

# Genetik der bipolar affektiven Erkrankung

Markus M. Nöthen<sup>1</sup>, Marcella Rietschel<sup>2</sup>, Peter Propping<sup>1</sup>

1) Institut für Humangenetik,  
Universität Bonn  
Wilhelmstr. 31  
D-53111 Bonn

2) Klinik und Poliklinik für Psychiatrie  
und Psychotherapie,  
Universität Bonn  
Sigmund-Freud-Str. 25  
D-53105 Bonn

## Zusammenfassung

Ergebnisse aus Familien-, Zwillings- und Adoptionsstudien unterstützen die Annahme einer Beteiligung genetischer Faktoren an der Entstehung der bipolar affektiven (manisch-depressiven) Erkrankung. Der genaue Vererbungsmodus ist allerdings unbekannt. Durch die molekulare Charakterisierung der genetischen Faktoren erhofft man sich, Einsichten in ursächliche Krankheitsmechanismen und damit die Grundlagen für neue, rational begründete Behandlungsansätze zu erlangen. Zur Identifizierung der verantwortlichen Gene werden Kopplungs- und Assoziationsuntersuchungen als komplementäre Strategien eingesetzt. Obwohl eine Reihe von positiven Assoziationen mit Kandidatengen berichtet worden sind, konnte bislang keiner dieser Befunde in unabhängigen Studien konsistent repliziert werden. In systematischen Kopplungsanalysen konnten verschiedene chromosomale Regionen identifiziert werden, in denen mit erheblicher Wahrscheinlichkeit Krankheitsgene lokalisiert sind. Die Identifizierung dieser Gene wird durch die schnell fortschreitende Sequenzierung des menschlichen Genoms erleichtert werden.

### Schlüsselwörter

Bipolar affektive Erkrankung, manisch-depressive Erkrankung, Psychiatrische Genetik, Kopplungsuntersuchungen, Assoziationsuntersuchungen

## Summary

*The importance of genetic factors in the development of bipolar affective disorder is supported by the results of family, twin and adoption studies. However, there is no agreement upon the mode of inheritance. Applying molecular genetics to bipolar affective disorder is intended to discover etiological factors at the molecular level. This will help to understand the biology of the disease and aid in developing new therapeutic approaches. Linkage and association studies are complementary strategies for the identification of disease genes in complex disorders. Although a number of positive candidate gene association studies have been reported in bipolar affective disorder, no finding has been consistently replicated by independent investigators. Using linkage studies, suggestive loci have been reported for different chromosomal regions, and work is proceeding to identify genes associated with what is probably a genetically heterogeneous set of disorders.*

### Keywords

*Bipolar affective disorder, manic depression, major psychoses, psychiatric genetics, linkage studies, association studies*

Die affektiven Erkrankungen sind durch Veränderungen der Stimmung oder der Affektivität in depressiv-gehemmter oder manisch-erregter Art gekennzeichnet. Patienten mit einer bipolar affektiven (manisch-depressiven) Erkrankung weisen in der Regel neben depressiven Episoden auch manische bzw. hypomanische Episoden auf. Das lebenslange Krankheitsrisiko für bipolar affektive Erkrankungen in der Allgemeinbevölkerung liegt bei ca. 1%, für unipolar affektive (depressive) Erkrankungen bei ca. 5-7%. Im Unterschied zu den unipolar affektiven Erkrankungen, bei denen für Frauen ein um den Faktor 2 bis 3 erhöhtes Lebenszeitrisiko besteht, ist das Lebenszeitrisiko für bipolar affektive Erkrankungen zwischen den Geschlechtern annähernd ausgeglichen.

### Hinweise auf genetische Beiträge zur Erkrankung aus Familien-, Zwillings- und Adoptionsstudien

Neuere Familienstudien zur Genetik der affektiven Erkrankungen (zur Übersicht: Propping 1989, Tsuang & Faraone 1990) kommen übereinstimmend zu folgenden Ergebnissen: 1. Affektive Erkrankungen treten familiär gehäuft auf; 2. unter den betroffenen Verwandten bipolarer Indexfälle findet man gehäuft unipolare und bipolare Verlaufsformen, während 3. unter den erkrankten Verwandten unipolarer Indexfälle gehäuft unipolare, aber nur in geringfügig erhöhter Häufigkeit bipolare Verlaufsformen auftreten. Da sich in den Familienstudien unterschiedliche empirische Wiederholungsrisiken

**Tab. 1** Alterskorrigiertes Morbiditätsrisiko für unipolar und bipolar affektive Erkrankungen in % für Verwandte 1. Grades von Indexfällen nach der Polarität beim Indexfall und Verwandten. Zusammenstellung mehrerer Studien (aus Propping 1989).

