

Die Genetik der Depression

Regina Hünnerkopf, Klaus-Peter Lesch

Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie der Julius-Maximilians-Universität Würzburg

Zusammenfassung

Bereits im Kindes- und Jugendalter sind depressive Erkrankungen keine Seltenheit und können die Betroffenen entscheidend in ihrer persönlichen und schulisch-beruflichen Entwicklung beeinträchtigen. Die Entstehung depressiver Erkrankungen hängt sowohl von Umweltfaktoren als auch von einer starken genetischen Komponente ab. Bei der Suche nach prädisponierenden Genen für die unipolare Depression und bipolare Störung wurden in den vergangenen Jahren verschiedene Strategien angewandt. Die Mehrheit der Untersuchungen bezieht sich dabei auf Erkrankungen im Erwachsenenalter. Insgesamt liegt nur eine begrenzte Zahl an Studien vor, die explizit die genetische Basis depressiver Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter in den Mittelpunkt stellen. Zahlreiche Kopplungs- und Assoziationsstudien sowie Untersuchungen an Tiermodellen erbrachten Hinweise auf vielfältige ätiologisch bedeutsame Kandidatengene. Ein definitives Suszeptibilitäts-Gen für die Entstehung depressiver Erkrankungen konnte jedoch nicht benannt werden. Vielmehr interagieren offensichtlich mehrere Gene geringer Effektstärke miteinander und mit Umweltfaktoren, was in Folge zu einer erhöhten Vulnerabilität führt. Die genetische Heterogenität depressiver Erkrankungen begründet wohl die insgesamt sehr unterschiedlichen Studienergebnisse und macht es zukünftig notwendig, neurobiologische Subgruppen der Depression – u.a. unter Einbeziehung bildgebender Verfahren – zu differenzieren.

Summary

Early-onset forms of depression are on the rise and affected children often are seriously impaired in their personal and academic development. There is convincing evidence to show that unipolar depression and bipolar disorder are substantially influenced by genetic factors. Unfortunately studies of pediatric depression are somewhat limited compared with research in adults. Various approaches including linkage- and association studies as well as animal models support the notion that multiple genes of modest effect, in interaction with each other and in conjunction with environmental events, produce vulnerability to the disorder.

Given the etiologic and psychobiologic complexity of mood disorders, it is not surprising that the identification of specific genetic factors is extremely difficult and continues to be among the last frontiers of gene hunting.

Keywords

depression, genetic disposition, environmental events, serotonin, neurotizismus

Schlüsselwörter

Depression, genetische Disposition, Umwelteinflüsse, Serotonin, Neurotizismus

Einleitung

Im 17. Jahrhundert beschrieb der britische Geistliche und Gelehrte Robert Burton das Gefühl der Melancholie – als umgangssprachliche Bezeichnung einer leichten Depression – als „eine Art fieberfreie Verrücktheit, die normalerweise von grundloser Angst und Trübsinn geprägt ist“. Er beschreibt damit Kernsymptome depressiver Zustandsbilder, die insgesamt mit vielfältigen Einschränkungen auf emotionaler, psychomotorischer und kognitiver Ebene einhergehen. Wichtige Kennzeichen einer depressiven Episode sind die von Burton beschriebene gedrückte Stimmung und Freudlosigkeit, sowie ein Interesseverlust und verminderter Antrieb. Betroffene leiden zudem an Konzentrationsschwierigkeiten, einem verminderten Selbstvertrauen und Gefühl der Wertlosigkeit. Eine depressive Episode wird durch die Dauer der Symptomatik über mindestens zwei Wochen definiert, bei der Diagnose „rezidivierende depressive Störungen“ handelt es sich um wiederholte depressive Episoden. Treten rezidivierende Phasen einer affektiven Störung auf und beinhaltet zumindest eine Episode manische Merkmale, so spricht man von einer bipolaren affektiven Störung. Die Gruppe depressiver Erkrankungen manifestiert sich demnach als klinisch und ätiologisch heterogene Gruppe. So sind bedeutende interindividuelle Unterschiede zu beobachten hinsichtlich Klinik, Verlauf und Schwere der Erkrankung sowie Ansprechen auf Medikation.

