

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

Genetische Aspekte affektiver Erkrankungen und der Schizophrenie

Schossner A, Kindler J, Mossaheb N

Aschauer H

Journal für Neurologie

Neurochirurgie und Psychiatrie

2006; 7 (4), 19-24

Homepage:

www.kup.at/

JNeurolNeurochirPsychiatr

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031117M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

77. Jahrestagung

Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie



2026
7.–10. Juni
AACHEN

Personalisierte Neurochirurgie – digital, kompetent, vernetzt

dgnc-kongress.de

Joint Meeting with the Belgian Society and the Dutch
Society of Neurosurgery and Neurosurgeons of Luxembourg

*Werfen Sie einen
Blick ins Programm!*



*Registrieren
Sie sich jetzt!*



Genetische Aspekte affektiver Erkrankungen und der Schizophrenie

A. Schosser, J. Kindler, N. Mossaheb, H. N. Aschauer

Sowohl affektive Störungen (unipolare Depression, bipolar affektive Störung) als auch Schizophrenien treten familiär gehäuft auf, und eine multifaktorielle Genese gilt heute als gesichert, d. h. es ist eine Beteiligung mehrerer Gene und deren Interaktion mit nicht-genetischen Umweltfaktoren anzunehmen. Es handelt sich dabei aller Wahrscheinlichkeit nach um „Vulnerabilitätsgene“, die das Risiko für diese Erkrankungen vermitteln. Statistische Risikozahlen für Verwandte von Patienten können bei genetischen Beratungen angegeben werden.

Molekulargenetische Untersuchungen (Kopplungs- und Assoziationsuntersuchungen) befinden sich v. a. bei der Depression noch in der Anfangsphase. Signifikante Ergebnisse betreffen bis dato eine Variation in der Promotorregion des Serotonin-Transportergens (5-HTT), wobei das kurze Allel mit einem erhöhten Risiko für Depression assoziiert ist.

In jüngster Zeit wurden von verschiedenen Arbeitsgruppen erstmals Vulnerabilitätsgene für die bipolar affektive Störung identifiziert und repliziert. Es wird eine Rolle des Serotonin-Transportergens als Risikofaktor für die Entwicklung einer Antidepressiva-induzierten Manie bei bipolar affektiver Störung diskutiert. BDNF („brain derived neurotrophic factor“) kann mit der Adaptation auf Streßexposition und mit dem Ansprechen auf antidepressive Therapie in Zusammenhang gebracht werden, und könnte ebenfalls eine Rolle in der Genese bipolar affektiver Störungen spielen. Es gibt Hinweise, daß eine Variation des G72 (DAOA, D-Aminosäure-Oxidase-Aktivator)/G30-Locus auf Chromosom 13q, welcher ursprünglich mit der Genese der Schizophrenie in Zusammenhang gebracht wurde, auch die Vulnerabilität für die bipolar affektive Störung beeinflusst.

Neuregulin1 (NRG1) wurde als ein Kandidatengen für Schizophrenie identifiziert. Weiters wurde eine Assoziation von Schizophrenie mit dem Dysbindingen gefunden, welche in mehreren, jedoch nicht in allen, Studien bestätigt werden konnte. Das auf Chromosom 13q34 lokalisierte Gen G72 interagiert mit dem auf Chromosom 12q24 lokalisierten Gen für die D-Aminosäure-Oxidase (DAAO). Diese Interaktion führt zu einer Aktivierung der DAAO und daraus resultierender verminderter Aktivität des NMDA- (N-Methyl-D-Aspartat-) Rezeptors. Dies wiederum ist vermutlich ein molekularer Mechanismus, welcher die Vulnerabilität für Schizophrenie erhöht. Weiters wurden Assoziationen mit dem Prolin-Dehydrogenase- (PRODH-) Gen, dem Gen für die Catechol-O-Methyltransferase (COMT) und dem RGS4- (Regulator-of-G-Protein-Signaling-4-) Gen gefunden.

Da es sich um insgesamt multifaktorielle Erkrankungen handelt und die genetischen Vulnerabilitätsfaktoren in der Allgemeinbevölkerung eine hohe Frequenz aufweisen, werden molekulargenetische Tests für Diagnose und Prädiktion auch in Zukunft keine Bedeutung haben.

Schlüsselwörter: Depression, bipolar affektive Störung, Schizophrenie, Vulnerabilitätsgene

Genetical Aspects of Affective Disorders and of Schizophrenia. Both affective disorders (unipolar depression, bipolar affective disorder) and schizophrenia show familial accumulation and are known to be multifactorial disorders, i. e., an interaction of several genes and non-genetic environmental factors is assumed. The statistical risk of disease among relatives of patients can be specified in genetic counselling.

Molecular genetic approaches (linkage and association analyses), especially those concerning depression, are at the beginning. Until now, significant findings involve a variation in the promoter region of the serotonin transporter gene (5-HTT), the short allele being associated with increased risk for depression.

Recently, susceptibility genes for bipolar affective disorder were identified and replicated for the first time. The serotonin transporter gene's role in causing antidepressant-induced mania in bipolar affective patients is being discussed. BDNF (brain derived neurotrophic factor) is involved in adaptation to stress exposure and in response to antidepressant therapy, and it might also play a role in the genesis of bipolar affective disorder. There is evidence that a variation of the G72(DAOA, D-amino-acid-oxidase-activator)/G30 locus at chromosome 13q, primarily associated with schizophrenia, also influences susceptibility to bipolar affective disorder.