Lebenslanges Morbiditätsrisiko (%)	bei Verwandten 1. Grades	
	bipolar	unipolar
Indexfall bipolar	8,0	10,2-14,9
Indexfall unipolar	0,6-3,4	6,5-17,5

**Tab. 2** Alterskorrigiertes Morbiditätsrisiko in % für affektive Krankheiten (unipolar + bipolar) bei Verwandten 1. Grades von Patienten mit affektiven Krankheiten nach der Polarität und dem Ersterkrankungsalter beim Indexfall. Zusammenstellung mehrerer Studien (aus Propping 1989).

Lebenslanges Morbiditätsrisiko (%) bei Verwandten 1. Grades	
<b>Indexfall bipolar:</b>	
Ersterkrankung vor dem 40. Lebensjahr	19,9
Ersterkrankung nach dem 40. Lebensjahr	11,2
<b>Indexfall unipolar:</b>	
Ersterkrankung vor dem 40. Lebensjahr	16,7
Ersterkrankung nach dem 40. Lebensjahr	9,5
<b>Beide Eltern affektiv krank:</b>	<b>55,7</b>
<b>Allgemeinbevölkerung:</b>	
Bipolar affektive Krankheit	1,0
Unipolar affektive Krankheit	5,0 – 7,0

für die verschiedenen Verlaufsformen affektiver Erkrankungen ergeben, erscheint es berechtigt, unipolare von bipolaren abzugrenzen, wobei jedoch zumindest eine partielle Überlappung der genetischen Disposition angenommen werden muß. Auch schizoaffektive Erkrankungen und zylothyme Störungen kommen bei Verwandten bipolarer Patienten gehäuft vor. Die Ergebnisse von Zwillings- und Adoptionsstudien weisen ebenfalls auf eine Beteiligung genetischer Faktoren an der Entstehung der affektiven Erkrankungen hin (zur Übersicht: Propping 1989, Tsuang & Faraone 1990). Die von Bertelsen und Mitarbeitern (1977) durchgeführte, methodisch besonders anspruchsvolle Zwillingsstudie mit auslesefreier Erfassung der Paare unterscheidet zwischen den verschiedenen Verlaufsformen der Krankheit. Es fand sich für bipolare Verläufe eine deutlich höhere EZ-Konkordanz als für unipolare Verläufe. Die Konkordanzraten lagen bei EZ weit höher als bei ZZ. Bei der bislang umfangreichsten Adoptionsstudie (Mendlewicz & Rainer 1977) fand sich die höchste Rate von Erkrankungen aus dem "affektiven Spektrum" unter den biologischen Eltern der bipolaren Patienten (31% gegenüber 2 % bei gesunden Kontrollen).

### Wiederholungsrisiken für die genetische Beratung

Bei der Angabe von Wiederholungsrisiken in der genetischen Beratung sind neben dem Grad der Verwandtschaft von affektiv kranken Patienten

4 Faktoren zu beachten, die das Erkrankungsrisiko beeinflussen: Polarität, Ersterkrankungsalter, Erkrankungsschwere, Anzahl weiterer erkrankter Angehöriger.

Wie schon bei den Familienuntersuchungen erwähnt, müssen für die unipolaren und die bipolaren Erkrankungen unterschiedliche genetische Risiken angenommen werden (Tabelle 1). Das Morbiditätsrisiko für affektive Erkrankungen ist für Verwandte von bipolaren Patienten wesentlich höher als für Verwandte unipolar erkrankter Patienten. Dabei haben Verwandte unipolar erkrankter Probanden ein ebenfalls geringfügig erhöhtes Risiko für bipolare Erkrankungen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung.

Das Wiederholungsrisiko bei den Verwandten ist um so höher, je niedriger das Ersterkrankungsalter beim Indexfall ist (Tabelle 2). Aus Gründen der Vereinfachung werden in der Literatur häufig die Indexfälle nur in zwei Klassen eingeteilt, wobei als Grenzaltes meist das 40. Lebensjahr verwendet wird. Diese Vereinfachung ist angesichts des ohnehin approximativen Charakters der empirischen Wiederholungsziffern für die genetische Beratung ausreichend.