In epidemiologischen Studien liegt die Prävalenz für die unipolare depressive Störung in der Gesamtbevölkerung bei ca. 5%. In den USA wurde von Prävalenzraten von 0,9% der Vorschulkinder, 1,9% der Schulkinder und 2-8% der Jugendlichen berichtet. Dabei scheinen – analog zu Untersuchungen bei Erwachsenen – Mädchen häufiger als Jungen betroffen zu sein. In spezifischen pädiatrischen Populationen, wie beispielsweise kinder- und jugendpsychiatrischen Inanspruchnahmepopulationen und stationär behandelten Jugendlichen, liegen die Prävalenzraten bei 25-30%. Zwillings- und familienbasierte Studien verweisen auf eine starke erbliche Komponente der Erkrankung und zeigen auf, dass bei Verwandten von Patienten mit Depression das Risiko, selbst zu erkranken, gegenüber der Gesamtbevölkerung dreifach erhöht ist. Die Heritabilität der unipolaren Depression wird dabei auf 40-70% geschätzt. Umweltfaktoren sind nach Befunden von Zwillingsstudien ätiologisch weniger bedeutend. Mehrere Untersuchungen erbrachten eindeutige Hinweise, dass die Lebenszeitprävalenz für Depressionen in den letzten 70 Jahren signifikant anstieg.

Erwachsene mit manisch-depressiver Erkrankung geben im Rückblick zu 20-40% einen Erkrankungsbeginn im Kindesalter an. Aufgrund von Zwillingsstudien an erwachsenen Patienten mit bipolarer Störung werden 60-70% der Varianz auf genetische Faktoren zurückgeführt. Ein früher Beginn und das Vorliegen mehrerer depressiver Episoden erhöhen signifikant das familiäre Auftreten der Depression. Oft sind mehrere affektive Störungen innerhalb einer Familie anzutreffen, besonders häufig treten bei Kindern und Jugendlichen die Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung mit der bipolaren Störung und in allen Altersstufen Angsterkrankungen und Depression gemeinsam auf. Zahlreiche Untersuchungen geben Hinweise, dass gemeinsame Suszeptibilitäts-Gene für das Auftreten von depressiven Störungen und Angsterkrankungen verantwortlich sind (Schulte-Markwort, Forouher, 2003; Althoff et al., 2005; Lesch, 2005).

Molekulargenetische Ansätze zur Aufklärung der genetischen Disposition bei depressiven Erkrankungen

In den letzten Jahren wurde mittels zahlreicher Untersuchungen versucht, die genetische Disposition für depressive Erkrankungen aufzuklären. Nur ein Bruchteil der Studien geht explizit auf die genetische Basis depressiver Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter ein. Es wird angenommen, dass es sich bei affektiven Störungen um multifaktorielle Erkrankungen handelt, deren Entstehung und Verlauf von individuellen genetischen Veranlagungen im Zusammenspiel mit exogenen Faktoren abhängen.

Eine wichtige Methodik, Kandidatengene für affektive Störungen zu identifizieren, ist die Durchführung von Kopplungsanalysen (sog. Linkage-Analysen). Durch diese Herangehensweise werden mittels engmaschiger Analyse des Genoms polymorphe DNA-Regionen untersucht, die gekoppelt mit einem möglichen Suszeptibilitäts-Gen vererbt werden. Da affektive Störungen eine ätiologisch heterogene Gruppe darstellen, werden in verschiedenen Familien voraussichtlich von einander abweichende Suszeptibilitäts-Gene für die Erkrankung verantwortlich sein. Aufgrund dieser Tatsache ist es verständlich, dass verschiedene Kopplungsuntersuchungen auf unterschiedliche Loci hinweisen, was diese Methode jedoch nicht generell in Frage stellt. Echte krankheitsrelevante Loci sollten sich letztendlich auch in unabhängigen Studien replizieren lassen. Camp und Cannon-Albright veröffentlichten kürzlich einen Überblick über die vorliegenden Linkage-Studien bei der Depression, die jedoch an Gruppen erwachsener Patienten durchgeführt wurden (Camp, Cannon-Albright, 2005). Von der Vielzahl an unterschiedlichen Genorten mit einem Linkage-Peak konnten folgende vierzehn Loci innerhalb von 20 cM in mindestens zwei Studien repliziert werden: 1p, 1q, 2q, 3centr., 4q, 5q, 6q, 7p, 8p, 11q (2), 12q, 15q und 18q. In einer erwähnten Untersuchung von 81 Familien lag der höchste Lod-Score bei D2S2321 (205 cM), nahe dem cAMP response element-

bindenden Protein (CREB1), einem ubiquitären Transkriptionsfaktor. Da CREB1 die Expression zahlreicher Gene reguliert und so modulierend in vielfältige Prozesse eingreift, scheint es als vielversprechendes Kandidatengene für die Ätiopathogenese depressiver Erkrankungen. In einer kürzlich erschienenen Veröffentlichung von Burcescu und Kollegen (Burcescu et al., 2005) konnte an 195 Familien mit Kindern, die an einer affektiven Störung litten, jedoch keine Assoziation zu CREB 1 berichtet werden (Tabelle 1). In einer weiteren von Camp und Cannon-Albright erwähnten Untersuchung wurde von einem geschlechtsabhängigen Suszeptibilitäts-Genort auf Chromosom 12q22-23.2 berichtet. Diesem Locus wird um so mehr Bedeutung zugemessen, da er in einer weiteren Studie entscheidend die Ausprägung des depressionsnahen Persönlichkeitszugs „Neurotizismus“ beeinflusste.