Neuregulin 1 (NRG1) was identified as a candidate gene for schizophrenia. In addition, an association of schizophrenia with the gene for dysbindin was found, the latter was confirmed in several, but not in all, studies. An interaction between the G72 gene, located on chromosome 13q34, and the gene for D-amino-acid-oxidase (DAAO), located on chromosome 12q24, was found. This interaction results in an activation of DAAO, leading to a decreased activity of the NMDA (N-methyl-D-aspartate) receptor, which is thought to be a molecular mechanism increasing susceptibility for schizophrenia. Furthermore, associations of schizophrenia with the gene for prolin-dehydrogenase (PRODH), the gene for catechol-O-methyltransferase (COMT) and the RGS4 (Regulator-of-G-Protein-Signaling-4) gene were found.

Since these are all multifactorial diseases and the frequencies of genetic vulnerability factors among the general population are high, diagnosis and prediction by molecular genetic tests are of no importance now and in the future as well. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2006; 7 (4): 19–24.**

Key words: depression, bipolar affective disorder, schizophrenia, susceptibility genes

Die Ergebnisse von Familien-, Zwillings- und Adoptionsuntersuchungen (klinische familiäre Häufung, Zwillingskonkordanzraten etc.) weisen übereinstimmend auf die Beteiligung genetischer Faktoren sowohl bei affektiven Störungen als auch bei Schizophrenien hin (Abb. 1–3) [1–4], wobei die Größe des jeweils transportierten Risikos gering ist. Mittels Segregationsanalysen, welche den Vererbungsmodus einer Erkrankung untersuchen und den wahrscheinlichsten Vererbungsmodus identifizieren, wurden weder eindeutig monogenetisch dominante noch rezessive Modelle bewiesen. Eine Beteiligung mehrerer Gene und deren Interaktion mit nicht-genetischen Umweltfaktoren (wie z. B. psychosoziale Faktoren) – d. h. eine sogenannte multifaktorielle Genese – gilt heute als gesi-

chert. Es handelt sich dabei aller Wahrscheinlichkeit nach um „Vulnerabilitätsgene“, die das Risiko für diese Erkrankungen vermitteln.

Aufgrund des großen Umfangs molekulargenetischer Untersuchungen der affektiven Erkrankungen und der Schizophrenie würde eine Auflistung sämtlicher Ergebnisse den Rahmen dieser Arbeit sprengen, weshalb hier eine Beschränkung auf einige der aktuellsten und bereits replizierten Ergebnisse erfolgen soll. Weiters sei auf einige andere Übersichtsarbeiten zu diesem Thema verwiesen [5–8].

Molekulargenetische Untersuchungsmethoden

Zur Identifikation dieser „Vulnerabilitätsgene“ kommen molekulargenetische Kopplungs- und Assoziationsuntersuchungen zur Anwendung. Das Ziel molekulargenetischer Kopplungsanalysen ist es, innerhalb von Familien mit zwei oder mehr erkrankten Mitgliedern die gemeinsame Vererbung eines polymorphen genetischen Markers mit be-

Aus der Klinischen Abteilung für Allgemeine Psychiatrie, Universitätsklinik für Psychiatrie, Medizinische Universität Wien
Korrespondenzadresse: Dr. med. Alexandra Schosser, Klinische Abteilung für Allgemeine Psychiatrie, Universitätsklinik für Psychiatrie, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20;
E-Mail: alexandra.schosser@meduniwien.ac.at

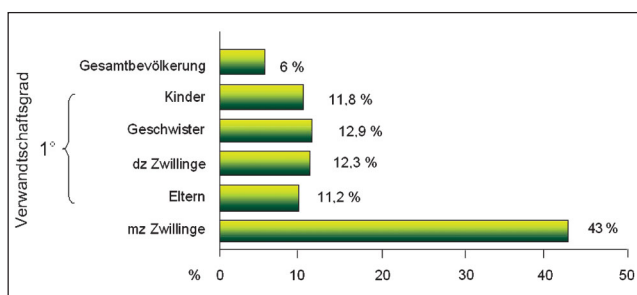


Abbildung 1: Risiko für unipolare Depression bei Verwandten unipolar Depressiver. Erstgradig Verwandte (Eltern, Geschwister, Kinder) von Depressiven haben ein erhöhtes Risiko, ebenfalls an einer Depression zu erkranken; monozygote Zwillinge haben eine höhere Konkordanzrate als dizygoten Zwillinge. Modifiziert entsprechend Zahlen aus der Literatur nach [1]; die Zahlen entsprechen dem Durchschnitt aus den vorliegenden Studienergebnissen. dz Zwillinge = dizygoten (zweieiige) Zwillinge; mz Zwillinge = eineiige (monozygote) Zwillinge

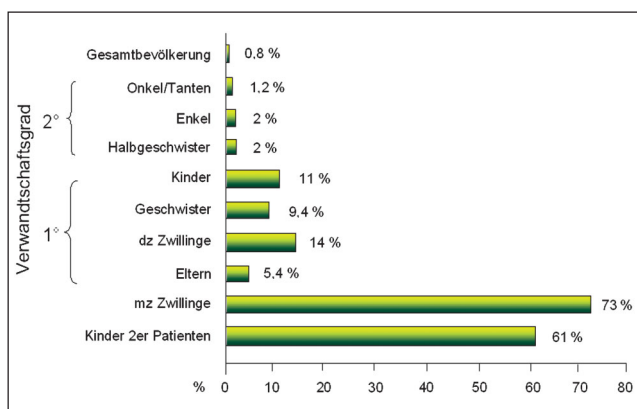


Abbildung 2: Risiko für bipolare Störung bei Verwandten bipolarer Patienten. Erstgradig Verwandte (Eltern, Geschwister, Kinder) von Patienten mit einer bipolaren affektiven Störung haben ein ca. 10fach erhöhtes Risiko, ebenfalls an einer solchen Störung zu erkranken; monozygote Zwillinge haben eine höhere Konkordanzrate als dizygoten Zwillinge. Modifiziert entsprechend Zahlen aus der Literatur nach [1]; der Referenzwert der Gesamtbevölkerung entspricht einem sehr engen Krankheitsmodell; die Zahlen entsprechen dem Durchschnitt aus den vorliegenden Studienergebnissen. dz Zwillinge = dizygoten (zweieiige) Zwillinge; mz Zwillinge = eineiige (monozygote) Zwillinge