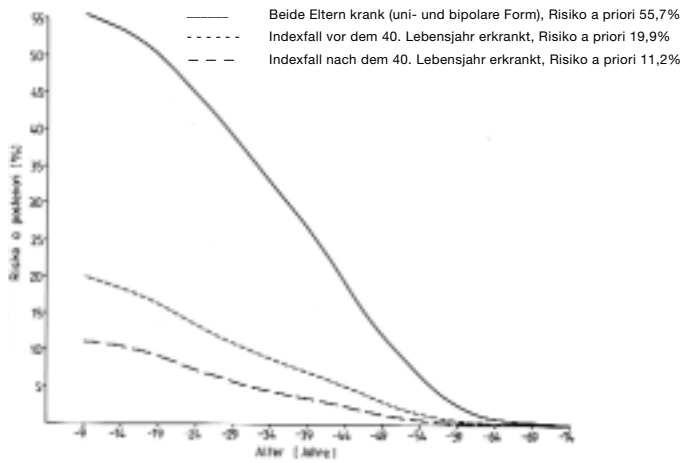
Auch der Familienbefund beeinflusst die Höhe des Wiederholungsrisikos: Je größer die Anzahl affektiv kranker Personen in einer Familie ist, desto höher ist das Wiederholungsrisiko für einen Verwandten. Diese Tatsache kommt am deutlichsten in dem Morbiditätsrisiko von Kindern zweier betrof-

fener Eltern zum Ausdruck (Tabelle 2). Die Krankheitsschwere ist nicht einfach zu messen. Verwendet man die Anzahl der Episoden beim Indexfall als Indikator der Krankheitsschwere, dann läßt sich ein Zusammenhang mit dem Morbiditätsrisiko erkennen. Allerdings ist die Anzahl der Krankheitsepisoden nicht unabhängig vom Ersterkrankungsalter, so daß diesem Effekt mindestens z.T. der gleiche Mechanismus zugrunde liegen könnte.

Im Einzelfall muß das Morbiditätsrisiko des gesunden Verwandten eines affektiv kranken Patienten unter Beachtung der aufgeführten Gesichtspunkte und des Familienbefundes geschätzt werden. Dabei ist auch das Alter des Ratsuchenden zu berücksichtigen. Je älter er ist, desto mehr ist sein Erkrankungsrisiko abgesunken. Basierend auf der Altersverteilung der Ersterkrankungen und dem A-priori-Risiko des Ratsuchenden, kann man dann ein alterskorrigiertes Restrisiko ermitteln (Abb. 1).

### Wie wird die Erkrankung vererbt?

Wie bei anderen komplex vererbten Erkrankungen kann bei der bipolar affektiven Erkrankung kein eindeutiges genetisches Modell formuliert werden (Ott 1990). Wahrscheinlich ist für die Mehrzahl der Erkrankungsfälle ein multifaktorielles Vererbungsmodell zutreffend. Nach diesem Modell ist der Phänotyp Resultat verschiedener Einflußfaktoren (genetische Faktoren [Hauptgene, Polygene], Umweltfaktoren, zufällige Ereignisse), wobei die



**Abb 1**  
A-posteriori-Wahrscheinlichkeit für die Erkrankung an einer affektiven Krankheit nach dem Alter bei drei verschiedenen a-priori-Risiken, berechnet mit Hilfe des Bayes-Theorems nach den Daten von Loranger und Levine (1978).

einzelnen Komponenten einen mehr oder weniger großen Beitrag zur Krankheitsentstehung leisten. Ein kleiner Teil der Fälle dürfte eine monogene Basis haben, die wahrscheinlich wiederum heterogen ist. Wie auch bei anderen genetisch komplexen Erkrankungen wurden bei der bipolar affektiven Erkrankung Mechanismen des Imprinting und der Antizipation vorgeschlagen (z.B. Grigoriou-Serbanescu et al. 1997). Nicht zuletzt wegen der schwierigen Untersuchbarkeit ist die Bedeutung dieser Mechanismen für die bipolar affektive Erkrankung zur Zeit unklar.

**Auf der Suche nach den ursächlichen Genen**

**Phänotypdefinition**

Grundlage aller molekulargenetischen Untersuchungen ist die Definition des Phänotyps. Um die Vergleichbarkeit zwischen unabhängigen Studien und ein Zusammenführen von Datensätzen zu gewährleisten, sollte die Diagnosestellung auf der Grundlage international akzeptierter Untersuchungsinstrumente und Diagnosekriterien durchgeführt werden. Die am häufigsten verwendeten Diagnosekriterien sind die von der American Psychiatric Association etablierten DSM-Kriterien (z.B. DSM-IV; American Psychiatric Association 1994) und die Research Diagnostic Criteria (RDC) von Spitzer und Mitarbeitern (1975). Die Diagnose ist eine Lebenszeitdiagnose und wird in der Regel unter Hinzuziehung vielfältiger Informationen (u.a. strukturiertes Interview, Krankenakte, fremda-

namnestische Angaben) als 'best estimate' Diagnose gestellt.