Für die manisch-depressive Erkrankung liegen bereits viele Linkage-Studien mit zahlreichen Kandidaten-Regionen vor. Einen Überblick zu den Arbeiten gibt beispielsweise ein Artikel von Mathews und Reus (2003) und Lesch (2005). Dabei scheinen die Regionen 1q, 4p, 10p, 13q, 18p, 18q, 21q, 22q sowie in neueren Untersuchungen 6q22 und 11p11 eine wichtige Rolle zu spielen. Die wichtigsten Hinweise auf Suszeptibilitäts-Loci für manisch-depressive Erkrankungen fanden sich bei 13q und 22q, zwei Genorten, die auch als Kandidaten-Regionen für schizophrene Psychosen gelten. Diese Übereinstimmung lässt vermuten, dass bei Subtypen von bipolaren Störungen und Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis dieselben Genorte ätiologisch eine Rolle spielen. Der Locus auf Chromosom 22 scheint um so bedeutender, da Patienten mit Velocardiofaziales Syndrom (DiGeorge-Syndrom) eine höhere Rate an manisch-depressiven Erkrankungen bereits in der Adoleszenz aufwiesen und dieses Syndrom durch eine Mikrodeletion auf Chromosom 22 verursacht wird (Faraone et al. 2003).

Eine kürzlich veröffentlichte umfangreiche Meta-Studie von McQueen und

Tab 1 Genetische Analysen von Genen mit pathophysiologischer Relevanz zur unipolaren Depression und bipolaren Störung im Kindes- und Jugendalter

Studie	Genlocus	Patienten/Kontrollen	Relevanz
Bellivier et al., 1997	APO E	156 Patienten mit bipolarer Störung (40 Patienten mit Beginn vor dem 18.LJ),	Assoziation Epsilon4-Allel mit early-onset-Form der bipolaren Störung mit psychotischen Symptomen
Schurhoff et al., 1997	verschiedene CAG-/CTG-Repeats	4 Patienten mit bipolarer Störung, Beginn vor dem 18.LJ	keine Assoziation
Geller, Cook, 1999	5-HTT, (5-HTTLPR)	46 Eltern-Kind-Trios mit bipolarer Störung, Beginn vor dem 18.LJ	keine Assoziation
Verheyen et al., 1999	CAG/CTG-Repeats bei 17q21.3 (ERDA1) und CTG 18.1	45 Familien mit bipolarer Störung im Erwachsenenalter, 6 zusätzliche Patienten	weniger Repeats bei bipolarer Störung mit frühem Beginn, jedoch keine Signifikanz nach Korrektur für multiple Testung
Vincent et al., 1999	CAG/CTG-Repeats bei 18q21.1 (SEF2-1B) und 17q21.3 (ERDA1)	91 erwachsene Patienten mit bipolarer Störung	keine Assoziation
Geller, Cook, 2000	COMT, (Val158Met)	52 Patienten mit bipolarer Störung, Beginn vor dem 18. LJ	keine Assoziation
Ospina-Duque et al. 2000	5-HTT, (5-HTTLPR)	103 erwachsene Patienten mit bipolarer Störung	s-Allel gehäuft bei jüngeren Patienten mit Erkrankungsbeginn vor dem 21. LJ
Bellivier et al., 2002	5-HTT, (5-HTTLPR, VNTR Intron 2)	168 Patienten mit bipolarer Störung, 61 Patienten mit Beginn vor dem 18. LJ	Assoziation des VNTR Intron 2 mit Erkrankungsbeginn
Philibert et al., 2003	D2S2944	171 Patienten mit Depression, Krankheitsbeginn vor dem 25. LJ	Assoziation des 124 bp-Allels mit Depression bei Frauen
Benedetti et al., 2004	GSK 3-beta, (SNP (-50 T/C))	185 erwachsene Patienten mit bipolarer Störung	Assoziation mit früherem Beginn der bipolaren Störung
Geller et al., 2004	BDNF, (Val66Met)	53 Eltern-Kind Trios mit bipolarer Störung, Beginn vor dem 18. LJ	präferentielle Transmission des Val66-Allels
Nobile et al., 2004	5-HTT, (5-HTTLPR)	69 Patienten, davon 41 Eltern-Kind-Trios mit Depression oder Dysthymie, Beginn vor dem 18. LJ	Assoziation des s-Allel mit early-onset-Form von Depression und Dysthymie
Skibinska et al., 2004	BDNF, (Val66Met)	352 Patienten mit bipolarer Störung, 28 Patienten Beginn vor dem 18. LJ	keine Assoziation
Strauss et al., 2004	BDNF, (Val66Met)	53 Eltern-Kind-Trios mit unipolarer Depression, bipolarer Störung oder Dysthymie, Beginn vor dem 18. LJ	präferentielle Transmission des Val66-Allels
Adams et al., 2005	NTRK 2, (drei Polymorphismen)	113 Familien, davon 120 Kinder mit unipolarer oder bipolarer Depression, Beginn vor dem 18. LJ	keine Assoziation
Burcescu et al., 2005	CREB1, (-656G/A und C Insertion/Deletion in Intron 8)	195 Familien, davon 225 Kinder mit unipolarer Depression oder bipolarer Störung, Beginn vor dem 18. LJ	keine Assoziation
Massat et al., 2005	COMT, (Val158Met)	378 Patienten mit unipolarer Depression (120 mit Beginn vor dem 25. LJ), 506 mit bipolarer Störung (222 mit Beginn vor dem 25. LJ)	COMT Val bzw. Val/Val assoziiert mit early-onset-Form der unipolaren Depression
Burcescu et al., 2006	adrenerge Rezeptoren, (24 Polymorphismen)	189 Familien, davon 223 Kinder mit unipolarer oder bipolarer Störung	keine Assoziation