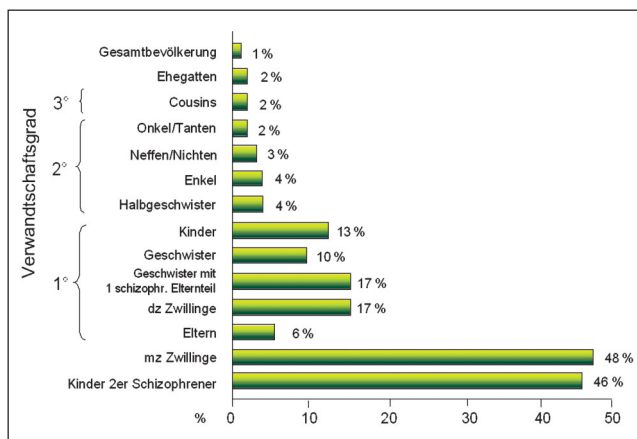


Abbildung 3: Lebenslanges Risiko für Schizophrenie (%). Erstgradig Verwandte (Eltern, Geschwister, Kinder) von Patienten mit einer Schizophrenie haben ein ca. 10fach erhöhtes Risiko, ebenfalls an einer solchen Erkrankung zu erkranken; monozygote Zwillinge haben eine höhere Konkordanzrate als dizygoten Zwillinge. Modifiziert entsprechend Zahlen aus der Literatur nach [2–4]. dz Zwillinge = dizygoten (zweieiige) Zwillinge; mz Zwillinge = eineiige (monozygote) Zwillinge

kannter chromosomaler Lokalisation mit der Erkrankung nachzuweisen. Bei molekulargenetischen Assoziationsuntersuchungen werden DNA-Varianten in ausgewählten relevanten Genen (Kandidatengenen) untersucht, von denen vermutet werden kann, daß sie der Erkrankung pathogenetisch zugrunde liegen. Ziel der Assoziationsanalyse ist es, durch Vergleich einer Patienten- mit einer Kontrollstichprobe ein mit einer Erkrankung assoziiertes genetisches Merkmal nachzuweisen.

Affektive Erkrankungen

Depression

Gemeinsam mit kardiovaskulären Erkrankungen zählen Depressionen zu den häufigsten Erkrankungen und stellen dadurch ein ernstzunehmendes Gesundheitsproblem dar.

Ätiologie der Depression

Unipolare Depression ist eine sehr häufige Erkrankung und weltweit ein Hauptproblem des Gesundheitswesens. Genetische Untersuchungen stellen eine wichtige Möglichkeit zum ursächlichen Verständnis dieser Erkrankung dar.

Anhand von Zwillingsuntersuchungen schätzten McGuffin et al. [9] die Erbllichkeit der Depression auf über 70 %.

Ein Großteil der bisher durchgeführten Studien schätzt das Risiko von Geschwistern affektiv Erkrankter, ebenfalls eine solche Erkrankung zu entwickeln, auf das ca. Dreifache erhöht [10]. Eine kürzlich publizierte Studie von Farmer et al. [11] verglich Geschwister von unipolar Depressiven mit den Geschwistern von gesunden Kontrollen und fand bei ersteren sogar ein neunfach erhöhtes Risiko, ebenfalls zu erkranken.

Insgesamt deuten die Befunde von Familien- und Zwillingsuntersuchungen (Abb. 1) auf einen erheblichen genetischen Beitrag zur Genese der Depression hin, vor allem bei der rezidivierenden Form. Es ist anzunehmen, daß mehrere Gene mit an sich geringem Effekt zusammenwirken, und daß es zusätzlich ein kompliziertes Zusammenspiel mit Umweltfaktoren gibt, wie z. B. belastende Lebensereignisse [12, 13]. Weiters spielen auch psychosoziale Faktoren bei der Genese der Depression eine Rolle.

Molekulargenetische Befunde

Insgesamt befinden sich molekulargenetische Untersuchungen (Kopplungs- und Assoziationsanalysen) der Depression noch in der Anfangsphase.

Die meisten publizierten Assoziationsanalysen fokussieren auf funktionelle Kandidatengene der Depression: den Serotonintransporter (5-HTT), den Serotoninrezeptor 2A (5-HT_{2A}), die Tyrosinhydroxylase (TH; limitierendes Enzym der Dopaminsynthese), die Tryptophanhydroxylase 1 (TPH1; Serotoninsynthese) und die Catechol-O-Methyltransferase (COMT; Dopaminkatabolismus).

Signifikante Ergebnisse betreffen bis dato besonders eine Variation in der Promotorregion des Serotonin-Transportergens (5-HTTLPR), wobei das kurze Allel im Vergleich zum langen Allel mit einer verminderten Verfügbarkeit von Serotonin assoziiert ist und Träger des kurzen Allels (homo- und heterozygot) ein erhöhtes Risiko für Depression haben [14]. Caspi et al. [15] machen ein Zusammenspiel dieser genetischen Variation mit psychosozialen

Belastungsfaktoren für die Entstehung der Depression mitverantwortlich.

Bipolar affektive Störung

Die bipolar affektive Störung ist eine häufige und schwere psychiatrische Erkrankung. Sie geht mit erheblicher psychosozialer Beeinträchtigung einher und ist mit einer verminderten Lebensqualität sowohl für die Patienten als auch für deren Familien assoziiert.