**Assoziationsuntersuchungen**

Bei der bipolar affektiven Erkrankung sind in den letzten Jahren eine große Zahl von Assoziationsuntersuchungen mit Kandidatengenomen veröffentlicht worden. Während in der Vergangenheit hauptsächlich Varianten aus nicht-funktionellen Abschnitten von Genen untersucht worden sind, stehen mittlerweile in vielen Kandidatengenomen funktionell relevante Varianten zur Verfügung. Ein Großteil dieser Varianten wurde durch systematisches Mutationsscreening zur Aufklärung der in der Population vorhandenen genetischen Variabilität identifiziert (zur Übersicht: Nöthen et al. 1998a). Basierend auf den Ergebnissen pharmakologischer und biochemischer Untersuchungen, wurden bei der bipolar affektiven Erkrankung als Kandidatengene schwerpunktmäßig Gene, deren Produkte bei der serotoninergen und dopaminergen Neurotransmission eine Rolle spielen, untersucht. Obwohl eine Reihe von positiven Assoziationen berichtet worden sind, konnte bislang keiner dieser Befunde in unabhängigen Studien konsistent repliziert werden. Ein Großteil der ursprünglich berichteten positiven Assoziationen ist wahrscheinlich durch Fehler I. Ordnung bedingt, die bei Anwendung des klassischen Fall-Kontroll-Studien Designs durch unterschiedliche ethnische Zusammensetzung von Patienten und Kontrollgruppen leicht entstehen können (sog. Stratifikationseffekte). Zur Vermeidung von ethnischen Stratifikationseffekten wurde die An-

wendung familienbasierter Assoziationsuntersuchungen vorgeschlagen (z.B. Nöthen et al. 1993).

**Kopplungsuntersuchungen**

In den 80er Jahren wurden für die bipolar affektive Erkrankung Genorte auf Chromosom 11 und dem X-Chromosom berichtet. Diese Kopplungsbefunde ließen sich nach weitergehenden Untersuchungen der ursprünglich berichteten Familien und nach erfolglosen Replikationsversuchen in unabhängigen Familien nicht aufrecht erhalten. In der Folge begann eine intensive Diskussion über die Probleme der unkritischen Übertragung von Methoden, die bei monogenen Erkrankungen etabliert wurden, auf genetisch komplexe Erkrankungen wie die bipolar affektiven Psychosen. Neben der methodischen Verbesserung nicht-parametrischer Kopplungsmethoden führte dies auch zu einem Nachdenken über die Signifikanz von Kopplungsbefunden (z.B. im Rahmen eines systematischen Genom-Scans) (Lander und Kruglyak 1996).

Aus den letzten Jahren liegen für die bipolar affektive Erkrankung sowohl eine Reihe von Kopplungsergebnissen zu Kandidatenregionen, als auch die ersten Ergebnisse systematischer Genom-Scans vor. Die Genorte, die am erfolgsversprechendsten scheinen, liegen auf den Chromosomen 4, 18, 21 und dem X-Chromosom (zur Übersicht: Chromosome Workshop Reports 1998). In einer deutschen Stichprobe von 57 Familien fanden wir in einer Subgruppe von Familien, in denen die Erkrankung über die väterliche

Seite vererbt wurde, Hinweise für Kopplung auf 4p16, 18p11.2 und 18q22-23 (Nöthen et al. 1998b). Der systematische Genom-Scan ist an dieser Stichprobe noch nicht abgeschlossen.

## Ausblick

Assoziations- und Kopplungsuntersuchungen werden als komplementäre Untersuchungsstrategien zur Identifizierung von Krankheitsgenen bei der bipolar affektiven Erkrankung verwendet. Durch systematische Kopplungsuntersuchungen in mehrfach belasteten Familien wird es mit großer Wahrscheinlichkeit gelingen, alle Genorte mit einem Hauptgeneffekt zu identifizieren. Die bisherigen Ergebnisse von Kopplungsuntersuchungen legen allerdings nahe, daß in 'outbred' Populationen nur begrenzt Hauptgeneffekte nachweisbar sind. Als eine alternative Strategie bieten sich Kopplungsuntersuchungen in Familien aus Isolatpopulationen an, wo aufgrund eines möglichen Gründereffekts eher von Hauptgeneffekten ausgegangen werden kann. Ist ein Genort mit Hauptgeneffekt identifiziert, wird versucht, über die Identifizierung eines Kopplungsungleichgewichts die chromosomale Region einzuengen. Die Identifizierung des Krankheitsgens wird von dem raschen Fortschreiten der Sequenzierung des menschlichen Genoms profitieren.