APO E: Apolipoprotein E

BDNF: brain derived neurotrophic factor

COMT: Catechol-O-Methyl-Transferase

CREB: cAMP response element-bindendes Protein

GSK 3-beta: Glycogen-Synthase-Kinase 3-beta

5-HTT: Serotonintransporter

LJ: Lebensjahr

NTRK 2: neurotrophic tyrosine kinase receptor type 2

Kollegen (2005) an über 5000 Patienten von über 1000 betroffenen Familien wies ebenfalls besonders auf o.g. Locus 6q und zusätzlich 8q hin. In einer zuvor erschienenen Meta-Analyse (Segurado et al., 2003) konnten signifi-

kante Ergebnisse für die Regionen 9p22.3-21.1, 10q11.21-22.1 und 14q24.1-32.12 berichtet werden. 2006 führte Etain und Kollegen an manisch-depressiven Patienten mit Erkrankungsbeginn vor dem 21. Le-

bensjahr eine genomweite Untersuchung durch. Für die Region 3p14 ergab sich dabei der gewichtigste Hinweis auf Kopplung.

Obwohl oben genannte Genregionen signifikante Lod-Score-Befunde aufwiesen, war es bisher nicht möglich, diese Loci einzugrenzen und spezifische Kandidatengene zu identifizieren. Da bei den zu erwartenden kleinen Geneffekten der unterschiedlichen Loci die allermeisten veröffentlichten Kopplungsstudien eine relativ begrenzte statistische Aussagekraft haben, wären weitere Meta-Analysen ein sinnvolles Mittel, um kleine, aber konsistent auftretende Effekte nachzuweisen.

Aus genau dem Grund, dass Kopplungsanalysen nur schwer Genorte mit geringer Effektstärke aufzeigen können, liegt ein weiterer Schwerpunkt molekulargenetischer Forschung bei Assoziationsstudien. Dabei werden Genvarianten – möglichst mit nachgewiesener funktioneller Bedeutung – untersucht, die entweder innerhalb oder in der Nähe eines vielversprechenden Kandidatengens liegen und es wird die Häufigkeit dieser Allele bei Betroffenen und gesunden Kontrollpersonen verglichen. Da Gene aus dem serotonergen System entscheidend die Entwicklung des Gehirns und im Erwachsenenalter die neuronale Plastizität beeinflussen, wurde besonders die Rolle von Varianten des Serotonin-Transporters (5HTT) – als Schlüsselenzym des Serotonin-Systems – mittels Populations- und familiengenetischer Studien untersucht. In mehreren Studien war ein funktionell relevanter Polymorphismus in der Promotorregion des Serotonin-Transporters (5-HTTLPR) assoziiert mit affektiven Erkrankungen, einschließlich der unipolaren Depression und bipolaren Störung (Lesch, 2001, 2002, 2005). Einige Untersuchungen konnten diese Assoziation jedoch nicht replizieren, was u.a. auf ein unterschiedliches Studiendesign und die Untersuchung verschiedener ethnischer Gruppen zurückgeführt werden kann. Eine funktionelle Bedeutung der langen und kurzen Variante des 5-HTTLPR für das Serotonin-System konnte bereits für zahlreiche Prozesse nachgewiesen werden; u.a. für die Transkriptionsaktivität des 5-HTT-Promotors, die 5-HTT-Proteinmenge, 5-HT-Aufnahme in lymphoblastoide Zellen,