Ätiologie bipolar affektiver Störungen

Die relativ uniforme Prävalenzrate bipolar affektiver Störungen in unterschiedlichen Kulturkreisen (die weltweite Prävalenzrate beträgt ca. 3–5 % [16]), das familiär gehäufte Auftreten und das relativ niedrige Erstmanifestationsalter im Vergleich zur unipolaren Depression weisen auf eine starke genetische Disposition und relativ geringe Modulierbarkeit durch äußere Stressoren hin. Auch die Ergebnisse von Familien-, Zwillings- und Adoptionsuntersuchungen weisen übereinstimmend auf die Beteiligung genetischer Faktoren hin (Abb. 2). Verwandte ersten Grades bipolar affektiver Patienten tragen ein bis zu zehnfach erhöhtes Risiko, ebenfalls an einer derartigen Störung zu erkranken (5–10 %).

Die Ergebnisse von Zwillingsuntersuchungen zeigen deutlich höhere Konkordanzraten bei eineiigen (73 %) gegenüber zweieiigen Zwillingspaaren (14 %).

Man weiß heute, daß bipolare Störungen multifaktoriell bedingt sind (d. h. Beteiligung mehrerer Gene und deren Interaktion mit nicht-genetischen Umweltfaktoren), wobei es sich dabei aller Wahrscheinlichkeit nach um „Vulnerabilitätsgene“ handelt, die das Risiko für die Erkrankung vermitteln. Molekulargenetische Kopplungs- und Assoziationsanalysen befinden sich noch in der Anfangsphase, und die ersten Ergebnisse sind teils widersprüchlich. Sicher ist lediglich, daß die bipolar affektive Störung keinem bekannten monogenen Erbgang folgt, wobei bisher noch kein Gen eindeutig identifiziert werden konnte. Mehrere chromosomale Regionen wurden jedoch durch Kopplungsanalysen wiederholt identifiziert [17]. Auch bei der Genese der bipolar affektiven Störung spielen, wie bei der unipolaren Depression, psychosoziale Faktoren eine Rolle.

Molekulargenetische Befunde

In jüngster Zeit wurden von verschiedenen Arbeitsgruppen erstmals Vulnerabilitätsgene für die bipolar affektive Störung identifiziert und repliziert (Tab. 1).

Der Serotonintransporter (5-HTT, SERT) ist der pharmakologische Angriffspunkt selektiver Serotonin-Wiederaufnah-

mehemmer (SSRI). Die Ergebnisse einer Metaanalyse von 11 durchgeführten Assoziationsuntersuchungen [18] deuten auf ein prädisponierendes Gen (Chromosom 17q11.1–q12) mit geringem Krankheitseffekt hin, von dem angenommen werden muß, daß es nur in speziellen Subgruppen bipolarer Störungen (z. B. im Subkollektiv britischer Herkunft) zugrunde liegen könnte. Mundo et al. [19] fanden eine starke Assoziation zwischen einem Polymorphismus des Serotonin-Transportergens und Antidepressiva-induzierter Manie in einem Kollektiv von mit serotonergen Antidepressiva behandelten Patienten. In einer aktuellen Studie [20] bestätigten sie die Rolle des Serotonin-Transportergens als einen Risikofaktor für die Entwicklung Antidepressiva-induzierter Manie bei bipolar affektiver Störung.

BDNF („brain derived neurotrophic factor“), ein Neurotrophin, welches mit der Adaptation auf Streß-Exposition und mit dem Ansprechen auf antidepressive Therapie in Zusammenhang gebracht werden kann, könnte ebenfalls eine Rolle in der Genese bipolar affektiver Störungen spielen [21, 22]. Bei affektiven Störungen wurde BDNF zu einem interessanten Kandidatengen (Chromosom 11p13), da einerseits BDNF eine wichtige Rolle während der Entwicklung des serotonergen Systems spielt und andererseits depressive Zustandsbilder gut auf SSRIs ansprechen.

Zumindest fünf unabhängige Studien lieferten Hinweise, daß eine Variation des G72 (DAOA, D-Aminosäure-Oxidase-Aktivator)/G30-Locus auf Chromosom 13q die Vulnerabilität für bipolar affektive Störung beeinflusst [18]. Dieser Locus wurde ursprünglich mit der Genese der Schizophrenie in Zusammenhang gebracht, in der Folge publizierten mehrere Arbeitsgruppen [23–26] positive Assoziationen mit bipolar affektiver Störung. Ein möglicher biologischer Mechanismus ist in diesem Zusammenhang noch nicht bekannt.

Schizophrenie

Die klinisch charakteristischen Symptomcluster der Schizophrenie umfassen einerseits produktiv-psychotische Symptome oder „Positivsymptome“ (Halluzinationen, Wahn, formale Denkstörungen, Ich-Erlebnisstörungen, motorische Symptome), andererseits sogenannte „Negativsymptome“ (Apathie, Alogie, Anhedonie, Affektverflachung, Asozialität, Aufmerksamkeitsstörungen) mit hiermit eng assoziierten neurokognitiven Funktionsstörungen.

Nach heutigem Wissen korrelieren sowohl diese „Positivsymptome“ als auch die „Negativsymptome“ mit faßbaren neurochemischen Störungen im Bereich zentraler Neurotransmitter, wobei spezifische Veränderungen im dopaminergen (Überfunktion des Neurotransmitters Dopamin; laut neuerer Studien außerdem spezifische Veränderungen extrastriärer Dopaminrezeptoren) und serotonergen System (Beteiligung des Neurotransmitters Serotonin an der Pathophysiologie der Schizophrenie; beispielsweise ist die kortikale, serotonerge Signalübertragung beeinträchtigt) am besten dokumentiert sind [27–30]. Während typische Neuroleptika vor allem in das dopaminerge Transmittersystem eingreifen und durch extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen gekennzeichnet sind, stehen diese Nebenwirkungen bei den neueren, unter anderem auch in das serotonerge System eingreifenden, atypischen Antipsychotika, eher im Hintergrund [31].

