ Fishers Exact Test und $p = 0,2$ Armitage's Trend Test), wengleich beide Marker für diese Gruppe die nominell kleinsten $p =$ Werte erzielten.

Bei der monopolen Depression ergab sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen Fällen und Kontrollen (Tabelle 12). Allerdings zeigten die Marker rs1935062

($p = 0,17$ Fishers Exact Test und $p = 0,08$ Armitage's Trend Test) und rs2391191 ($p = 0,26$ Fishers Exact Test und $p = 0,15$ Armitage's Trend Test) im Vergleich zu den übrigen SNPs einen leichten Trend zur Assoziation.

Für die Untergruppe der zykliden Psychosen erreichte rs2391191 ($p = 0,045$ beim Fishers Exact Test und $p = 0,167$ beim Armitage's Trend Test) zwar nicht ganz Signifikanzniveau, allerdings zeigte sich im Vergleich zu den übrigen Markern wiederum ein Trend für eine Assoziation (Tabelle 13).

Zusammenfassend ergab sich für keinen der untersuchten Marker eine signifikante Assoziation mit psychotischen Erkrankungen, deutliche Hinweise zeigten sich jedoch für den SNP rs2391191.

Eine Untersuchung für weitere Variablen wie Geschlecht, Familienanamnese oder Alter bei Ersthospitalisierung ergab ebenfalls keinen signifikanten Zusammenhang mit den untersuchten SNPs.

Tabelle 11: Allel- und Genotypverteilung der SNPs in G72/30 für die manisch-depressive Erkrankung:

Kontrollen (n=188)							Manisch-depressive Erkrankung (n=191)							
SNP	Allel		Genotyp			HWE	Allel		P-Fi	Genotyp			P-Fi	P-Ar
	1	2	11	12	22		1	2		11	12	22		
rs1935058 (C/T)	141 (38%)	235 (63%)	32 (17%)	77 (41%)	79 (42%)	0,09	158 (41%)	224 (59%)	0,3	36 (19%)	86 (45%)	69 (36%)	0,51	0,24
rs947267 (C/A)	146 (39%)	230 (61%)	26 (14%)	94 (50%)	68 (36%)	0,54	139 (36%)	243 (64%)	0,5	25 (13%)	89 (47%)	77 (40%)	0,71	0,41
rs1935062 (A/C)	228 (61%)	148 (39%)	67 (36%)	94 (50%)	27 (14%)	0,65	233 (61%)	149 (39%)	0,94	70 (37%)	93 (49%)	28 (17%)	0,97	0,96
rs2391191 (A/G)	115 (31%)	261 (69%)	16 (9)	83 (44%)	89 (47%)	0,73	126 (33%)	256 (67%)	0,48	24 (16%)	78 (41%)	89 (47%)	0,43	0,83
rs3916966 (A/C)	212 (56%)	164 (44%)	62 (33%)	88 (47%)	38 (20%)	0,55	235 (62%)	147 (38%)	0,16	75 (39%)	85 (45%)	31 (16%)	0,38	0,27
rs9558575 (G/T)	142 (38%)	234 (62%)	22 (12%)	98 (52%)	68 (36%)	0,16	136 (36%)	246 (64%)	0,55	27 (14%)	82 (43%)	82 (43%)	0,2	0,2
rs3918342 (T/C)	182 (48%)	194 (52%)	37 (20%)	108 (57%)	43 (23%)	0,06	205 (54%)	177 (46%)	0,17	48 (25%)	109 (57%)	34 (18%)	0,3	0,19

P-Fi: P-Wert nach Fishers Exact Test

P-Ar: P-Wert nach Armitage's Trend Test

Tabelle 12: Allel- und Genotypverteilung der SNPs in G72/30 für die Monopolare Depression:

Kontrollen (n=188)						Monopolare Depression (n=57)								
	Allel		Genotyp				Allel			Genotyp				
SNP	1	2	11	12	22	HWE	1	2	P-Fi	11	12	22	P-Fi	P-Ar
rs1935058 (C/T)	141 (38%)	235 (63%)	32 (17%)	77 (41%)	79 (42%)	0,09	50 (44%)	64 (56%)	0,23	13 (23%)	24 (42%)	20 (35%)	0,51	0,33
rs947267 (C/A)	146 (39%)	230 (61%)	26 (14%)	94 (50%)	68 (36%)	0,54	49 (43%)	65 (57%)	0,45	11 (19%)	27 (47%)	19 (33%)	0,62	0,65
rs1935062 (A/C)	228 (61%)	148 (39%)	67 (36%)	94 (50%)	27 (14%)	0,65	63 (55%)	51 (45%)	0,33	20 (35%)	23 (40%)	14 (25%)	0,17	0,08
rs2391191 (A/G)	115 (31%)	261 (69%)	16 (9)	83 (44%)	89 (47%)	0,73	44 (39%)	70 (61%)	0,11	8 (14%)	28 (49%)	21 (37%)	0,26	0,15
rs3916966 (A/C)	212 (56%)	164 (44%)	62 (33%)	88 (47%)	38 (20%)	0,55	64 (56%)	50 (44%)	1	19 (33%)	26 (46%)	12 (21%)	0,98	0,9
rs9558575 (G/T)	142 (38%)	234 (62%)	22 (12%)	98 (52%)	68 (36%)	0,16	47 (41%)	67 (59%)	0,51	8 (14%)	31 (54%)	18 (32%)	0,75	0,51
rs3918342 (T/C)	182 (48%)	194 (52%)	37 (20%)	108 (57%)	43 (23%)	0,06	57 (50%)	57 (50%)	0,83	13 (23%)	31 (54%)	13 (23%)	0,88	0,95

P-Fi: P-Wert nach Fishers Exact Test

P-Ar: P-Wert nach Armitage's Trend Test

Tabelle 13: Allel- und Genotypverteilung der SNPs in G72/30 für die zykliden Psychosen:

Kontrollen (n=188)							Zyklide Psychosen (n=181)							
	Allel		Genotyp				Allel			Genotyp				
SNP	1	2	11	12	22	HWE	1	2	P-Fi	11	12	22	P-Fi	P-Ar
rs1935058 (C/T)	141 (38%)	235 (63%)	32 (17%)	77 (41%)	79 (42%)	0,09	139 (38%)	223 (62%)	0,82	27 (15%)	85 (47%)	69 (38%)	0,5	0,48
rs947267 (C/A)	146 (39%)	230 (61%)	26 (14%)	94 (50%)	68 (36%)	0,54	128 (35%)	234 (65%)	0,36	22 (12%)	84 (46%)	75 (41%)	0,6	0,3
rs1935062 (A/C)	228 (61%)	148 (39%)	67 (36%)	94 (50%)	27 (14%)	0,65	229 (63%)	133 (37%)	0,5	69 (38%)	91 (50%)	21 (12%)	0,7	0,41
rs2391191 (A/G)	115 (31%)	261 (69%)	16 (9)	83 (44%)	89 (47%)	0,73	138 (38%)	224 (62%)	0,04	31 (17%)	76 (42%)	74 (41%)	0,05	0,17
rs3916966 (A/C)	212 (56%)	164 (44%)	62 (33%)	88 (47%)	38 (20%)	0,55	208 (57%)	154 (43%)	0,82	65 (36%)	78 (43%)	38 (21%)	0,76	0,91
rs9558575 (G/T)	142 (38%)	234 (62%)	22 (12%)	98 (52%)	68 (36%)	0,16	148 (41%)	214 (59%)	0,41	26 (14%)	96 (53%)	59 (33%)	0,65	0,45
rs3918342 (T/C)	182 (48%)	194 (52%)	37 (20%)	108 (57%)	43 (23%)	0,06	189 (52%)	173 (48%)	0,3	46 (24%)	97 (54%)	38 (21%)	0,43	0,58

P-Fi: P-Wert nach Fishers Exact Test

P-Ar: P-Wert nach Armitage's Trend Test

4.2.3 Haplotypanalyse

Für die untersuchten SNPs konnte kein haplotypspezifischer SNP identifiziert werden (www.hapmap.org). Diese heterogene Struktur zeigt sich auch darin, dass auf keinen der 7 SNPs verzichtet werden kann um die Haplotypen eindeutig zu identifizieren. Alle 127 rechnerisch möglichen 7-Locus Haplotypen wurden in der Studie untersucht. In der Haplotypenanalyse weisen bei den Kontrollen die 2 häufigsten Haplotypen eine Frequenz von zusammen 27% bzw. 29% auf, die übrigen kommen relativ selten mit einer Frequenz < 1% vor (Tabelle 14). Zur besseren Übersichtlichkeit wurde daher auf eine Darstellung der Haplotypen mit einem rechnerisch geringeren Anteil als 0,01% des Kollektivs verzichtet. Einen Überblick gibt die Tabelle 14.

Für das Gesamtkollektiv und für die Untergruppen wurden geschlechtsspezifisch sowohl der beste Einzelmarker, als auch die beste Markerkombination ermittelt (Tabelle 15). Für das Gesamtkollektiv weist die Markerkombination rs2391191 und rs3916966 die höchste Assoziation mit der Erkrankung auf mit einem korrigierten p-Wert von $p = 0,00012$. Für die zykliden Psychosen erreicht diese Kombination ebenfalls Signifikanz $p = 0,002$, ebenso für die Gesamtgruppe der Affektpsychosen $p = 0,017$. Darüber hinaus zeigt für die zykliden Psychosen der SNP rs2391191 als einziger Einzelmarker mit $p = 0,04$ einen Trend zur Assoziation. Für die Untergruppen mit manisch-depressiver Erkrankung und monopolarer Depression erscheint die Assoziation mit rs2391191 und rs3916966 weniger ausgeprägt, es kommen weitere Marker, rs9558575 und rs3918342, hinzu, ohne jedoch dieselbe statistische Signifikanz zu erreichen. Der Marker rs1935058 zeigt interessanterweise vornehmlich bei Männern, insbesondere bei Monopolar-Depressiven eine Assoziation, während der Marker rs1935062 hauptsächlich bei Frauen eine Assoziation mit der Erkrankung zeigt. Die einzelnen Ergebnisse für die jeweils besten Einzelmarker und Markerkombinationen sind in der Tabelle 15 aufgeführt.