mRNA-Konzentration in der Raphe bei postmortem-Untersuchungen, 5-HT-Aufnahme und -Konzentration in Thrombozyten und die 5-HTT-Funktion in SPECT-Untersuchungen.

In ihrem Übersichtsartikel fassen Matthews und Reus (2003) die bisherigen Assoziationsstudien zu weiteren Kandidatengenen für bipolare Störungen zusammen und beschreiben die insgesamt uneinheitlichen Ergebnisse zur Bedeutung des Monoaminoxidase A-, Dopaminrezeptor D3- und Thyrosin-Hydroxylase-Gens.

In Übersichtsartikeln von Faraone et al. (2003) und Althoff et al. (2005) wird im Gegensatz zu bisher genannten Studien auf die genetischen Aspekte von depressiven Erkrankungen mit Beginn im Kindes- und Jugendalter eingegangen (Tabelle 1). Die Ergebnisse zur Bedeutung von Varianten des 5-HTTLPR und der COMT (Catechol-O-Methyl-Transferase) bei dieser Krankheitsgruppe fielen insgesamt uneinheitlich aus. Massat und Mitarbeiter (2005) berichteten zuletzt von einer Assoziation des funktionell relevanten COMT-Val-Allels und des COMT Val/Val-Genotyps (COMT Val 158Met) mit unipolarer Depression in einem Patientenkollektiv mit Krankheitsbeginn vor dem 25. Lebensjahr. Auch mehrere Untersuchungen zur Assoziation von Polyglutaminsequenzen (CAG/CTG-Repeats) mit der manisch-depressiven Erkrankung im Kindes- und Jugendalter erbrachten keine entscheidenden Hinweise für eine ätiologische Bedeutung dieser repetitiven Elemente. Ein modulierender Einfluss auf die Entstehung bipolarer Störungen im Kindes- und Jugendalter konnte in zwei Studien jedoch für eine polymorphe Sequenz des *Brain derived neurotrophic factor* (Val66Met) berichtet werden, einem Nervenzellwachstumsfaktor, der entscheidend vorgeburtlich und im Erwachsenenalter die neuronale Plastizität beeinflusst (Tabelle 1). Dabei war das Val66-Allel signifikant mit der unipolaren Depression und bipolaren Störung assoziiert. In einer weiteren Untersuchung an 185 italienischen Patienten konnte ein Einfluss von Varianten der Glycogen Synthase Kinase-3 beta (GSK-3 beta) auf den Erkrankungsbeginn der bipo-

laren Störung beobachtet werden. GSK-3-beta kodiert für ein Enzym, das durch Lithium gehemmt wird und bei *Drosophila* den zirkadianen Rhythmus reguliert. Ebenfalls scheint eine polymorphe Region des Apolipoproteins E den Erkrankungsbeginn der manisch-depressiven Erkrankung mit psychotischen Symptomen zu modulieren. Untersuchungen von Allelen adrenerger Rezeptoren und des Tyrosinkinaserzeptors Typ 2 erbrachten keine Assoziationen mit der Depression (Tabelle 1).

Der Zusammenhang von Persönlichkeitsdimensionen mit depressiven Erkrankungen

Eine Vielzahl von Studien belegt, dass bestimmte Persönlichkeitsdimensionen komorbide mit depressiven Erkrankungen auftreten. Lesch geht in seiner Veröffentlichung 2005 ausführlich auf diese Thematik ein. Die Dimension „Neurotizismus“ beschreibt das Ausmaß von Ängstlichkeit, negativer Emotionalität, Reaktivität auf Stress und Depressivität einer Person. Viele Hinweise belegen, dass dieser Persönlichkeitszug genetisch determiniert ist und zugrundeliegende genetische Faktoren auch überlappend die Entstehung von Angststörungen und depressiven Störungen beeinflussen. Suszeptibilitätsgene für die Ausprägung von angst- und depressionsbezogenen Persönlichkeitszügen sollten also auch mit Angststörungen und depressiven Erkrankungen assoziiert sein. Der bereits zuvor genannte 5-HTTLPR war auch in diesem Zusammenhang zentraler Gegenstand von Untersuchungen, konnte jedoch nur für knapp 5% der Gesamtvarianz bei Persönlichkeitszügen verantwortlich gemacht werden, die mit Ängstlichkeit zusammenhängen. Da Einflüsse weiterer Suszeptibilitätsregionen auf angst- und depressionsnahe Persönlichkeitszüge belegt werden konnten, ist auch hier nicht davon auszugehen, dass ein einziges Gen ätiologische Bedeutung hat, sondern gerade mehrere Genvarianten im Zusammenspiel eine additive Wirkung entfalten.