Ätiologie der Schizophrenie

Eine familiäre Häufung (Abb. 3) und mögliche genetische Determination der Schizophrenie ist schon lange bekannt.

Tabelle 1: Bipolar affektive Störung. In jüngster Zeit identifizierte und in unserer Arbeit besprochene Vulnerabilitätsgene

Gen	Chromosomale Lokalisation	Vermutete Funktion bzw. Auswirkung im ZNS
BDNF	Brain Derived Neurotrophic Factor 11p13	Wichtige Rolle während der Entwicklung des serotonergen Systems
5-HTT	Serotonin-Transporter 17q11.1–q12	Serotonin-Wiederaufnahme in die Zelle aus dem synaptischen Spalt; pharmakologischer Ansatzpunkt der SSRIs
G72/G30	13q34	Verminderung der Glutamataktivität
COMT	Catechol-O-Methyltransferase 2q11	Katecholamin-abbauendes Enzym (z. B. Dopamin)

In der Allgemeinbevölkerung beträgt die weltweite Prävalenzrate 1 %, wohingegen 13 % der Kinder schizophrener Eltern (ein Elternteil erkrankt) eine Schizophrenie entwickeln. Die Konkordanzrate bei zweieiigen Zwillingen beträgt 17 %, bei eineiigen Zwillingen sogar 48 % [32]. Daraus läßt sich schließen, daß eine genetische Prädisposition vorhanden ist, der detaillierte molekulargenetische Mechanismus ist jedoch noch immer unklar. Man konnte bislang lediglich ausschließen, daß die Schizophrenie einem bekannten monogenen Erbgang folgt, vielmehr scheint kausal eine Beteiligung mehrerer Gene und deren Interaktion mit nicht-genetischen (psychologischen, psychosozialen) Umweltfaktoren vorzuliegen [33].

Bei den in der Folge beschriebenen Vulnerabilitätsgenen gibt es allerdings Wirkungsweisen, die mit bereits zuvor aufgestellten Krankheitshypothesen im Einklang stehen (z. B. Dopaminhypothese der Schizophrenie).

Zur Identifikation dieser Vulnerabilitätsgene werden die oben beschriebenen molekulargenetischen Methoden eingesetzt, die Suche wird jedoch durch den unscharfen, intrafamiliär übertragenen Phänotyp erschwert. Anstelle des Vollbildes des diagnostisch identifizierbaren Syndroms kann nämlich bei gleicher genetischer Ausstattung auch ein alternativer, weniger ausgeprägter, auch subklinischer Phänotyp im Sinne einer Gen-Umwelt-Interaktion vorkommen. Erschwerend kommt hinzu, daß es sich bei der schizophrenen Erkrankung nicht um eine Entität handelt, sondern daß sie sowohl phänotypisch als auch ätiologisch heterogen ist. Darüber hinaus gibt es auch partielle Überlappungen mit schizoaffektiven und bipolaren Störungen.

In jüngster Zeit wurden von verschiedenen Arbeitsgruppen erstmals Vulnerabilitätsgene für Schizophrenie identifiziert und repliziert (Tab. 2). Jede dieser Entdeckungen resultierte aus Assoziationsanalysen in chromosomalen Regionen, welche zuvor durch Kopplungsanalysen identifiziert wurden.

Molekulargenetische Befunde

Es wurden in den letzten Jahren mehrere Genom-Scans durchgeführt, bei denen systematisch das gesamte menschliche Genom auf das Vorliegen einer Kopplung hin untersucht wurde (siehe Genom-Scan-Metaanalysen von Badner et al. [34], Lewis et al. [35]). Eindrücklich wird dabei das Bild vermittelt, daß multiple genetische Loci bei der Vulne-

rabilität der Schizophrenie eine Rolle spielen. Darüber hinaus sind zwischen den Studien Übereinstimmungen feststellbar, und es können gewisse genetische Loci mit deutlichen Signifikanzwerten gefunden werden. In einigen dieser Loci (z. B. 6p, 8p, 13q, 22q) sind auch die hier besprochenen Gene gelegen (Tab. 2).

Die in den letzten Jahren entdeckten Vulnerabilitätsgene Neuregulin 1, Dysbindin, D-Aminosäure-Oxidase (DAAO) und G72 entfalten ihre Wirkung vermutlich durch Verminderung der Glutamataktivität im Gehirn (wobei jeweils die mutierte Form die Glutamataktivität vermindert) und stehen damit mit der sogenannten „Glutamathypothese“, die von einer Unterfunktion des glutamatergen Systems bei Schizophrenie ausgeht, in Zusammenhang (Übersicht siehe Schosser et al. [36]).

Stefansson et al. [37] führten unter isländischen Familien mit schizophrenen Familienmitgliedern einen Genom-Scan durch, und fanden eine Kopplung mit Chromosom 8p, einer Region, welche schon zuvor in fünf Populationen als ein Vulnerabilitätslocus beschrieben wurde. Sie identifizierten Neuregulin 1 (NRG1) als ein Kandidatengen für Schizophrenie. Viele weitere (jedoch nicht alle) Studien bestätigen die Assoziation von Neuregulin 1 mit Schizophrenie.

Die Arbeitsgruppe von Straub et al. [38] untersuchte die Region 6p22.3, und identifizierte innerhalb des Gens Dysbindin (DTNBP1), welches seine Wirkung ebenfalls über eine Verminderung der Glutamataktivität im Gehirn entfalten dürfte, mehrere mit Schizophrenie assoziierte SNPs (Single-Nukleotid-Polymorphismen). Die Assoziation von Schizophrenie mit dem Dysbindin-Gen wurde in weiteren Studien bestätigt, nicht jedoch in allen. Die chromosomale Region 6p24-21 wurde im Vorfeld schon von anderen Autoren als Vulnerabilitätsregion für Schizophrenie beschrieben.