Tabelle 14: 7-Locus Haplotypen für SNPs in G72 nach Häufigkeit geordnet

7-Locus-Haplotypfrequenzen bei Fällen und Kontrollen								
rs1935058	s947267	rs1935062	rs2391191	rs3916966	rs9558575	rs3918342	Häufigkeit	
Allel							Kontrollen (%)	Fälle (%)
T	C	A	G	A	T	T	19,01	16,14
C	A	C	A	C	G	C	8,82	13,17
T	C	A	G	A	T	C	0,076	0,096
C	A	C	A	C	G	T	0,064	0,069
T	A	A	G	A	T	T	0,056	0,079
T	A	C	A	C	G	C	0,053	0,021
T	A	A	G	A	T	C	0,041	0,037
C	C	A	G	A	T	C	0,04	0,028
C	A	C	G	C	G	C	0,038	0,015
T	A	A	G	A	G	C	0,034	0,014
T	C	A	G	C	T	T	0,021	0,004
T	A	C	G	A	G	C	0,02	0,02
C	A	A	G	A	T	T	0,02	0,011
C	A	A	A	C	T	C	0,019	0,010
C	C	A	G	A	T	T	0,018	0,04
T	A	C	A	C	G	T	0,016	0,042
T	A	A	G	C	T	T	0,015	0,005

Tabelle 15: Haplotypenanalyse der Marker in G72/G30 auf Assoziation mit der Erkrankung.

Haplotypenanalysen für SNPs in G72 / G30				
Gruppe	global P	beste Kombination	bester Marker	unadj, P
Manisch-depressive Erkrankung	0,022	rs1935062, rs2391191, rs3916966	rs3916966	0,17
M	0,30	rs947267, rs2391191, rs9558575, rs3918342	rs9558575	0,13
F	0,15	rs1935062, rs2391191, rs3916966, rs9558575	rs3916966	0,08
Monopolare Depression	0,036	rs1935058, rs947267, rs2391191, rs3916966, rs9558575	rs2391191	0,11
M	0,061	rs1935058, rs947267, rs1935062, rs3916966	rs2391191	0,21
F	0,29	rs2391191, rs9558575	rs1935058	0,11
Zykloide Psychosen	0,002	rs2391191, rs3916966	rs2391191	0,04
M	0,11	rs2391191, rs3916966	rs2391191	0,08
F	0,11	rs2391191, rs3916966	rs1935062	0,17
MDE + Mono	0,017	rs2391191, rs3916966	rs3918342	0,18
M	0,32	rs1935058, rs2391191, rs3916966, rs9558575	rs9558575	0,15
F	0,023	rs1935062, rs2391191, rs3916966, rs9558575	rs3916966	0,13

unadj. P : P-Wert ohne Korrektur; global P: P-Wert mit Korrektur auf multiples Testen.

M: Männer, F: Frauen; Mono: Monopolare Depression, MDE: Manisch-depressive Erkrankung

Für die in der Haplotypenanalyse rechnerisch beste Markerkombination rs2391191/rs391696 wurde mit dem Programm FAMHAP eine Bestimmung der Odds Ratio für die Untergruppen des Kollektivs durchgeführt und die rechnerische Verteilung der Markerkombination analysiert. Für den Haplotypen rs2391191 A / rs391696 C zeigte sich bei den zyklischen Psychosen mit einer Odds Ratio von 1,43 und der monopolen Depression mit einer Odds Ratio 1,41 ein etwas erhöhtes Erkrankungsrisiko als bei der Gruppe der manisch-depressiven Erkrankung mit einer Odds Ratio von 1,15 (Tabelle 16). Aufgrund des seltenen Vorkommens kann für den Haplotypen rs2391191 A / rs391696 A mit einer Odds Ratio von 1,54 monopolen Depression ein Zufallsbefund nicht ausgeschlossen werden.

Tabelle 16: Odds Ratio in Abhängigkeit der Marker rs2391191 und rs391696 (FAMHAP-Analyse)

rs2391191	rs391696	Kontrollen (errechnet)	Zykloide P. (errechnet)	OR	MDE (errechnet)	OR	Mono (errechnet)	OR
G	A	209,9	208	1,07	235	1,26	62,9	0,98
G	C	51,1	16	0,29	21	0,37	7,1	0,42
A	C	112,9	138	1,43	126	1,15	42,9	1,41
A	A	2,1	0	0,02	0	0,02	1,1	1,54

OR: Odds Ratio; Zyklische P.: Zyklische Psychosen Mono: Monopolare Depression
MDE: Manisch Depressive Erkrankung

5. Diskussion

5.1 Untersuchungen zum Genlocus *FKBP5*

Mit der vorliegenden Studie sollten Polymorphismen oder Haplotypen auf ihre Validität als biologische Marker affektiver Psychosen überprüft werden. Nach der Kortisolhypothese sind Veränderungen im Stresssystem, wie der HPA-Achse, die Ursache depressiver Erkrankungen. Dabei stellt das auf dem Chromosom 6 p21 lokalisierte *FKBP5* als Hilfsprotein und Regulator des Kortisolrezeptors ein wichtiges Kandidatengen affektiver Psychosen dar. In einer Fall-Kontroll-Studie wurden daher die SNPs rs4713916, rs1360780 und rs3800373 in *FKBP5* näher untersucht. Hierbei erreichte die Studie mit 248 Fällen und 188 Kontrollen eine Power von 80% (bei $\alpha = 0,05$). Die untersuchten Marker unterschieden sich in ihrer Verteilung nicht bei Erkrankten und Gesunden. Den einzigen signifikanten Hinweis für eine Assoziation von *FKBP5* mit affektiven Erkrankungen bot der mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko assoziierte Haplotyp G-C-G, Odds Ratio 6,4, der jedoch nur bei 2,1% der Fälle vorkam. Weitere Auffälligkeiten waren eine Abweichung des SNP rs4713916 vom HWE (Hardy-Weinberg-Gleichgewicht) durch eine signifikante Häufung des heterozygoten Genotyps sowie eine Assoziation dieses Markers mit einer längeren Erkrankungsdauer bei der monopolen Depressionen. Ferner war der 2-Locus Haplotyp rs1360780T - rs3800373G ebenfalls mit einer längeren Erkrankungsdauer assoziiert und es konnte ein Risikohaplotyp rs4713916G - rs1360780C - rs3800373G identifiziert werden (Gawlik et al. 2006).

Mit den Vorbefunden von Binder und Kollegen (2004) stimmen die Ergebnisse insoweit überein, dass keiner der drei untersuchten Marker allein einen signifikanten Effekt auf das Erkrankungsrisiko, weder bei der monopolen Depression noch der manisch depressiven Erkrankung, ausübt. Unsere Befunde lassen jedoch auch keinen klaren Einfluss auf den Krankheitsverlauf und verschiedene klinische Parameter wie Krankheitsbeginn, Anzahl der stationären Aufenthalte und stationäre Gesamtdauer oder die Anzahl der Suizidversuche erkennen.

Der Hauptbefund der Arbeitsgruppe von Prof. Holsboer bezog sich auf den Genotypen rs1360780TT, der mit 9,7% in unserem Kollektiv in einer ähnlich niedrigen Frequenz wie in der Münchner Studie von Binder und Kollegen (2004) mit ca. 9,1% vorkam. Beide

Kollektive scheinen also auf einen ähnlichen populationsgenetischen Hintergrund beruhen, was die Vergleichbarkeit der Ergebnisse erhöhen würde. Trotz dieser Übereinstimmung fand sich bei den untersuchten klinischen Variablen, wie etwa Krankheitsphasen in der Vorgeschichte oder die stationäre Behandlungsdauer, kein Anhalt für eine Assoziation. Leider ergab sich weder für den Marker rs1360780 (ANOVA $p = 0,67$; Kruskal-Wallis $p = 0,49$) noch für rs4713916 (ANOVA $p = 0,73$; Kruskal-Wallis $p = 0,82$) oder rs3800373 (ANOVA $p = 0,33$; Kruskal-Wallis $p = 0,32$) eine Signifikanz. Ein schnelleres Ansprechen auf Antidepressiva zu einem bestimmten Zeitpunkt für Patienten mit einem bestimmten Haplotypen konnte in der vorliegenden Studie nicht untersucht werden. In unserer Studie wurde das Hauptaugenmerk mehr auf die gesamte Erkrankungsdauer im Längsschnittverlauf gelegt, während sich die Münchner Studie auf das akute Ansprechen während einer einzelnen Episode konzentrierte. Im Gegensatz zu der Studie von Binder et al. (2004), in der die klinischen Daten während einer einzigen Krankheitsphase über einen Zeitraum von ca. 5 Wochen erhoben wurden, konnten Angaben über einen durchschnittlichen Krankheitsverlauf von ca. 14 Jahren und im Mittel 5 stationären Therapien verwendet werden. Die diagnostische Einschätzung für die Münchner Studie erfolgte nach den Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders- (DSM IV) Kriterien, mit einem Anteil unipolar Depressiven von 87% des Kollektivs. Durch vielfältige Verlaufsuntersuchungen ist aber bekannt, dass sich im Krankheitsverlauf bei ca. 25% der Patienten die unipolare Depression als manisch-depressive Erkrankung entpuppt. Bei dem hohen Anteil unipolar Depressiver stellt sich somit das Problem einer genauen diagnostischen Zuordnung, wodurch ein Einfluss auf die Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden kann (Akiskal et al. 1995, Schwartz et al. 2000). Um dieses Problem zu umgehen, wurden in unserer Untersuchung die uni- und bipolare Depression nach ICD 10 zur Gruppe der Affektpsychosen zusammengefasst und eine Aufteilung nach Leonhard in manisch depressive Erkrankung und monopolare Depression vorgenommen.

Während die Hauptbefunde bei Binder und Kollegen für den im 2. Intron gelegenen SNP rs1360780 beschrieben wurden, fanden sich in unserer Studie die meisten Hinweise für den im Promoterbereich gelegenen Marker rs4713916. So zeigten sich ein Abweichen vom HWE und eine Assoziation mit einer längeren Erkrankungsdauer bei monopolarer Depression. Mögliche Pathomechanismen wären, neben Auswirkungen auf den Promoter und die Transkription, die Regulation eines in der Nähe vermuteten Glucocorticoid Response