Erfreulicherweise war es möglich, einen modulierenden Effekt des 5-HTTLPR auf die kortikale Aktivität im

Zusammenhang mit emotionalen Prozessen nachzuweisen. Träger von einem oder zwei Allelen der s-Variante (niedrige Aktivität des Serotonin-Transporters) wiesen dabei als Antwort auf angstausslösende Stimuli im fMRT eine größere neuronale Aktivität im Bereich der Amygdala auf als homozygote Träger des l-Allels. Eine weitere Assoziation eines Gens aus dem serotonergen System mit angst- und depressionsbezogenen Persönlichkeitszügen konnte für den 5HT1A-Rezeptor beschrieben werden. Ein funktioneller Single Nukleotid Polymorphismus in der Kontrollregion des Gens modulierte die Ausprägung der Dimension „Neurotizismus“ und des Neurotizismus-ähnlichen Persönlichkeitszugs „Harm Avoidance“. Bei depressiven Patienten wurde in PET-Untersuchungen für den 5HT1A-Rezeptor im Vorderhirn und im Bereich der Raphe von einer verminderten Bindungskapazität berichtet, einem von mehreren Hinweisen auf eine erniedrigte Rezeptor-Funktion als pathogenetischem Mechanismus bei affektiven Störungen (Lesch, 2005).

Erkenntnisse aus der Untersuchung von Tiermodellen

Eine entscheidende Methodik, um die biologische Funktion von Kandidatengenen für affektive Erkrankungen näher zu beleuchten, sind Untersuchungen an Tiermodellen. Mit Hilfe dieser Vorgehensweisen kann die Interaktion von genetischen mit Umweltfaktoren sowie das Vulnerabilitäts-Stress-Modell besonders gut erforscht werden. Da Mensch und Maus viele orthologe Gene aufweisen, kann im Idealfall von Genen, die bei Mauslinien ängstliches Verhalten steuern, auf entsprechende Gene beim Menschen rückgeschlossen werden. Als ein Beispiel eines am Tiermodell untersuchten wichtigen Kandidatengens im Zusammenhang mit affektiven Störungen kann wiederum der 5-HTT genannt werden. Homozygote und heterozygote Knockout-Tiere ließen dabei eindeutig mehr ängstliche Verhaltensweisen, zusätzlich ein gehemmtes exploratives Verhalten und einen stärkeren ACTH-Anstieg nach Stressexposition beobachten im Vergleich zu 5-HTT +/- - Kontrolltieren. Aufgrund vieler Hinweise auf die bereits erwähnte

5HT1A-Rezeptor-Dysfunktion bei affektiven Erkrankungen war auch dieses Gen zentraler Forschungsgegenstand. Eine Inaktivierung des 5HT1A-Rezeptor-Gens im Mausmodell führte zu einem geschlechtsabhängigen Anstieg von ängstlichen Verhaltensweisen und zu einer ausgeprägteren Reaktion auf Stress. Der präsynaptische 5HT1A-Rezeptor hemmt autoregulatorisch mittels eines Feedback-Mechanismus die Serotonin-Neurotransmission. Es ist anzunehmen, dass diese Autoregulation bei angst- und depressionsbezogenem Verhalten gestört und die Serotonin-Verfügbarkeit in Folge erhöht ist (Lesch, 2005).