Chumakov et al. [39] führten eine Assoziationsanalyse in der chromosomalen Region 13q22–q34 durch, in welcher bereits in früheren Jahren Anzeichen für Kopplung gefunden wurden, welche in einigen anderen Studien repliziert werden konnte. Die funktionellen Analysen von Chumakov et al. [39] identifizierten einen spezifischen pharmakologischen Mechanismus, von dem bereits bekannt war, Symptome der Schizophrenie induzieren zu können: Das auf Chromosom 13q34 lokalisierte Gen G72 interagiert mit dem auf Chromosom 12q24 lokalisierten Gen für die D-Aminosäure-Oxidase (DAAO) in der Regulation der glutamatergen Wirkung über den NMDA-Rezeptor-Signalweg. Die Interaktion zwischen G72 und DAAO führt zu einer Aktivierung der DAAO und einer daraus resultierenden verminderten Aktivität des NMDA-Rezeptors. Dies wiederum ist vermutlich der molekulare Mechanismus, welcher die Vulnerabilität für Schizophrenie erhöht. Die Autoren zeigten, daß beide Gene mit einer erhöhten Vulnerabilität assoziiert sind, an Schizophrenie zu erkranken.

Auch die Arbeitsgruppe um Schumacher [25] fand eine Assoziation von Schizophrenie mit sowohl dem Gen G72 als auch mit dem Gen für die DAAO.

Man kennt heute auch einen möglichen Zusammenhang zwischen Schizophrenie und Velokardiofaziales Syndrom (VCFS), auch DiGeorge-Syndrom genannt. Erwachsene mit VCFS haben eine sehr hohe Inzidenz von Schizophre-

Tabelle 2: Schizophrenie – in jüngster Zeit identifizierte und in unserer Arbeit besprochene Vulnerabilitätsgene

Gen		Chromosomale Lokalisation	Vermutete Funktion bzw. Auswirkung im ZNS
NRG1	Neuregulin 1	8p12–p21	Verminderung der Glutamataktivität; Regulation neuronaler Entwicklung
DTNBP1	Dysbindin	6p22	Verminderung der Glutamataktivität
G72		13q34	Verminderung der Glutamataktivität
DAAO	D-Aminosäure-Oxidase	12q24	Verminderung der Glutamataktivität
COMT	Catechol-O-Methyltransferase	22q11	Katecholamin-abbauendes Enzym (z. B. Dopamin)
PROHD	Prolin-Dehydrogenase	22q11	Prolin ist Glutamatvorstufe; moduliert glutamaterge Transmission
RGS4	Regulator-of-G-Protein-Signaling-4	1q21–22	Modulation mehrerer G-Protein-gekoppelter Neurotransmitter-Rezeptoren

nie (ca. 20–25 % im Vergleich zu ca. 1 % in der Normalbevölkerung). Beim VCFS findet man molekulargenetisch eine Deletion auf Chromosom 22q11, wobei man diese Deletion außerdem in 2 % der Patienten mit Schizophrenie findet. Lui et al. [40] berichten über ein komplexes Muster von Assoziationen zwischen SNPs im Prolin-Dehydrogenase- (PRODH-) Gen im Bereich der Deletion auf 22q11 und Schizophrenie. Die von Lui et al. [40] gefundene Assoziation konnte bislang jedoch noch nicht repliziert werden.

Ein anderes Gen auf 22q11 innerhalb der VCFS-deletierten Region, mit welchem ebenfalls eine signifikante Assoziation mit Schizophrenie gefunden wurde, ist das Gen für die Catechol-O-Methyltransferase (COMT), wobei auch hierzu Negativbefunde publiziert wurden.

Der Anlaß für genetische Untersuchungen des auf Chromosom 1q21–22 lokalisierten RGS4- („Regulator-of-G-Protein-Signaling-4“-) Proteins [41] war, daß im Gehirn von Schizophrenen (Großhirnrinde) eine Verminderung von RGS4-mRNA gefunden wurde. Die zusammengefaßten Daten deuten darauf hin, daß eine verminderte RGS4-Expression ein häufiges und spezifisches Merkmal von Schizophrenie sein dürfte, welches entweder auf genetischen Faktoren oder einer krankheitsspezifischen Adaptation beruhen könnte.

Die Assoziation von Schizophrenie mit dem RGS4-Gen wurde von verschiedenen Arbeitsgruppen bestätigt.

Bipolar affektive Störung und Schizophrenie

In Familien bipolar affektiv Erkrankter weisen andere psychiatrische Störungsformen (im einzelnen unipolar depressive, schizoaffektive Störungen und Schizophrenien) eine erhöhte Auftretenswahrscheinlichkeit auf. Im Rahmen von Familienuntersuchungen konnte gezeigt werden, daß die klinische Homogenität nicht klar abgegrenzt ist, d. h. in Familien mit schizophrenen Familienmitgliedern kommen auch bipolar affektiv Erkrankte vor. Bei Kopplungsuntersuchungen an Familien mit bipolaren und schizophrenen Störungen wurden zum Teil gleiche Kandidatenregionen identifiziert (Chromosom 13q32, 18p11–q11 und 22q12–q13). Auch die Metaanalyse von Badner und Gershon [34] resultiert zum Teil in identen Ergebnissen für beide Erkrankungen: Die chromosomalen Regionen 13q und 22q enthalten Vulnerabilitätsgene sowohl für Schizophrenie als auch für bipolar affektive Störung.