Element (GRE). Bedenkt man das Kopplungsungleichgewicht zwischen den untersuchten SNPs im Promoter Bereich und im distalen Genlocus, könnten jedoch auch verschiedene Varianten unterschiedliche Auswirkungen haben und sich unabhängig voneinander auf das Krankheitsrisiko und Verlauf auswirken. Angesichts der Vielgestaltigkeit und Komplexität depressiver Krankheitsbilder erscheint auch ein Zusammenspiel von FKBP5 mit anderen Genen, die ebenfalls Auswirkungen auf das HPA-System haben, vorstellbar. So publizierten Rossum et al. (2006) eine Assoziation von Polymorphismen im Glukokortikoidrezeptor (GR) mit depressiven Krankheitsepisoden. Insofern wären zur weiteren Untersuchung zusätzliche pathophysiologisch orientierte Studien mit mehreren Kandidatengenen wünschenswert. Dies gilt nicht nur für die Gruppe der affektiven Psychosen. Veränderung des Stress-Systems wurden für eine Reihe weiterer Erkrankungen, wie den schizophrenen Psychosen (Philips et al. 2006), oder der posttraumatischen Belastungsstörung beschrieben. Somit scheint es nachvollziehbar, dass *FKBP5* als wichtiger Regulator des HPA-Systems auch mit anderen Erkrankungen, wie etwa der posttraumatischen Dissoziation bei Kindern assoziiert wurde (Koenen et al. 2005). Während der Beitrag von FKBP5 zur Ätiopathologie affektiver Psychosen aufgrund der Untersuchungsergebnisse eher zu hinterfragen ist, könnte FKBP5 auf die Modifikation basaler vegetativer Symptome, wie sie bei affektiven Psychosen häufig beobachtbar sind, wie Stress, Anspannung oder innerer Unruhe, Einfluss haben. Im Vergleich mit anderen pathophysiologischen Theorien, wie etwa der Monoaminhypothese, können die aktuellen Ergebnisse zu *FKBP5* die Vielzahl von Befunden, die eine Störung im serotonergen oder noradrenergen System untermauern (Hattori et al. 2005) nicht entkräften, so dass die Evidenz weiter auf einer Störung der Neurotransmission als Ursache affektiver Psychosen liegt. Andere, dieser Theorie folgende Kandidatengene, wie etwa *5-HTT* (Serotonintransporter) auf dem Locus 17q11 (Cho et al. 2005), oder *MAOA* (Monoaminoxidase) auf dem Chromosom Xp11 (Preisig et al. 2000) erscheinen im Vergleich zu *FKBP5* daher plausibler. In unserer Studie können Zufallsbefunde bei den risikoassoziierten Haplotypen in *FKBP5* - auch aufgrund der trotz einer untersuchten Gesamtpopulation von 436 Personen zum Teil geringen Fallzahlen - nicht ausgeschlossen werden. Zusammenfassend vermögen die Untersuchungsergebnisse einen wesentlichen Beitrag von *FKBP5* für die depressive Erkrankung nicht zu belegen und die Befunde für

eine Assoziation genetischer Varianten hinsichtlich des Erkrankungsrisikos und des Krankheitsverlaufs erscheinen inkonsistent.

5.2 Untersuchungen zum Genlocus G72 / G30

Der chromosomale Locus 13q33 gilt nach einer Vielzahl positiver Kopplungsbefunde als aussichtsreiche Kandidatenregion sowohl für schizophrene Psychosen als auch depressive Erkrankungen (Badner und Gershon 2002). Nach der erstmaligen Beschreibung zweier Gene, *G72* und *G30*, in dieser Region durch Chumakov et al. (2002), wurden wiederholt positive Assoziationsbefunde mit genetischen Markern beschrieben. *G72* ist auf Chromosom 13q33 lokalisiert und umfasst einen Bereich von 25 kB mit 5 Exonen. Im Gegensatz zu *G72* konnte für *G30*, einem postulierten Gen von ca. 47kb mit 7 Exonen, bisher noch kein Translationsprodukt beschrieben werden. Möglicherweise übt *G30* eine Regulatorfunktion bei *G72* aus. Während die ca. 742 bp umfassende mRNA von *G72* bereits nachgewiesen werden konnte, steht ein direkter Nachweis des Proteinprodukts aus 153 Aminosäuren mit 18108 Da noch aus. Jedoch konnte eine Interaktion mit dem Protein D-Amino-Oxidase (DAO) mittels Hybridisierung gezeigt werden (Chumakov et al. 2002). *G72* fördert die Oxidation von D-Serine durch DAO (D-Amino-Oxidase) was zum Beinamen D-Amino-Oxidase-Aktivator (DAOA) führte. Da D-Serin ein wichtiger Aktivator des NMDA Glutamatrezeptors ist, könnte die glutamatergen Signaltransduktion durch *G72*/DAOA beeinflusst werden. Zur Prüfung einer Assoziation des Kandidatengens mit affektiven und zykloiden Psychosen wurden sieben SNPs, die sich über den chromosomalen Locus von *G72*/*G30* verteilen, untersucht. Unsere Studie mit 429 Fällen und 188 Kontrollen erreichte eine Power von 80% (bei $\alpha = 0,05$), um ein Suszeptibilitätsgen mit einer angenommenen Populationsfrequenz von 0,3 zu entdecken unter der Annahme, dass das krankheits-verursachende Allel rezessiv vererbt wird mit einem relativen Risiko von 2,6.

Die bisherigen Studienergebnisse zu *G72*/*G30* sind insbesondere bei den affektiven Störungen heterogen. So stehen den positiven Assoziationsbefunden (Tabelle 17) von Einzelmarkern, wie rs1935062 und rs1935058, negative Befunde in anderen Studien gegenüber (Hattori et al. 2003, Chen et al. 2004, Schuhmacher et al. 2004). In unserer Studie fand sich bei sieben über den Genlocus verteilten Markern kein Unterschied zwischen Fällen und Kontrollen bei der Allel- und Genotypverteilung, so dass eine Assoziation mit der manisch-depressiven Erkrankung, der monopolaren Depression oder den zykloiden Psychosen nicht nachgewiesen werden konnte. Im Gegensatz zu den vorherbeschriebenen positiven Befunden, insbesondere für rs1935058, rs1935062 und

rs3918342 (Detera-Wadleigh et al. 2006), erreichte kein Einzelmarker oder Genotyp Signifikanzniveau (Tabelle 17). Mögliche Gründe wären neben einer limitierten Aussagekraft durch die Samplegröße, Unterschiede in den untersuchten Kollektiven oder der diagnostischen Einschätzung.

Allerdings zeigte sich für den Marker rs2391191 bei der Untergruppe der zykliden Psychosen testabhängig ein Trend für eine Assoziation mit einem bei den Erkrankten fast doppelt so hohem Vorkommen des AA Genotyps (17,1% zu 8,5%) im Vergleich zu den Kontrollen ($p = 0,045$ beim Fishers Exact Test und $p = 0,167$ beim Armitage's Trend Test). Das Risikoallel A wurde in Studien von Schuhmacher et al. (2004) mit schizophrenen Psychosen assoziiert, während im Gegensatz hierzu Chumakov et al. (2002) das Allel G als bei Erkrankten vermehrt beschrieben, so dass die bisherigen Befunde bezüglich des Risikoallels noch widersprüchlich sind. Der SNP rs2391191 ist im 4. Exon gelegen und führt als einziger der bisher untersuchten Polymorphismen in *G72/30* zu einer Änderung der Aminosäurefrequenz (Lysin / Arginin an Position 30). Daher erscheint ein Einfluss auf das glutamaterge System über die Achse DAOA-DAO-Serin-NMDA für diesen Marker am wahrscheinlichsten. In der permutationsbasierten Analyse erreichte rs2391191 als einziger SNP mit $p = 0,04$ für die Gruppe der zykliden Psychosen einen nominell signifikanten Wert, der jedoch nicht für multiples Testen korrigiert ist.

In der Meta-Analyse von Detera-Wadleigh et al. (2006) zeigte der Marker die stärkste Assoziation aller bisher untersuchten SNPs mit schizophrenen Psychosen, nicht jedoch mit der bipolaren Störung. Der in unserer Studie beobachtete Trend einer Assoziation mit zykliden Psychosen lässt sich mit diesen Vorbefunden gut vereinbaren, da diese Erkrankungsgruppe nach ICD10/DSM IV nur unzureichend definiert wird und im Übergangsbereich der bipolaren Störung mit wahnhaften Symptomen, der schizoaffektiven Psychose und den schizophrenen Psychosen anzusiedeln ist. Hierzu passend beschrieben Schulze et al. (2005) eine Assoziation von SNPs in *G72* für die Subgruppe bipolarer Patienten mit Verfolgungswahn, was als psychotische Symptomatik ebenfalls auf zyklide Psychosen im schizophrenen Spektrum hindeuten könnte.

Bei den Markerkombinationen erreichte der Haplotyp aus rs2391191A und rs3916966C für das Gesamtkollektiv die stärkste Assoziation mit $p = 0,00012$. Für die Gruppe der zykliden Psychosen zeigte diese Kombination ebenfalls eine deutliche Signifikanz $p =$

0,002, ebenso für die Affektpsychosen $p = 0,017$. Die Odds Ratio für diesen Haplotypen betrug 1,3 für das Gesamtkollektiv und 1,43 bei zykliden Psychosen und entsprach damit den Vorbefunden für das Kandidatengen (Schulze et al. 2005, Chumakov et al. 2002). Somit scheint unter der Annahme eines polygenen Modells *G72/G30* nur einen Teil des Erkrankungsrisikos auszumachen, was der derzeitigen Lehrmeinung zur Krankheitsentstehung entspricht.

Für die Untergruppen der Affektpsychosen mit manisch-depressiver Erkrankung und monopolarer Depression erscheint die alleinige Assoziation mit den Markern rs2391191 und rs3916966 weniger ausgeprägt. Für die beste errechnete Markerkombination werden weitere SNPs wie etwa rs1935062 für das Sample mit manisch-depressiver Erkrankung benötigt, der auch in der Meta-Analyse von Detera-Wadleigh et al. (2006) für die bipolare Störung die höchste Signifikanz erreichte. Somit zeigt sich eine Reihe von Markern in *G72* mit den affektiven Psychosen assoziiert (Tabelle 15). Der SNP rs3918342 wurde bereits mit wahnhafter Symptomatik bei bipolar affektiver Störung assoziiert (Schulze et al. 2005), ebenso wurde eine Assoziation mit der Panikstörung beschrieben (Schumacher et al. 2005). Nach unseren Befunden stellt er den besten Einzelmarker für das kombinierte affektive Kollektiv (manisch-depressive Erkrankung und monopolare Depression) dar, wenngleich keine statistische Signifikanz erreicht wurde ($p = 0,18$). Auch die Vorbefunde weisen auf eine wichtige Rolle für rs3918342 bei affektiven Psychosen hin, da für diesen als bisher einzigen Marker in *G72/30* eine vorbeschriebene Assoziation mit der bipolaren Depression ohne negative Befunde repliziert werden konnte (Hattori et al 2003, Schumacher et al. 2004, Schulze et al. 2005) (Tabelle 17).

Der SNP rs9558575 am 5'-Ende vom *G72* wurde erstmalig in einer Assoziationsstudie eingeschlossen. Durch die LD-Analyse der untersuchten SNPs konnte die Ausdehnung der vorbeschriebenen LD-Blöcke 1 und 2 (Detera-Wadleigh et al. 2006) in *G72* genauer definiert werden (Abbildung 8). Dabei fanden sich die 7 kb entfernten SNPs rs9558575 und rs947267 gekoppelt ($D' = 1$), die damit dem 1. Block bis zum 5'-Ende vom *G72* zugeordnet werden können, während rs9558575 keine Kopplung mit dem ca. 39 kb entfernten rs3918342 ($D' = 0,33$) im distal gelegenen Block zeigt.