Die Interaktion von genetischen Faktoren mit Umwelteinflüssen

Mit besonderem Augenmerk auf die Interaktion von genetischen Faktoren mit Umwelteinflüssen wurde bei Ratten das mütterliche Verhalten gegenüber dem Nachwuchs untersucht. Dabei zeichnete sich klar ab, dass Verhaltensweisen der Muttertiere langfristig die Ängstlichkeit der Jungen prägen. Werden die Rattenmütter postnatal täglich nur wenige Stunden von ihrem Wurf getrennt, resultierten daraus eine gesteigerte Ängstlichkeit und ein vermehrter Umsatz von Stresshormonen. Nachwuchs von Muttertieren, die wenig putzten und leckten, zeigten ein ängstlicheres Verhalten als Reaktion auf neue Stimuli als die Jungen von Ratten, die häufig putzten und leckten. In weiteren Untersuchungen wurde der Nachwuchs der beiden Muttertier-Gruppen ausgetauscht. Jungen von Müttern, die wenig putzten und leckten, zeigten bei mehr umsorgenden Muttertieren wenig Ängstlichkeit. Der Wurf von Ratten, die häufig putzten und leckten, war jedoch unter der Aufzucht von Tieren, die weniger umsorgten, insgesamt nicht ängstlicher. Es ist deshalb davon auszugehen, dass spezifische Gene der Muttertiere mit umsorgenden Verhaltensweisen unter bestimmten Umständen protektiv wirken, nämlich dann, wenn der Nachwuchs schließlich doch von Tieren aufgezogen wird, die wenig putzen und lecken. Weitere Untersuchungen an Mauslinien mit genau definiertem genetischen Hintergrund ergaben be-

trächtliche Hinweise darauf, dass bereits intra- und extrauterin mütterliche Signale entscheidend die Synaptogenese und Plastizität von Neuronen-Kreisen beeinflussen, die für Angst und Depression eine Rolle spielen.

Der frühe Einfluss von Umweltbedingungen und Traumata auf die Entstehung von angst- und depressionsbezogenem Verhalten lässt sich besonders gut an nicht-menschlichen Primaten untersuchen. Bei Rhesusaffen führte ein Austausch des Muttertiers durch einen leblosen Ersatz zu langfristigen Beeinträchtigungen des zentralen Serotonin-Haushaltes, zu Verhaltensauffälligkeiten im Umgang mit der Peergroup und vermehrt zu ängstlichen und depressiven Verhaltensweisen. Als Maß für den zentralen 5-HT-Umsatz war die Liquorkonzentration von 5-HIAA (5-Hydroxy-Indol-Essigsäure) bei Affen verändert, die von ihren Müttern nach der Geburt separiert wurden und allein innerhalb der Peergroup aufwuchsen. Der 5-HIAA-Gehalt im Liquor ist nach zahlreichen Befunden bei Rhesusaffen stark genetisch determiniert, er kann jedoch durch frühe Traumata beeinflusst werden und bleibt stabil über die gesamte Lebensspanne. Anhand einer Assoziationsstudie konnte für den bereits genannten Promotor-Polymorphismus des Serotonin-Transporter-Gens eine Assoziation mit der 5-HIAA-Liquorkonzentration aufgezeigt werden. Dieser modulierende Effekt des 5-HTTLPR war gleichzeitig jedoch noch abhängig von frühzeitigen schädigenden Umwelteinflüssen. Dieses Ergebnis bekräftigt eine umweltabhängige Assoziation von Varianten des 5-HTTLPR mit der Funktion des zentralen Serotonin-Systems.

In diesem Zusammenhang konnte beim Menschen nachgewiesen werden, dass Träger von einer oder zwei Kopien des s-Allels des 5-HTTLPR nach einem einschneidenden Lebensereignis - wie beispielsweise einem Todesfall, Trennungserlebnis oder Verlust des Arbeitsplatzes - einem zweifach erhöhten Risiko ausgesetzt sind, eine depressive Episode zu entwickeln im Vergleich zu Nicht-Trägern. Des weiteren erkrankten Träger

der s-Variante, die in der Kindheit misshandelt wurden, signifikant häufiger an depressiven Erkrankungen.

Alle bisherigen Befunde bekräftigen die Hypothese, dass gerade das Zusammenspiel einer genetischen Disposition mit spezifischen Lebensereignissen die Entwicklung affektiver Störungen begünstigt. (Lesch, 2005)

Zukunftsaussichten

Mittels unterschiedlicher Herangehensweisen ergaben sich Hinweise auf mehrere Suszeptibilitätsgene für die Entstehung depressiver Erkrankungen. In diesem Zusammenhang konnte beim Menschen und am Tiermodell die differentielle Expression verschiedener Gene und das Zusammenspiel von genetischen Faktoren und Umwelteinflüsse beschrieben werden. Neuere Untersuchungen in Form der funktionellen Bildgebung ermöglichten es, eine Korrelation von Genvarianten mit angst- und depressionsbezogenen Verhaltensweisen aufzuzeigen.