Schizophrenie und bipolare Störung wurden lange Zeit als unterschiedliche Erkrankungen (mit unterschiedlicher Ursache und Behandlung) angesehen. Da jedoch viele Betroffene Symptome beider Erkrankungen haben (diese werden oft als „schizoaffektiv“ diagnostiziert), betrachten viele die Schizophrenie und die bipolar affektive Störung heute vielmehr als Extremvarianten eines Spektrums mit fließenden Übergängen. Diese Annahme wird durch die o. g. aktuellen genetischen Befunde gestützt.

Zusammenfassung

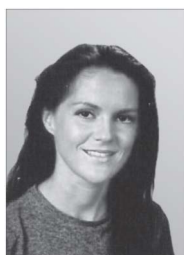
Es läßt sich eine starke genetische Komponente sowohl bei affektiven Erkrankungen als auch bei Schizophrenien finden. Die multifaktorielle Genese gilt als gesichert, d. h. es handelt sich um eine Beteiligung mehrerer Gene und

deren Interaktion mit nicht-genetischen Umweltfaktoren (z. B. psychosoziale Faktoren). Manche der „Vulnerabilitätsgene“, die das Risiko für diese Erkrankungen vermitteln, sind bereits gut erforscht und die Ergebnisse repliziert. Dennoch bleibt zu erhoffen, daß die Wissenschaft der psychiatrischen Genetik in naher Zukunft noch weitere wichtige Beiträge zur Erforschung psychiatrischer Erkrankungen leisten wird. Große Hoffnung ruht auf Assoziationsstudien, welche das gesamte menschliche Genom umfassen.

Literatur:

1. Aschauer HN. Persönliche Mitteilung, 2006.
2. Gottesman II. Schizophrenia genesis: the origins of madness. Freeman, New York, 1991.
3. Owen MJ, O'Donovan MC, Gottesman II. Schizophrenia. In: McGuffin P, Owen MJ, Gottesman II (eds). Psychiatric genetics and genomics. Oxford University Press, Oxford, New York, 2002.
4. Riley B, Kendler KS. Genetics of schizophrenia. In: Kendler K, Eaves LJ (eds). Psychiatric genetics. American Psychiatric Publishing, Washington, DC, 2005.
5. Harrison PJ, Owen MJ. Genes for schizophrenia? Recent findings and their pathophysiological implications. Lancet 2003; 361: 417–9.
6. Maier W, Zobel A, Rietschel M. Genetics of schizophrenia and affective disorders. Pharmacopsychiatry 2003; 36 (Suppl 3): S195–S202.
7. Owen MJ, Williams NM, O'Donovan MC. The molecular genetics of schizophrenia: new findings promise new insights. Mol Psychiatry 2004; 9: 14–27.
8. Levinson DF. The genetics of depression: a review. Biol Psychiatry 2006; 60: 84–92.
9. McGuffin P, Katz R, Watkins S, Rutherford J. A hospital based twin register of the heritability of DSM-IV unipolar depression. Arch Gen Psychiatry 1996; 53: 129–36.
10. Jones I, Kent L, Craddock N. Genetics of affective disorders. In: McGuffin P, Owen MJ, Gottesman II (eds). Psychiatric genetics and genomics. Oxford University Press, Oxford, New York, 2002.
11. Farmer A, Harris T, Redman K, Sadler S, Mahmood A, McGuffin P. The Cardiff Depression Study: a sib-pair study of life-events and familiarity in major depression. Br J Psychiatry 2000; 176: 150–5.
12. Brown GH, Harris TO. Social origins of depression. A study of psychiatric disorder in women. 5th ed. Routledge, London, 1978.
13. Farmer AE, McGuffin P. Humiliation, loss and other types of life events and difficulties: a comparison of depressed subjects, healthy controls and their siblings. Psychol Med 2003; 33: 1169–75.
14. Lesch KP, Bengel D, Heils A, Sabol SZ, Greenberg BD, Petri S, Benjamin J, Muller CR, Hamer DH, Murphy DL. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter regulatory region. Science 1996; 274: 1527–31.
15. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, McClay J, Mill J, Martin J, Braithwaite A, Poulton R. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. Science 2003; 301: 386–9.
16. Benazzi F. Frequency of bipolar spectrum in 111 private depression outpatients. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2003; 253: 203–8.
17. Segurado R, Detera-Wadleigh SD, Levinson DF, Lewis CM, Gill M, Nurnberger Jr, Craddock N, DePaulo JR, Baron M, Gershon ES, Ekholm J, Cichon S, Turecki G, Claes S, Kelsoe JR, Schofield PR, Badenhof 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, Lonnqvist J, Nothen 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. Am J Hum Genet 2003; 73: 49–62.
18. Craddock N, O'Donovan M, Owen MJ. The genetics of schizophrenia and bipolar disorder: dissecting psychosis. J Med Genet 2005; 42: 193–204.
19. Mundo E, Walker M, Tims H, Macciardi F, Kennedy JL. The role of serotonin transporter protein gene in antidepressant-induced mania