Ein Vergleich der Allel und Genotypen ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen Fällen und Kontrollen, in den permutationsbasierten Tests zeigten sich jedoch Hinweise für

eine Assoziation für die Gruppe der manisch-depressiven Erkrankung und monopolen Depression. So stellte rs9558575 sowohl für die Gruppe der Männer im Kollektiv mit manisch-depressiver Erkrankung, als auch für die Männer im kombinierten Kollektiv mit manisch-depressiver Erkrankung und monopolarer Depression den besten Einzelmarker da, ohne jedoch ein statistisches Signifikanzniveau zu erreichen. Für die Gruppe der zykliden Psychosen fanden sich keine Auffälligkeiten, so dass rs9558575, ähnlich wie der distal von G72 lokalisierte rs3918342, hauptsächlich eine Verbindung zu den affektiven Störungen vermuten lässt.

Die Frage nach einem zugrunde liegenden pathophysiologischen Mechanismus von G72/G30 erscheint aktuell noch ungeklärt. Zwar bestehen Hinweise für eine Beeinflussung des Glutamatsystems durch G72-DAOA über die Achse DAOA-DAO-Serin-NMDA (Chumakov et al. 2002), die Bedeutung des Glutamats für die Ätiopathogenese affektiver Psychosen ist aber noch nicht endgültig erforscht. Ferner kann die Möglichkeit einer gegenseitigen Beeinflussung und Regulierung von G72 und G30 nicht ausgeschlossen werden. Ein Genprodukt für G30 konnte noch nicht identifiziert werden, möglicherweise übt G30 eine Regulatorfunktion bei G72 aus und wird nicht transkribiert.

Darüber hinaus liegen einige assoziierte SNPs wie rs3918342 in chromosomalen Bereichen ohne bisher identifizierte Gene, was die derzeit viel diskutierte Frage nach vermuteten regulatorischen Bereichen in nicht kodierenden, aber konservierten, DNA-Abschnitten aufwirft.

Da Linkage- und Assoziationsstudien zum Genort 13q von G72/G30 positive Befunde zu einer Reihe von Erkrankungen, wie Autismus, Tourette-Syndrom, Anorexie aber auch Panikstörung, affektive Störungen und schizophrenen Psychosen (Schuhmacher et al. 2005, Detera-Waldlegh et al. 2006) ergaben, ist derzeit offen, ob G72/G30 eine krankheitsspezifische Funktion hat, oder ob dieser Locus vielleicht einen unspezifischen Faktor darstellt. Auf eine weniger spezifische Rolle weist die beschriebene Assoziation von SNPs in G72 mit kognitiven Einbußen bei schizophrenen Patienten, jedoch nicht mit der Erkrankung selbst hin (Goldberg et al. 2006), die gut zu dem vermuteten Einfluss auf das glutamaterge System und der Long Term Potentiation passen würde. Andererseits kann auch nicht ganz ausgeschlossen werden, dass unterschiedliche Risikoallele und Pathomechanismen für die verschiedenen Erkrankungen vorliegen. In der aktuellen

Untersuchung war mit der Gruppe der zykliden Psychosen insbesondere der Marker rs2391191 verbunden, während mit den affektiven Erkrankungen eher ein größerer Block von SNPs mit den distal von G72 lokalisierten rs3918342 und rs9558575 assoziiert war. Somit könnten auch krankheitsspezifische Risikoallele existieren, die erst in weiteren Studien identifiziert werden müssten. Ob für die untersuchten Krankheitsbilder jeweils unterschiedliche Polymorphismen das Erkrankungsrisiko beeinflussen, kann momentan nicht abschließend geklärt werden.

Die in der vorliegenden Studie gefundene Assoziation mit zykliden Psychosen könnte dabei helfen, die Vorbefunde für G72/G30 als Risikogen sowohl für die bipolare Depression als auch schizophrene Psychosen zu erklären, da die zykliden Psychosen nach ICD10 beiden Krankheitsentitäten zugerechnet werden können. Alternative Erklärungsmodelle, die heterogene Phänotypen einer Einheitspsychose vorschlagen und die Kraepelinsche Dichotomie aufheben, wie etwa Maier et al. (2005), erscheinen auf den Hintergrund der klinischen und prognostischen Heterogenität dagegen zweifelhaft.

Die vorliegende Fall-Kontroll-Studie am Locus *G72/G30* beschränkte sich auf Patienten mit affektiven und zykliden Psychosen, ohne überdauernde kognitive Funktionseinbußen. Um die Aussagekraft der noch vorläufigen Befunde zu erhärten, wird als nächster Untersuchungsschritt ein erweitertes, familienbasiertes Kollektiv mit systematischen und unsystematischen Schizophrenien untersucht werden, um die Frage nach unterschiedlichen Risikoallelen zu klären.

Tabelle 17: Vorbefunde für G72/G30 SNPs auf Chromosom 13q33.2: Assoziation mit der bipolar affektiven Erkrankung und eigene Ergebnisse.

SNPs	Chr. Position	Hattori et al.	Chen et al.	Schumacher et al.	Schulze et al.	Williams et al.	Eigene Studie
rs1998654	104826843	nicht sig.	-	-	-	-	-
rs2181953	104854659	nicht sig.	-	-	-	-	-
rs978714	104865174	nicht sig.	-	-	-	-	-
rs1359387	104870136	nicht sig.	-	-	-	-	-
rs3916965	104901361	-	-	nicht sig.	nicht sig.	sig. assoziiert	-
rs1815686	104907485	nicht sig.	-	-	-	-	-
rs2027446	104907792	-	-	-	-	-	-
rs3916966	104908896	nicht sig.	-	-	-	-	nicht sig.
rs1935058*	104909351	sig. assoziiert	nicht sig.	-	-	nicht sig.	nicht sig.
rs1341402	104913510	sig. assoziiert	-	nicht sig.	-	sig. assoziiert	-
rs2391191	104917447	nicht sig.	nicht sig.	nicht sig.	nicht sig.	nicht sig.	nicht sig.
rs1935062*	104926137	sig. assoziiert	sig. assoziiert	nicht sig.	-	-	nicht sig.
rs947267	104937663	nicht sig.	sig. assoziiert	-	-	-	nicht sig.
rs778294	104940236	sig. assoziiert	-	nicht sig.	-	nicht sig.	-
rs9558575	104944661	-	-	-	-	-	nicht sig.
rs954581	104950267	nicht sig.	nicht sig.	-	-	nicht sig.	-
rs778334	104957669	nicht sig.	-	-	-	-	-
rs778293	104967200	-	-	-	-	nicht sig.	-
rs2012887	104967606	nicht sig.	-	-	-	-	-
rs3918342*	104983750	sig. assoziiert	-	sig. assoziiert	sig. assoziiert	-	nicht sig.
rs1421292	104996236	-	-	-	-	nicht sig.	-
Kollektiv		Amerikanisch	Deutsch	Deutsch	Deutsch/Polnisch	Englisch	Deutsch

sig. = signifikant, – nicht untersucht

* SNPs signifikant in der Meta Analyse von Detera–Wadleigh et al. 2006

SNPs im LD Block 1, SNPs im LD Block 2

6. Zusammenfassung:

Im Rahmen dieser Studie sollte die Frage beantwortet werden, ob sich einzelne SNPs oder Haplotypen als biologische Marker affektiver Psychosen identifizieren lassen. Hierfür sollten Assoziations- und Haplotypuntersuchung an zwei Kandidatengen, *FKBP5* und *G72 DAOA/G30*, mit unterschiedlichen pathophysiologischen Theorien, durchgeführt werden. Das auf der Kortisolhypothese basierende Kandidatengen *FKBP5* liegt auf dem Chromosom 6 p21 und stellt ein wichtiges Regulatorprotein für den Glukokortikoid-Rezeptor (GR) dar. In *FKBP5* wurden drei SNPs mit einem schnelleren Ansprechen auf Antidepressiva assoziiert gefunden: rs4713916 in der vermuteten Promoterregion, rs1360780 im 2. Intron und rs3800373 im nicht translatiertem 3' Ende (Binder et al. 2004). Die vorbeschriebenen Polymorphismen sollten in einem unabhängigen Kollektiv auf Assoziation mit affektiven Psychosen untersucht werden, um eine Rolle von *FKBP5* bei der Ätiopathogenese affektiver Psychosen zu überprüfen oder einen Einfluss auf verschiedene Variable des Krankheitsverlaufs zu bestätigen. In unserer Studie mit 248 Fällen und 188 Kontrollen unterschieden sich die untersuchten SNPs in *FKBP5*, rs4713916, rs1360780 und rs3800373 in ihrer Verteilung nicht bei Erkrankten und Gesunden. Den einzigen signifikanten Hinweis für eine Assoziation mit affektiven Erkrankungen bot der Risikohaplotyp G-C-G mit einer Odds Ratio von 6,4, der jedoch nur bei 2,1% der Fälle vorkam. Auch zeigte sich kein Zusammenhang mit den untersuchten klinischen Parametern. Die Untersuchungsergebnisse können somit einen wesentlichen Beitrag von *FKBP5* für die depressive Erkrankung nicht belegen. Es erscheint daher fraglich, ob Polymorphismen in *FKBP5* als biologische Marker affektiver Psychosen dienen können.

Das zweite Kandidatengen *G72 DAOA /G30* war durch positive Kopplungsbefunde des chromosomalen Locus für die bipolare Störung und schizophrenen Psychosen identifiziert worden. Neuere Befunde lassen einen Einfluss auf das glutamaterge Transmittersystem vermuten (Chumakov et al. 2002). Das Genprodukt von *G72*, D-Amino-Oxidase (DAOA) fördert die Oxidation von D-Serine durch D-Amino-Oxidase (DAO), was zum Beinamen D-Amino-Oxidase-Aktivator (DAOA) führte. Da D-Serin ein wichtiger Aktivator des NMDA Glutamatrezeptors ist, könnte *G72/DAOA* einen wichtigen Faktor für die glutamatergen Signaltransduktion darstellen. Mehrfach wurde eine Assoziation von

Markern im Locus *G72/G30* mit der bipolaren Depression aber auch schizophrenen Psychosen beschrieben (Detera-Wadleigh et al. 2006).