Die sicherlich noch unterschätzte genetische Heterogenität depressiver Erkrankungen begründet wohl die insgesamt sehr unterschiedlichen Studienergebnisse aus Kopplungs- und Assoziationsstudien. Auch ist davon auszugehen, dass die klinische Klassifizierung von affektiven Störungen nicht unbedingt die zugrunde liegenden neurobiologischen Endophänotypen widerspiegelt, selbst wenn sehr sorgfältig diagnostiziert wird. Zukünftig könnten zur genaueren Bestimmung von klinischen Subtypen depressiver Erkrankungen Befunde aus der funktionellen Bildgebung herangezogen werden. Ebenso sollte beim Klassifizieren u.a. berücksichtigt werden, ob katatone Symptome zu beobachten sind oder wie gut ein Patient auf die medikamentöse Therapie anspricht. Um so exakter zudem eine Patientengruppe auch nach ethnischen Gesichtspunkten ausgewählt wird, um so größer ist die Chance, in diesem Kollektiv ein einziges Krankheitsallel zu finden, das bei allen Betroffenen eine ursächliche Rolle spielt. Durch die Nutzung umfangreicher Datenbanken im Rahmen des Internationalen HapMap-Projektes (Haplotype

Mapping) eröffnen sich neue Möglichkeiten für Assoziationsstudien. Zukünftig könnten genomweite Assoziationsuntersuchungen Hinweise auf Suszeptibilitätsgene erbringen, die sich bislang einer hypothesen-basierenden Kandidatengenanalyse entziehen.

Literatur

Althoff RR, Faraone SV, Rettew DC, Morley CP, Hudziak JJ (2005) Family, twin, adoption, and molecular genetic studies of juvenile bipolar disorder. *Bipolar Disorders* 7: 598-609

Burcescu I, Wigg K, King N, Vetro A, Kiss E, Kattav L, Kennedy JL, Kovacs M, Barr CL (2005) Association study of CREB1 and childhood-onset mood disorders. *Am J Med Genet B Neuro-psychiatr Genet* 137: 45-50

Camp NJ, Cannon-Albright LA (2005) Dissecting the genetic etiology of major depressive disorder using linkage analysis. *TRENDS in Molecular Medicine* 11: 138-144

Etain B, Mathieu F, Rietschel M, Maier W et al. (2006) Genome-wide scan for genes involved in bipolar affective disorder in 70 European families ascertained through a bipolar type I early-onset proband: supportive evidence for linkage at 3p14. *Molecular Psychiatry*. Epub ahead of print

Faraone SV, Glatt SJ, Tsuang MT (2003) The Genetics of Pediatric-Onset Bipolar Disorder. *Biological Psychiatry* 53: 970-977

Lesch (2001) Serotonin transporter: from genomics and knockouts to behavioral traits and psychiatric disorders. In: Sulser F Hrsg *Molecular Genetics of Mental Disorders*. London: Martin Dunitz Publishers 221-267

Lesch (2002) Neuroticism and serotonin: a developmental genetic perspective. In: Plomin R, DeFries J, Craig I, McGuffin P Hrsg *Behavioral Genetics in the Postgenomic Era*. Washington DC: American Psychiatric Press 389-423

Lesch KP (2005) Neurogenomics of Depression. In: Licinio J, Wong ML Hrsg *Biology of Depression*. WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA 715-734

Massat I, Souery D, Del-Favero J, Nothen M, Blackwood D, Muir W et al. (2005) Association between COMT (Val 158 Met) functional polymorphism and early onset in patients with major depressive disorder in a European multicenter genetic association study. *Molecular Psychiatry* 10: 598-605

Mathews CA, Reus VI (2003) Genetic Linkage in Bipolar Disorder. *CNS Spectrums* 8: 891-904

Mc Queen MB, Devlin B, Faraone SV, Nimgaonkar VL et al. (2005) Combined analysis from eleven linkage studies of bipolar disorder provides strong evidence of susceptibility loci on chromosomes 6q and 8q. *American Journal of Human Genetics* 77: 582-95

Schulte-Markwort M, Forouher N (2003) Affektive Störungen. In: Herpertz-Dahlmann, Resch,

Schulte-Markwort, Warnke Hrsg *Entwicklungspsychiatrie. Biopsychologische Grundlagen und die Entwicklung psychischer Störungen*. Schattauer 609-636

Segurado R, Detera-Wadleigh GH, Levinson DF et al. (2003) Genome scan meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder, part III: Bipolar disorder. *American Journal of Human Genetics*. 73: 49-62

Korrespondenzadressen

Dr. med. Regina Hünnerkopf
Prof. Dr. med. Klaus-Peter Lesch
Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Füchslinstraße 15
97080 Würzburg
Tel.: 0931 201 76000
Fax 0931 201 78040 oder 77620
huennerkopf@kjp.uni-wuerzburg.de
kplesch@mail.uni-wuerzburg.de