Assoziationsuntersuchungen sind im Unterschied zu Kopplungsuntersuchungen in der Lage, auch Gene mit geringen Effekten zu identifizieren (Nöthen et al. 1993, Risch & Merikangas 1996). Während sich die Assoziationsuntersuchungen bislang ganz auf die Analyse von Kandidatengen konzentrierte, wird in Zukunft die Verfügbarkeit großer Zahlen biallelischer Marker auch ein systematisches Absuchen des menschlichen Genoms auf Assoziationsbasis erlauben. Ob dieser Ansatz erfolgreich sein wird, hängt vom Ausmaß des Kopplungsungleichgewichts zwischen Marker und krankheitsdisponierender Variante sowie dem Grad der allelischen Heterogenität an einem Genort ab.

Die molekulare Charakterisierung der Krankheitsgene bei der bipolar affektiven Erkrankung wird Einsichten in ursächliche Krankheitsmechanismen ermöglichen. Auf dieser Grundlage können in Zukunft neue, rationale begründete Behandlungsansätze entwickelt werden. Darüber hinaus ist es gut vorstellbar, daß die Kenntnis der genetisch komplexen Grundlagen auch einmal in die Diagnostik der Erkrankung Eingang finden wird. Eine Anwendung als prädiktive Diagnostik wird – unabhängig von ethischen Erwägungen – in den allermeisten Fällen wegen der Begrenztheit des genetischen Beitrages problematisch sein.

## Literatur

- American Psychiatric Association (1994) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition, (DSM-IV). American Psychiatric Press, Washington DC.
- Bertelsen A, Harvald B, Hauge M (1977) A Danish twin study of manic-depressive disorders. *Br J Psychiatr* 130: 330-351.
- Chromosome Workshop Reports (1998) *Psychiatr Genet* 8: 59-126.
- Grigoriou-Serbanescu M, Wickramaratne PJ, Hodge SE, Milea S, Mihailescu R (1997) Genetic anticipation and imprinting in bipolar I illness. *Br J Psychiatry* 170: 162-166.
- Lander E, Kruglyak L (1995) Genetic dissection of complex traits: guidelines for interpreting and reporting linkage results. *Nature Genet* 11: 241-247.
- Loranger AW, Levine PM (1978) Age at onset of bipolar affective illness. *Arch Gen Psychiatry* 35: 1345-1348.

Mendlewicz J, Rainer JD (1977) Adoption study supporting genetic transmission in manic depressive illness. *Nature* 268: 327-329.

Nöthen MM, Propping P, Fimmers R (1993) Association versus linkage studies in psychosis genetics. *J Med Genet* 30: 634-637.

Nöthen MM, Cichon S, Propping P (1998a) Genetic variation in human dopamine receptors. In: Wahlström J (Ed) *Genetics and Psychiatric Disorders*. Elsevier Science, Oxford, pp 123-133.

Nöthen MM, Cichon S, Rohleder H, Hemmer S, Franzek E, Fitze J, Albus M, Borrmann-Hassenbach M, Kreiner R, Weigelt B, Minges J, Lichtermann D, Maier W, Craddock N, Fimmers R, Höller T, Baur MP, Rietschel M, Propping P (1998b) Evaluation of linkage of bipolar affective disorder to chromosome 18 in a sample of 57 German families. *Mol Psychiatry*, in press.

Ott J (1990) Cutting a Gordian knot in the linkage analysis of complex human traits. *Am J Hum Genet* 46: 219-221.

Propping P (1989) *Psychiatrische Genetik*. Springer Verlag, Heidelberg, S 178-205.

Risch N, Merikangas K (1996) The future of genetic studies of complex human diseases. *Science* 273: 1516-1517.

Spitzer RL, Endicott J, Robins E (1975) *Research Diagnostic Criteria for a Selective Group of Functional Disorders*. Biometrics Research: New York.

Tsuang MT, Faraone SV (1990) *The Genetics of Mood Disorders*. The Johns Hopkins University Press, Baltimore.

## Korrespondenzadresse

PD Dr. Markus M. Nöthen  
Institut für Humangenetik,  
Universität Bonn, Wilhelmstr. 31  
D-53111 Bonn  
Tel 0228-287-2286  
Fax 0228-287-2601  
noethen@humgen.uni-bonn.de

Anzeige