In der Studie sollte eine mögliche Assoziation von SNPs in *G72/G30* mit der Erkrankung überprüft und die vorbeschriebenen LD-Blöcke am 5'-Ende von *G72* näher untersucht werden. Dafür wurden sieben SNPs, die sich über den chromosomalen Locus von *G72/G30* verteilen, bei 429 Fällen mit affektiven und zykliden Psychosen und 188 Kontrollen, untersucht. Durch die LD-Analyse der untersuchten SNPs konnte die Ausdehnung der vorbeschriebenen LD-Blöcke in *G72* genauer definiert und rs9558575 dem 1. Block zugeordnet werden, der somit bis zum 5'-Ende vom *G72* reicht. Der SNP rs9558575 am 5'-Ende vom *G72* wurde erstmalig in dieser Studie untersucht. Trotz adäquater Power (80% bei $\alpha = 0,05$) erreichte kein Einzelmarker Signifikanzniveau (Tabelle 17). Dennoch zeigten sich Hinweise für eine Beteiligung von *G72/G30* am Erkrankungsrisiko, insbesondere für den SNP rs2391191 bei den zykliden Psychosen. Darüber hinaus scheint der Risikohaplotyp rs2391191A / rs3916966C sowohl für die zykliden Psychosen ($p = 0,002$), als auch für die Gesamtgruppe der Affektpsychosen ($p = 0,017$) ein geeigneter biologischer Marker zu sein. Die in der vorliegenden Studie gefundene Assoziation mit zykliden Psychosen könnte dabei helfen, die Vorbefunde für *G72/G30* als Risikogen sowohl für die bipolare Depression als auch schizophrenen Psychosen zu erklären, da die zykliden Psychosen nach IDC10 beiden Krankheitsentitäten zugerechnet werden können.

Unsere Studie zeigt die Möglichkeiten von SNP basierten Fall-Kontroll-Studien, weist jedoch auch auf deren Grenzen hin. So zeigt die Vielzahl unterschiedlicher Vorbefunde wie schwierig Studien mit unterschiedlichen Kollektiven und eventuell divergierender Allelverteilung untereinander verglichen werden können. Auch die Meta-Analyse verschiedener Studien erscheint aufgrund der Heterogenität der Kollektive fehleranfällig, weshalb verschiedene Lösungsansätze, wie etwa die Untersuchung von „Affected-Sib-Pairs“ (Freimer et al. 2004), diskutiert werden. Darüber hinaus sind die zu erwartenden erkrankungsspezifischen Effekte im Sinne eines polyätiologischen Modells eher gering, was die Rekrutierung großer, homogener Kollektive erforderlich macht, um eine statistisch signifikante Aussage treffen zu können. Erschwerend kommt hinzu, dass die pathophysiologischen Mechanismen größtenteils noch ungeklärt sind. Jedoch bieten neue physiologische Erkenntnisse, wie etwa die kürzlich berichteten intronischen

Regulationsfaktoren (Mayer et al. 2006), weitere Möglichkeiten für die Erforschung psychiatrischer Erkrankungen.

Eine Ursache der aktuell sehr widersprüchlichen Befundlage liegt in der Vieldeutigkeit der aktuellen Diagnosesysteme ICD 10 und DSM IV begründet, was zur Suche nach spezifischeren Phänotypen führt (Antonijevic 2005), um die Heterogenität der Ergebnisse zu reduzieren. Eine Lösungsmöglichkeit für diese Problematik bietet die differenzierte Psychopathologie nach Karl Leonhard.

8. Literaturverzeichnis:

Akiskal HS, Maser JD, Zeller PJ, Endicott J, Coryell W, Keller M, Warshaw M, Clayton P, Goodwin F.

Switching from unipolar I to bipolar II. An 11-year prospective study of clinical and temperamental predictors in 559 patients.

Arch Gen Psychiatry (1995) 52, 114-123.

Irina A. Antonijevic.

Depressive disorders—is it time to endorse different pathophysiologies?

Psychoneuroendocrinology (2006) 31, 1–15.

Avramopoulos D, Willour VL, Zandi PP, Huo Y, MacKinnon DF, Potash JB, DePaulo Jr JR, MG McInnis.

Linkage of bipolar affective disorder on chromosome 8q24: follow-up and parametric analysis

Molecular Psychiatry (2004) 9, 191–196.

JA Badner and ES Gershon.

Meta-analysis of whole-genome linkage scans of bipolar disorder and schizophrenia

Molecular Psychiatry (2002) 7, 405–411.

Bale TL, Contarino A, Smith GW, Chan R, Gold LH, Sawchenko PE, Koob GF, Vale WW, Lee KF.

Mice deficient for corticotropin-releasing hormone receptor-2 display anxiety-like behaviour and are hypersensitive to stress.

Nature Genetics (2000) 24, 410-4.

Baumann B, Normann C, Bielau H.

Neurobiological principles of bipolar affective disorders

Nervenarzt 2003 74, 607-23.

Becker T, Cichon S, Jonson E, Knapp M.

Multiple testing in the context of haplotype analysis revisited: application to case-control data.

Annals of Human Genetics (2005) 69, 747-756.

Weir BS.

Genetic data analysis II

Sunderland, Massachusetts: Sinauer Associates (1996).

Berrettini WH.

Are Schizophrenic and Bipolar Disorders Related? A Review of Family and Molecular Studies

Biological Psychiatry (2000), 48:531–538.

Binder EB, Salyakina D, Lichtner P, Wochnik GM, Ising M, Putz B, Papiol S, Seaman S, Lucae S, Kohli MA, Nickel T, Kunzel HE, Fuchs B, Majer M, Pfennig A, Kern N, Brunner J, Modell S, Baghai T, Deiml T, Zill P, Bondy B, Rupprecht R, Messer T, Kohnlein O, Dabitz H, Bruckl T, Muller N, Pfister H, Lieb R, Mueller JC, Lohmussaar E, Strom TM, Bettecken T, Meitinger T, Uhr M, Rein T, Holsboer F, Muller-Myhsok B.
Polymorphisms in FKBP5 are associated with increased recurrence of depressive episodes and rapid response to antidepressant treatment.
Nature Genetics (2004) 36, 1319-25.

Belsham B.
Glutamate and its role in psychiatric illness
Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental (2001) 16, 139-146.

Bschor T, Adli M, Baethge C, Eichmann U, Ising M, Uhr M, Modell S, Kunzel H, Müller-Oerlinghausen B, Bauer M.
Lithium Augmentation Increases the ACTH and Cortisol Response in the Combined DEX/CRH Test in Unipolar Major Depression
Neuropsychopharmacology (2002) 27, 470-478.

Camp NJ, Cannon-Albright LA.
Dissecting the genetic etiology of major depressive disorder using linkage analysis
Trends in Molecular Medicine (2005) 11, 138-44.

Cassano GB, Rucci P, Frank E, Fagiolini A, Dell'Osso L, Shear MK, Kupfer DJ.
The Mood Spectrum in Unipolar and Bipolar Disorder: Arguments for a Unitary Approach
The American Journal of Psychiatry (2004) 161, 1264–1269.

Cheng R, Joo SH, Loth JE, Nee J, Iossifov I, Blumenthal R, Sharpe L, Kanyas K, Lerer B, Lilliston B, Smith M, Trautman K, Gilliam TC, Endicott J, Baron M.
Genome-wide linkage scan in a large bipolar disorder sample from the National Institute of Mental Health genetics initiative suggests putative loci for bipolar disorder, psychosis, suicide, and panic disorder
Molecular Psychiatry (2006) 11, 252–260.

Chen YS, Akula N, Detera-Wadleigh SD, Schulze TG, Thomas J, Potash JB, DePaulo JR, McInnis MG, Cox NJ, McMahon FJ.
Findings in an independent sample support an association between bipolar affective disorder and the G72/G30 locus on chromosome 13q33
Molecular Psychiatry (2004) 9, 87–92.

Cheung J, Smith DF.
Molecular Chaperone Interactions with Steroid Receptors: an Update
Molecular Endocrinology 14, 939–946.

Cho HJ, Meira-Lima I, Cordeiro Q, Michelon L, Sham P, Vallada H, Collier DA.
Population-based and family-based studies on the serotonin transporter gene polymorphisms and bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis
Molecular Psychiatry (2005) 10, 771–781.

Choudary PV, Molnar M, Evans SJ, Tomita H, Li JZ, Vawter MP, Myers RM, Bunney W E, Akil H., Watson SJ, Jones EG.

Altered cortical glutamatergic and GABAergic signal transmission with glial involvement in depression

Proceedings of the National Academy of Sciences (2005) 43, 15653–15658.

Christian SL, McDonough J, Liu C, Shaikh S, Vlamakis V, Badner JA, Chakravarti A, Gershon ES.

An Evaluation of the Assembly of an Approximately 15-Mb Region on Human Chromosome 13q32–q33 Linked to Bipolar Disorder and Schizophrenia

Genomics (2002) 79, 635-56.

Chumakov I, Blumenfeld M, Guerassimenko O, Cavarec L, Palicio M, Abderrahim H, Bougueleret L, Barry C, Tanaka H, La Rosa P, Puech A, Tahri N, Cohen-Akenine A, Delabrosse S, Lissarrague S, Picard FP, Maurice K, Essioux L, Millasseau P, Grel P, Debailleul V, Simon AM, Caterina D, Dufaure I, Malekzadeh K, Belova M, Luan J, Bouillot M, Sambucy JL, Primas G, Saumier M, Boubkiri N, Martin-Saumier S, Nasroune M, Peixoto H, Delaye A, Pinchot V, Bastucci M, Guillou S, Chevillon M, Sainz-Fuertes R, Meguenni S, Aurich-Costa J, Cherif D, Gimalac A, Van Duijn C, Gauvreau D, Ouellett G, Fortier I, Raelson J, Sherbatich T, Riazanskaia N, Rogaevm E, Raeymaekers P, Aerssens J, Konings F, Luyten W, Macciardi F, Sham PC, Straub RE, Weinberger DR, Cohen N, Cohen D.

Genetic and physiological data implicating the new human gene G72 and the gene for D-amino acid oxidase in schizophrenia

Proceedings of the National Academy of Sciences (2002) 99, 13675-13680.

Craddock N, O'Donovan MC, Owen MJ.

The genetics of schizophrenia and bipolar disorder: dissecting psychosis

Journal of Medical Genetics (2005) 42, 193-204.

Craddock, N Owen MJ, O'Donovan MC.

The catechol-O-methyl transferase (COMT) gene as a candidate for psychiatric phenotypes: evidence and lessons

Molecular Psychiatry (2006) 11, 446–458.

Davies TH, Ning YM, Sanchez ER.

A New First Step in Activation of Steroid Receptors

The Journal Of Biological Chemistry (2002) 277, 4597–4600.

Denny WB, Vallentine DL, Reynolds PD, Smith DF, Scammel JG

Squirrel Monkey Immunophilin FKBP51 Is a Potent Inhibitor of Glucocorticoid Receptor Binding

Endocrinology (2000) 141, 4107–4113.

Detera-Wadleigh SD, Badner JA, Berrettini WH, Wa TY, Goldin LR, Tuner G, Rollins DY, Moses T, Sanders AR, Karkera JD, Esterling LE, Zeng J, Ferraro TN, Guroff J, Kazuba D, Maxwell ME, Nurnberger JI, Gershon ES.

A high-density genome scan detects evidence for a bipolar-disorder susceptibility locus on 13q32 and other potential loci on 1q32 and 18p11.2
Proceedings of the National Academy of Sciences (1999) 96, 5604–5609.

Detera-Wadleigh SD, McMahon FJ.
G72/G30 in Schizophrenia and Bipolar Disorder: Review and Meta-analysis
Biological Psychiatry (2006) 60, 106-14.

De Kloet ER, Derijk R.
Signaling pathways in brain involved in predisposition and pathogenesis of stress-related disease: genetic and kinetic factors affecting the MR/GR balance.
Annals of the New York Academy of Sciences (2004) 1032, 14-34.

Ferraren DO, Liu C, Badner JA, Corona W, Rezvani A, Monje VD, Gershon ES, Bonner TI, Detera-Wadleigh SD.
Linkage Disequilibrium Analysis in the LOC93081-KDELC1-BIVM Region on 13q in Bipolar Disorder
American Journal of Medical Genetics Part B (Neuropsychiatric Genetics) (2005) 133B, 12–17

Franzek E, Beckmann H.
Genetic heterogeneity of schizophrenia. Results of a systematic twin study
Nervenarzt (1996) 67, 583-94.

Freedman ML, Reich D, Penney KL, McDonald GJ, Mignault AA, Patterson N, Gabriel SB, Topol EJ, Smoller JW, Pato CN, Pato MT, Petryshen TL, Kolonel LN, Lander ES, Sklar P, Henderson B, Hirschhorn JN, Altshuler D.
Assessing the impact of population stratification on genetic association studies.
Nature Genetics (2004) 36, 388-93.

Freimer N, Sabatti C.
The use of pedigree, sib-pair and association studies of common diseases for genetic mapping and epidemiology.
Nature Genetics (2004) 36,1045-51.

Gawlik M, Moller-Ehrlich K, Mende M, Jovnerovski M, Jung S, Jabs B, Knapp M, Stoeber G.
Is FKBP5 a genetic marker of affective psychosis? A case control study and analysis of disease related traits.
BMC Psychiatry (2006) 6, 52.

Gershon E.S.
Bipolar Illness and Schizophrenia as Oligogenic Diseases: Implications for the Future
Biological Psychiatry (2000) 47, 240-4.

Giraudier S, Chagraoui H, Komura E, Barnache S, Blanchet B, LeCouedic JP, Smith DF, Larbret F, Taksin AL, Moreau-Gachelin F, Casadevall N, Tulliez M, Hulin A, Debili N, Vainchenker W.

Overexpression of FKBP51 in idiopathic myelofibrosis regulates the growth factor independence of megakaryocyte progenitors.
Blood (2002) 100, 2932-40.

Goldberg TE, Straub RE, Callicott JH, Hariri A, Mattay VS, Bigelow L, Coppola R, Egan MF, Weinberger DR.
The G72/G30 Gene Complex and Cognitive Abnormalities in Schizophrenia
Neuropsychopharmacology (2006) 31, 2022-32.

Green EK, Raybould R, Macgregor S, Gordon-Smith K, Heron J, Hyde S, Grozeva D, Hamshere M, Williams N, Owen MJ, O'Donovan MC, Jones LJ, Jones I, Kirov G, Craddock, N.
Operation of the Schizophrenia Susceptibility Gene, Neuregulin 1, Across Traditional Diagnostic Boundaries to Increase Risk for Bipolar Disorder
Archives of General Psychiatry (2005) 62, 642-648.

Greenwood TA, Schork NJ, Eskin E, Kelsoe JR.
Identification of additional variants within the human dopamine transporter gene provides further evidence for an association with bipolar disorder in two independent samples
Molecular Psychiatry (2006) 11, 125-133.

Hashimoto R, Hattori S, Chiba S, Yagasaki Y, Okada T, Kumamaru E, Mori T, Nemoto K, Tani H, Hori H, Noguchi H, Numakawa T, Ohnishi T, Kunugi H.
Susceptibility genes for schizophrenia
Psychiatry and Clinical Neurosciences (2006) 60, 4-10.

Hattori E, Liu C, Zhu H, Gershon ES.
Genetic tests of biologic systems in affective disorders
Molecular Psychiatry (2005) 10, 719-740.

Hattori E, Liu C, Badner JA, Bonner TI, Christian SL, Maheshwari M, Detera-Wadleigh SD, Gibbs RA, Gershon ES: Polymorphisms at the G72/G30 gene locus, on 13q33, are associated with bipolar disorder in two independent pedigree series.
American journal of human genetics (2003) 72, 1131-40.

Holsboer F, Barden N.
Antidepressants and hypothalamic-pituitary-adrenocortical regulation.
Endocrine Reviews (1996) 17, 187-205.

Holsboer F.
The Corticosteroid Receptor Hypothesis of Depression
Neuropsychopharmacology (2000) 23, 477-501.

Huang GJ, Herbert J.
Stimulation of neurogenesis in the hippocampus of the adult rat by fluoxetine requires rhythmic change in corticosterone.
Biological Psychiatry (2006) 59, 619-24.

- Jacobi F, Wittchen HU, Höltling C.
Prevalence, comorbidity and correlates of mental disorders in a general population: Results from the German health interview and examination survey (GHS).
Psychological Medicine (2004), 34, 597-611.
- Jamra RA, Sircar I, Becker T, Freudenberg-Hua Y, Ohlraun S, Freudenberg J, Brockschmidt F, Schulze TG, Gross M, Spira F, Deschner M, Schmal C, Maier W, Propping P, Rietschel M, Cichon S, Nöthen MM, Schumacher J.
A family-based and case-control association study of trace amine receptor genes on chromosome 6q23 in bipolar affective disorder
Molecular Psychiatry (2005) 10, 618-620.
- Javitt DC.
Glutamate as a therapeutic target in psychiatric disorders
Molecular Psychiatry (2004) 9, 984-997.
- Jones I, Craddock N.
Candidate gene studies of bipolar disorder.
Annals of Medicine (2001) 33, 248-56.
- Kessler RC.
The effects of stressful life events on depression
Annual Review of Psychology (1997) 48, 191-214.
- Kessler R, McGonagle K, Zhao S, Nelson CB, Hughes N, Eshleman S, Wittchen HU, Kendler KS.
Life-time and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States.
The Archives of General Psychiatry (1994) 51, 8-19.
- Koenen KC, Saxe G, Purcell S, Smoller JW, Bartholomew D, Miller A, Hall E, Kaplow J, Bosquet M, Moulton S, Baldwin C.
Polymorphisms in FKBP5 are associated with peritraumatic dissociation in medically injured children
Molecular Psychiatry (2005) 10, 1058-1059.
- Kohn Y, Lerer B.
Excitement and confusion on chromosome 6q: the challenges of neuropsychiatric genetics in microcosm
Molecular Psychiatry (2005) 10, 1062-1073.
- Korostishevsky M, Kremer I, Kaganovich M, Cholostoy A, Murad I, Muhaheed M, Bannoura I, Rietschel M, Dobrusin M, Bening-Abu-Shach U, Belmaker RH, Maier W, Ebstein RP, Navon R.
Transmission disequilibrium and haplotype analyses of the G72/G30 locus: suggestive linkage to schizophrenia in Palestinian Arabs living in the North of Israel.
American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics (2006) 141, 91-5.

Korostishevsky M, Kaganovich M, Cholostoy A, Ashkenazi M, Ratner Y, Dahary D, Bernstein J, Bening-Abu-Shach U, Ben-Asher E, Lancet D, Ritsner M, Navon R.
Is the G72/G30 Locus Associated with Schizophrenia? Single Nucleotide Polymorphisms, Haplotypes, and Gene Expression Analysis
Biological Psychiatry (2004) 56, 169–176.

Künzel HE, Binder EB, Nickel T, Ising M, Fuchs B, Majer M, Pfennig A, Ernst G, Kern N, Schmid DA, Uhr M, Holsboer F, Modell S.
Pharmacological and Nonpharmacological Factors Influencing Hypothalamic-Pituitary Adrenocortical Axis Reactivity in Acutely Depressed Psychiatric In-patients, Measured by the Dex-CRH Test
Neuropsychopharmacology (2003) 28, 2169-2178.

Kunugi H, Ida I, Owashi T, Kimura M, Inoue Y, Nakagawa S, Yabana T, Urushibara T, Kanai R, Aihara M, Yuuki N, Otsubo T, Oshima A, Kudo K, Inoue T, Kitaichi Y, Shirakawa O, Isogawa K, Nagayama H, Kamijima K, Nanko S, Kanba S, Higuchi T, Mikuni M.
Assessment of the Dexamethasone/CRH Test as a State-Dependent Marker for Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (HPA) Axis Abnormalities in Major Depressive Episode: A Multicenter Study
Neuropsychopharmacology (2006) 31, 212-220.

Law AJ, Deakin JFW.
Asymmetrical reductions of hippocampal NMDAR1 glutamate receptor mRNA in the psychoses
Neuroreport (2001) 12, 2971-4.

Lambert D, Middle F, Hamshere ML, Segurado R, Raybould R, Corvin A, Green E, O'Mahony E, Nikolov I, Mulcahy T, Haque S, Bort S, Bennett P, Norton N, Owen MJ, Kirov G, Lendon C, Jones L, Jones I, Holmans P, Gill M, Craddock N.
Stage 2 of the Wellcome Trust UK–Irish bipolar affective disorder sibling-pair genome screen: evidence for linkage on chromosomes 6q16–q21, 4q12–q21, 9p21, 10p14–p12 and 18q22
Molecular Psychiatry (2005) 10, 831–841.

Li G, Cherrier MM, Tsuang DW, Petrie EC, Colasurdo EA, Craft S, Schellenberg GD, Peskind ER, Raskind MA, Wilkinson CW.
Salivary cortisol and memory function in human aging.
Neurobiology of Aging (2006) 27,1705-14.

Liebsch G, Landgraf R, Engelmann M, Lorsch P, Holsboer F.
Differential behavioural effects of chronic infusion of CRH 1 and CRH 2 receptor antisense oligonucleotides into the rat brain.
Journal of psychiatric research (1999) 33, 153-63.

Leonhard K.
Aufteilung der endogenen Psychosen und ihre differenzierte Ätiologie

7. Auflage. Thieme, Stuttgart (1995)

Liu C, Badner JA, Christian SL, Guroff JJ, Detera-Wadleigh SD, Gershon ES.
Fine Mapping Supports Previous Linkage Evidence for a Bipolar Disorder Susceptibility Locus on 13q32
American Journal of Medical Genetics (Neuropsychiatric Genetics) (2001)105, 375-380.

Lupien SJ, de Leon M, de Santi S, Convit A, Tarshish C, Nair NP, Thakur M, McEwen BS, Hauger RL, Meaney MJ.
Cortisol levels during human aging predict hippocampal atrophy and memory deficits.
Nature Neuroscience (1998) 1, 69-73.

Ma J, Qin W, Wang XY, Guo TW, Bian L, Duan SW, Li XW, Zou FG, Fang YR, Fang JX, Feng GY, Gu NF, St Clair D, He L.
Further evidence for the association between G72/G30 genes and schizophrenia in two ethnically distinct populations
Molecular Psychiatry (2006) 11, 479-87.

MacQueen GM, Hajek T, Alda M.
The phenotypes of bipolar disorder: relevance for genetic investigations
Molecular Psychiatry (2005) 10, 811-26.

Magee JA, Chang LW, Stormo GD, Milbrandt J.
Direct, Androgen Receptor-Mediated Regulation of the FKBP5 Gene via a Distal Enhancer Element
Endocrinology (2006)147, 590–598.

Maier W, Höfgen B, Zobel A, Rietschel M.
Genetic models of schizophrenia and bipolar disorder. Overlapping inheritance or discrete genotypes?
European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience (2005) 255, 159–166.

Mayer C, Schmitz KM, Li J, Grummt I, Santoro R.
Intergenic Transcripts Regulate the Epigenetic State of rRNA Genes
Molecular Cell (2006) 22, 351-61.

McGuffin P, Knight J, Breen G, Brewster S, Boyd PR, Craddock N, Gill M, Korszun A, Maier W, Middleton L, Mors O, Owen MJ, Perry J, Preisig M, Reich T, Rice J, Rietschel M, Jones L, Sham P, Farmer AE.
Whole genome linkage scan of recurrent depressive disorder from the depression network study
Human Molecular Genetics (2005) 14, 3337–3345.

McQueen MB, Devlin B, Faraone SV, Nimgaonkar VL, Sklar P, Smoller JW, Abou Jamra R, Albus M, Bacanu SA, Baron M, Barrett TB, Berrettini W, Blacker D, Byerley W, Cichon S, Coryell W, Craddock N, Daly MJ, Depaulo JR, Edenberg HJ, Foroud T, Gill M, Gilliam TC, Hamshere M, Jones I, Jones L, Joo SH, Kelsoe JR, Lambert D, Lange C, Lerer B, Liu J, Maier W, Mackinnon JD, McInnis MG, McMahon FJ, Murphy DL, Nothen MM,

Nurnberger JI, Pato CN, Pato MT, Potash JB, Propping P, Pulver AE, Rice JP, Rietschel M, Scheftner W, Schumacher J, Segurado R, Van Steen K, Xie W, Zandi PP, Laird NM. 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* (2005) 77, 582-95.

Merali Z, Du L, Hrdina P, Palkovits M, Faludi G, Poulter MO, Anisman H. Dysregulation in the Suicide Brain: mRNA Expression of Corticotropin-Releasing Hormone Receptors and GABAA Receptor Subunits in Frontal Cortical Brain Region *The Journal of Neuroscience* (2004) 24, 1478–1485.

Michael N, Erfurth A, Ohrmann P, Gössling M, Arolt V, Heindel W, Pfleiderer B. Acute mania is accompanied by elevated glutamate/glutamine levels within the left dorsolateral prefrontal cortex *Psychopharmacology* (2003) 168, 344–346.

Modell S, Yassouridis A, Huber J, Holsboer F. Corticosteroid receptor function is decreased in depressed patients *Neuroendocrinology* (1997) 65, 216-22.

Montgomery SA, Roberts A, Patel AG. Placebo-controlled efficacy of antidepressants in continuation treatment *International Clinical Psychopharmacology* (1994) 9, 49-53.

Moses T, Leuchter AF, Cook I, Abrams M. Does the clinical course of depression determine improvement in symptoms and quality of life? *The Journal of nervous and mental disease* (2006) 194, 241-8.

Mulle JG, Chowdari KV, Nimgaonkarand V, Chakravarti A. No evidence for association to the G72/G30 locus in an independent sample of schizophrenia families *Molecular Psychiatry* (2005) 10, 431–433.

Muller MB, Zimmermann S, Sillaber I, Hagemeyer TP, Deussing JM, Timpl P, Kormann MS, Droste SK, Kuhn R, Reul JM, Holsboer F, Würst W. Limbic corticotropin-releasing hormone receptor 1 mediates anxiety-related behavior and hormonal adaptation to stress. *Nature Neuroscience* (2003) 6, 1100-7.

Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study *Lancet* (1997) 24, 1498-504.

Neale BM, Sham PC. The Future of Association Studies: Gene-Based Analysis and Replication *The American Journal of Human Genetics* (2004) 75, 353–362.

Nuber UA, Kriaucionis S, Roloff TC, Guy J, Selfridge J, Steinhoff C, Schulz R, Lipkowitz B, Ropers HH, Holmes MC, Bird A.

Up-regulation of glucocorticoid-regulated genes in a mouse model of Rett syndrome
Human Molecular Genetics (2005) 14, 2247–2256.

Pfuhmann B, Jabs B, Althaus G, Schmidtke A, Bartsch A, Stoeber G, Beckmann H, Franzek E.

Cycloid psychoses are not part of a bipolar affective spectrum. Results of a controlled family study.

Journal of Affective Disorders (2004) 83, 11– 19.

Phillips LJ, McGorry PD, Garner B, Thompson KN, Pantelis C, Wood SJ, Berger G.

Stress, the hippocampus and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: implications for the development of psychotic disorders

Australian and New Zealand Journal of Psychiatry (2006) 40, 725-41.

Posternak MA, Solomon DA, Leon AC, Mueller TI, Shea MT, Endicott J, Keller MB.

The naturalistic course of unipolar major depression in the absence of somatic therapy.

The Journal of nervous and mental disease (2006) 194, 324-9.

Posternak MA, Zimmerman M.

Short-term spontaneous improvement rates in depressed outpatients.

The Journal of nervous and mental disease (2000) 188, 799-804.

Pratt WB, Toft DO.

Steroid Receptor Interactions with Heat Shock Protein and Immunophilin Chaperones

Endocrine Reviews (1997) 18, 306-60.

Preisig M, Bellivier F, Fenton BT, Baud P, Berney A, Courtet P, Hardy P, Golaz J, Leboyer M, Mallet J, Matthey ML, Mouthon D, Neidhart E, Nosten-Bertrand M, Stadelmann-Dubuis E, Guimon J, Ferrero F, Buresi C, Malafosse A.

Association Between Bipolar Disorder and Monoamine Oxidase A Gene Polymorphisms: Results of a Multicenter Study

The American Journal of Psychiatry (2000) 157, 948–955.

G. Rupprecht, N. Müller.

Neuroendokrinologische und psychoneuroimmunologische Grundlagen psychiatrischer Erkrankungen

In: Möller, Laux, Kapfhammer: *Psychiatrie und Psychotherapie* 2. Auflage.

Scammell JG, Denny WB, Valentine DL, Smith DF.

Overexpression of the FK506-Binding Immunophilin FKBP51 Is the Common Cause of Glucocorticoid Resistance in Three New World Primates

General and Comparative Endocrinology (2001) 124, 152–165.

Schiene-Fischer C, Yu C.

Receptor accessory folding helper enzymes: the functional role of peptidyl prolyl cis/trans isomerases

FEBS Letters (2001) 495, 1-6.

Schmidt U, Wochnik GM, Rosenhagen MC, Young JC, Hartl FU, Holsboer F, Rein T. Essential Role of the Unusual DNA-binding Motif of BAG-1 for Inhibition of the Glucocorticoid Receptor

Journal of Biological Chemistry (2003) 278, 4926–4931.

Schosser A, Aschauer HN.

Auf der Suche nach Vulnerabilitätsgenen der Schizophrenie

Wiener klinische Wochenschrift (2004) 116, 827–833.

Schulze TG, Ohlraun S, Czerski PM, Schumacher J, Kassem L, Deschner M, Gross M, Tullius M, Heidmann V, Kovalenko S, Jamra RA, Becker T, Leszczynska-Rodziewicz A, Hauser J, Illig T, Klopp N, Wellek S, Cichon S, Henn FA, McMahon FJ, Maier W, Propping P, Nöthen MM, Rietschel M.

Genotype-Phenotype Studies in Bipolar Disorder Showing Association Between the DAOA/G30 Locus and Persecutory Delusions: A First Step Toward a Molecular Genetic Classification of Psychiatric Phenotypes

The American Journal of Psychiatry (2005) 162, 2101–2108.

Schulze TG, McMahon FJ.

Genetic Association Mapping at the Crossroads: Which Test and Why? Overview and Practical Guidelines

American Journal of Medical Genetics (Neuropsychiatric Genetics) (2002) 114, 1-11.

Schumacher J, Jamra RA, Freudenberg J, Becker T, Ohlraun S, Otte ACJ, Tullius M, Kovalenko S, Van Den Bogaert A, Maier W, Rietschel M, Propping P, Nöthen MM, Cichon S.

Examination of G72 and D-amino-acid oxidase as genetic risk factors for schizophrenia and bipolar affective disorder

Molecular Psychiatry (2004) 9, 203–207.

Schumacher J, Jamra RA, Becker T, Klopp N, Franke P, Jacob C, Sand P, Fritze J, Ohlraun S, Schulze TG, Rietschel M, Illig T, Propping P, Cichon S, Deckert J, Nöthen MM.

Investigation of the DAOA/ G30 locus in panic disorder

Molecular Psychiatry (2005) 10, 428–429.

Schwartz JE, Fennig S, Tanenberg-Karant M, Carlson G, Craig T, Galambos N, Lavelle J, Bromet EJ.

Congruence of diagnoses 2 years after a first-admission diagnosis of psychosis.

Archives of General Psychiatry (2000) 57, 593-596.

Segurado R, Detera-Wadleigh SD, Levinson DF, Lewis CM, Gill M, Nurnberger JI, Craddock N, DePaulo JR, Baron M, Gershon ES, Ekholm J, Cichon S, Turecki G, Claes S, Kelsoe JR, Schofield PR, Badenhop RF, Morissette J, Coon H, Blackwood D, McInnes LA, Foroud T, Edenberg HJ, Reich T, Rice JP, Goate A, McInnis MG, McMahon FJ, Badner

JA, Goldin LR, Bennett P, Willour VL, Zandi PP, Liu J, Gilliam C, Juo SH, Berrettini WH, Yoshikawa T, Peltonen L, Lönnqvist J, Nöthen MM, Schumacher J, Windemuth C, Rietschel M, Propping P, Maier W, Alda M, Grof p, Rouleau GA, Del-Favero J, Van Broeckhoven C, Mendlewicz J, Adolfsson R, Spence MA, Luebbert H, Adams LJ, Donald JA, Mitchell PB, Barden N, Shink E, Byerley W, Muir W, Visscher PM, Macgregor S, Gurling H, Kalsi G, McQuillin A, Escamilla MA, Reus VI, Leon P, Freimer NB, Ewald H, Kruse TA, Mors O, Radhakrishna U, Blouin JL, Antonarakis SE, Akarsu N.
Genome Scan Meta-Analysis of Schizophrenia and Bipolar Disorder, Part III: Bipolar Disorder

The American Journal of Human Genetics (2003) 73, 49–62.

Shih RA, Belmonte PL, Zandi PP.

A review of the evidence from family, twin and adoption studies for a genetic contribution to adult psychiatric disorders

International Review of Psychiatry (2004) 16, 260–283.

Sinars CR, Cheung-Flynn J, Rimerman RA, Scammell JG, Smith DF, Clardy J.

Structure of the large FK506-binding protein FKBP51, an Hsp90-binding protein and a component of steroid receptor complexes

Proceedings of the National Academy of Sciences (2003) 100, 868–873.

Solomon DA, Keller MB, Leon AC, Mueller TI, Shea MT, Warshaw M, Maser JD, Coryell W, Endicott J.

Recovery from major depression. A 10-year prospective follow-up across multiple episodes.

Archives of general psychiatry (1997) 11, 1001-6.

Solomon DA, Keller MB, Leon AC, Mueller TI, Lavori PW, Shea MT, Coryell W, Warshaw M, Turvey C, Maser JD, Endicott J.

Multiple recurrences of major depressive disorder

The American Journal of Psychiatry (2000) 157, 229-33.

Svenningsson P, Chergui K, Rachleff I, Flajolet M, Zhang X, Yacoubi ME, Vaugeois JM, Nomikos GG, Greengard P.

Alterations in 5-HT_{1B} Receptor Function by p11 in Depression-Like States

Science (2006) 311, 77-80.

Thome J, Riederer P.

Grundlagen der Neurotransmission als Grundlage psychiatrischer Erkrankungen

In H.-J. Möller, G. Laux, H. P. Kapfhammer Psychiatrie & Psychotherapie, 2. Auflage
Nachdruck Heidelberg 2005

Timpl P, Spanagel R, Sillaber I, Kresse A, Reul J, Stalla GK, Blanquet V, Steckler T, Holsboer F, Wurst W.

Impaired stress response and reduced anxiety in mice lacking a functional corticotropin-releasing hormone receptor 1

Neuron (1998) 20, 1093-102.

- Tsai G, Coyle JT.
Glutamatergic Mechanisms In Schizophrenia
Annual Review of Pharmacology and Toxicology (2002) 42, 165–79.
- Tsuang MT, Woolson RF, Winokur G, Crowe RR.
Stability of psychiatric diagnosis. Schizophrenia and affective disorders followed up over a 30- to 40-year period.
Archives of General Psychiatry (1981) 38, 535-539.
- Van Rossum EFC, Binder EB, Majer M, Koper JW, Ising M, Modell S, Salyakina D, Lamberts SWJ, Holsboer F.
Polymorphisms of the Glucocorticoid Receptor Gene and Major Depression
Biological Psychiatry (2006) 59, 681-8.
- Vermeer H, Hendriks-Stegmann BI, Van Der Burg B, Van Buul-Offers SC, Jansen M.
Glucocorticoid-Induced Increase in Lymphocytic FKBP51 Messenger Ribonucleic Acid Expression: A Potential Marker for Glucocorticoid Sensitivity, Potency, and Bioavailability
The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 88, 277–284.
- Visscher PM, Haley CS, Ewald H, Mors O, Egeland J, Thiel B, Ginns E, Muir W, Blackwood DH.
Joint Multi-Population Analysis for Genetic Linkage of Bipolar Disorder or “Wellness” to Chromosome 4p
American Journal of Medical Genetics Part B (Neuropsychiatric Genetics) (2005) 133B, 18–24.
- Wang X, He G, Gu N, Yang J, Tang J, Chen Q, Liu X, Shen Y, Qian X, Lin W, Duan Y, Feng G, He L.
Association of G72/G30 with schizophrenia in the Chinese population
Biochemical and Biophysical Research Communications (2004) 319, 1281–1286.
- WHO: global burden of disease 2001
http://www.who.int/topics/global_burden_of_disease/en/
- World Health Organization (WHO).
The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders.
WHO, Geneva (1993)
- Winokur G, Clayton PJ.
Family history studies. I. Two types of affective disorders separated according to genetic and clinical factors.
In: Recent Advances in Biological Psychiatry. Wortis J (ed) (1967) 35-50.
- Wood GE, Young LT, Reagan LP, Chen B, McEwen BS.
Stress-induced structural remodeling in hippocampus: prevention by lithium treatment.
The Proceedings of the National Academy of Sciences USA (2004) 101, 3973-8.

Williams NM, Green EK, Macgregor S, Dwyer S, Norton N, Williams H, Raybould R, Grozeva D, Hamshere M, Zammit S, Jones L, Cardno A, Kirov G, Jones I, O'Donovan MC, Owen MJ, Craddock N: Variation at the DAOA/G30 Locus Influences Susceptibility to Major Mood Episodes but Not Psychosis in Schizophrenia and Bipolar Disorder. *Archives of general psychiatry* (2006) 63, 366-73.

Wittchen HU, Jacobi F.

Die Versorgungssituation psychischer Störungen in Deutschland. Eine klinisch-epidemiologische Abschätzung anhand des Bundesgesundheits surveys 1998.

In: *Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz* (2001) 44, 933-1000.

Wochnik GM, Ruegg J, Abel GA, Schmidt U, Holsboer F, Rein T.

FK506-binding Proteins 51 and 52 Differentially Regulate Dynein Interaction and Nuclear Translocation of the Glucocorticoid Receptor in Mammalian Cells

Journal of Biological Chemistry (2005) 280, 4609–4616.

Zaykin DV, Westfall PH, Young SS, Karnoub MA, Wagner MJ, Ehm MG.

Testing association of statistically inferred haplotypes with discrete and continuous traits in samples of unrelated individuals.

Human heredity (2002) 53, 79-91.

Zobel AW, Nickel T, Sonntag A, Uhr M, Holsboer F, Ising M.

Cortisol response in the combined dexamethasone/CRH test as predictor of relapse in patients with remitted depression: a prospective study

Journal of Psychiatric Research (2001) 35, 83–94.

Zou F, Li C, Duan S, Zheng Y, Gu N, Feng G, Xing Y, Shi J, He L.

A family-based study of the association between the G72/G30 genes and schizophrenia in the Chinese population

Schizophrenia Research (2005) 73, 257– 261.

Anhang:**Geräte:**

Automatische Eismaschine Scotsman

Biophotometer Eppendorf

Magnetrührgerät mit Heizplatte M32 GLW

Tutthauer 3850 ELV Autoklav Systec

Waage SAS 62 Scal

Wasserbad GFL

Zentrifuge 3430 laboratory centrifuges Sigma

Elektronische Mehrkanalpipette, PreCision® Biozym

PCR Maschine, Biometra Gradient Thermal Cycler

ABI PRISM® 7000

Material:

10, 200, 1000 µL Pipettenspitzen Greiner

10, 50, 100, 250, 1000, 2000 mL Messzylinder Superior

3 mL Pasteurpipetten Hartenstein

5, 10, 25 mL Serological Pipetten Sarstedt

50 mL 114x28 PP Röhren Sarstedt

96-Multiplate™, PCR-Platten

ABgeneThermo-Fast® 96 PCR Detection Plate

Latex Handschuhe, safe skin satin plus Kimberly-Clark

Magnetrührer Hartenstein

Messbecher Ilabor TH

Messzylinder Brand

Pasteurpipetten aus Glas ca. 150 mm Brand

S-Manovetten ® La/A/L' 9mL KE, 1,6mg EDTA/mL Blut Sarstedt

Klebefilme Biozym

Chemikalien

Kernlysispuffer

10mM TrisHCl pH 8,0, 400mM NaCl, 2mM Na₂EDTA Merck, Sigma ad. 1000 mL
destilliertes Wasser

Lysispuffer

155mM NH₄Cl, 10mM KHCO₃, 0,1mM EDTA Merck, Applichem ad. 1000 mL
destilliertes Wasser

TE Puffer

10mM TrisHCl pH 8,0, 0,1mM EDTA Applichem, Merck ad. 200 mL destilliertes
Wasser

Isopropylalkohol 2Propanol CH₃CH(OH)CH₃ Merck

HPLC-Wasser, H₂O Merck

Isopropylalkohol 2Propanol CH₃CH(OH)CH₃ Merck

Kaliumchlorid KCl Merck

Kaliumhydrogencarbonat KHCO₃ Merck

TaqMan®Universal PCR Master NoAmpErase® UNG

Software:

Assays by Design:File Builder

ABI prism 7000 Software

Graphical Overview of Linkage Disequilibrium (Gold)

(<http://www.sph.umich.edu/csg/abecasis/GOLD>)

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Deckert für die großzügige Förderung und Möglichkeit die Arbeit fortführen und abschließen zu können, bedanken. Des Weiteren bei dem leider zu früh verstorbenen Prof. Dr. med. Beckmann für die Überlassung des Themas sowie bei Frau Dr. rer. nat. Kerstin Möller-Ehrlich für ihre Hilfe. Ebenso bei den Kooperationspartnern PD Dr. Michael Knapp und Herrn Meinhard Mende am Institut für Bioinformatik Bonn sowie bei Dr. Bauer und Dr. Jung an dem Institut für Rechtsmedizin Würzburg. Mein herzlicher Dank gilt Herrn Prof. Gerald Stöber für die jederzeit herausragende Betreuung und Förderung. Zum Schluss sei meiner Frau für ihre Geduld, Unterstützung und Aufmunterung gedankt.

Curriculum Vitae

Name: Micha Martin Dieter Gawlik
Geburtsdatum: 04.02.1974
Geburtsort: Bad Neustadt/Saale, Germany
Wohnort: Am Bremig 19, 97228 Rottendorf
Telefon: 09332/981922
E-mail: gawlik_m@klinik.uni-wuerzburg.de

Schulbildung:

September 1980 bis Juli 1984 Grundschule in Küps.

September 1984 bis Juli 1993 Kaspar-Zeuss Gymnasium in Kronach.

Juli 1993 Abitur mit der Note 1,7.

September 1993 bis Februar 1995 Zivildienst.

Studium:

Mai 1995 bis April 2002 Studium der Humanmedizin an der Universität Würzburg.

April 2002 3. Staatsexamen und Abschluss des Studiums mit der Gesamtnote 1,49.

Ärztliche Tätigkeit:

Juli 2002 bis Dezember 2003 Arzt im Praktikum an der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Würzburg.

Approbation zum 01.01.2004.

Seit Januar 2004 wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Würzburg.