- in bipolar disorder: preliminary findings. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 539–44.
20. Mundo E, Tharmalingham S, Barrett T, Kelsoe JR, Kennedy JL. The role of the serotonin transporter gene in antidepressant-induced mania in bipolar disorder: further evidence from a larger sample. *Am J Med Genet B* 2003; 122B: 37–8.
 21. Sklar P, Gabriel SB, McInnis MG, Bennett P, Lim YM, Tsan G, Schaffner S, Kirov G, Jones I, Owen M, Craddock N, DePaulo JR, Lander ES. Family-based association study of 76 candidate genes in bipolar disorder: BDNF is a potential risk locus. *Mol Psychiatry* 2002; 7: 579–93.
 22. Neves-Pereira M, Mundo E, Muglia P, King N, Macciardi F, Kennedy JL. The brain-derived neurotrophic factor gene confers susceptibility to bipolar disorder: evidence from a family-based association study. *Am J Hum Genet* 2002; 71: 651–5.
 23. 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. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 1131–40.
 24. 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. *Mol Psychiatry* 2004; 9: 87–92.
 25. Schumacher J, Jamra RA, Freudenberger J, Becker T, Ohlraun S, Otte AC, Tullius M, Kovalenko S, Bogaert AV, Maier W, Rietschel M, Propping P, Nothen MM, Cichon S. Examination of G72 and D-amino-acid-oxidase as genetic risk factors for schizophrenia and bipolar affective disorder. *Mol Psychiatry* 2004; 9: 203–7.
 26. Green EK, Dimitrova A, Grozeva D, McGregor S, Nikolov I, Dwyer S, Preece A, Norton N, Williams H, Williams NM, Jones L, Jones I, O'Donovan MC, Owen MJ, Kirov G, Craddock N. Evidence for linkage disequilibrium at both G72/G30 and D-amino acid oxidase with genetic risk for bipolar disorder (abstract). *Am J Med Genet B* 2004; 130B: 26.
 27. Abi-Dargham A, Rodenhiser J, Printz D, Zea-Ponce Y, Gil R, Kegeles LS, Weiss R, Cooper TB, Mann JJ, Van Heertum RL, Gorman JM, Laruelle M. Increased baseline occupancy of D₂ receptors by dopamine in schizophrenia. *Proc Nat Acad Sci USA* 2000; 97: 8104–9.
 28. Kapur S, Seeman P. Atypical antipsychotics, cortical D₂ receptors and sensitivity to endogenous dopamine. *Br J Psychiatry* 2001; 180: 465–7.
 29. Seeman P. Atypical antipsychotics: mechanism of action. *Can J Psychiatry* 2002; 47: 27–38.
 30. Kapur S, Mamo D. Half a century of antipsychotics and still a central role for dopamine D₂ receptors. *Progress Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 2003; 27: 1081–90.
 31. Ginzel I, Hilger E, Barnas C. Nicht-extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen in der Langzeittherapie mit Neuroleptika: Eine Analyse von 99 Patienten. *Wien Klin Wochenschr* 2002; 114: 38–43.
 32. Gottesman II, Erlenmeyer-Kimling L. Family and twin strategies as a head start in defining prodromes and endophenotypes for hypothetical early-interventions in schizophrenia. *Schizophr Res* 2001; 51: 93–102.
 33. Maier W, Lichtermann D, Rietschel M, Held T, Falkai P, Wagner M, Schwab S. Genetik schizophrener Störungen. *Nervenarzt* 1999; 70: 955–69.
 34. Badner JA, Gershon ES. Meta-analysis of whole-genome linkage scans of bipolar disorder and schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2002; 7: 405–11.
 35. Lewis CM, Levinson DF, Wise LH, DeLisi LE, Straub RE, Hovatta I, Williams NM, Schwab SG, Pulver AE, Faraone SV, Brzustowicz LM, Kaufmann CA, Garver DL, Gurling HM, Lindholm E, Coon H, Moises HW, Byerley W, Shaw SH, Mesen A, Sherrington R, O'Neill FA, Walsh D, Kendler KS, Ekelund J, Paunio T, Lonnqvist J, Peltonen L, O'Donovan MC, Owen MJ, Wildenauer DB, Maier W, Nestadt G, Blouin JL, Antonarakis SE, Mowry BJ, Silverman JM, Crowe RR, Cloninger CR, Tsuang MT, Malaspina D, Harkavy-Friedman JM, Svrakic DM, Bassett AS, Holcomb J, Kalsi G, McQuillin A, Brynjolfsson J, Sigmundsson T, Petursson H, Jazin E, Zoega T, Helgason T. Genome scan meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder, part II: schizophrenia. *Am J Hum Genet* 2003; 73: 34–48.
 36. Schosser A, Aschauer HN. Auf der Suche nach Vulnerabilitätsgenen der Schizophrenie. *Wien Klin Wochenschr* 2004; 116: 827–33.
 37. Stefansson H, Sigurdsson E, Steinthorsdottir V, Bjornsdottir S, Sigmundsson T, Ghosh S, Brynjolfsson J, Gunnarsdottir S, Ivarsson O, Chou TT, Hjaltason O, Birgisdottir B, Jonsson H, Gudnadottir VG, Gudmundsdottir E, Bjornsson A, Ingvarsson B, Ingason A, Sigfusson S, Hardardottir H, Harvey RP, Lai D, Zhou M, Brunner D, Mutel V, Gonzalo A, Lemke G, Sainz J, Johannesson G, Andresson T, Gudbjartsson D, Manolescu A, Frigge ML, Gurney ME, Kong A, Gulcher JR, Petursson H, Stefansson K. Neuregulin 1 and susceptibility to schizophrenia. *Am J Hum Genet* 2002; 71: 877–92.
 38. Straub RE, Jiang Y, MacLean CJ, Ma Y, Webb BT, Myakishev MV, Harris-Kerr C, Wormley B, Sadek H, Kadambi B, Cesare AJ, Gibberman A, Wang X, O'Neill FA, Walsh D, Kendler KS. Genetic variation in the 6p22.3 gene DTNBP1, the human orthology of the mouse dysbindin gene, is associated with schizophrenia. *Am J Hum Genet* 2002; 71: 337–48.
 39. 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, Dufauré I, Malekzadeh K, Belova M, Luan JJ, 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, Ouellette G, Fortier I, Raelson J, Sherbatich T, Riazanskaia N, Rogaev 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. *Proc Nat Acad Sci USA* 2002; 99: 13675–80.
 40. Liu H, Heath SC, Sobin C, Roos JL, Galke BL, Blundell ML, Lenane M, Robertson B, Wijsman EM, Rapoport JL, Gogos JA, Karayiorgou M. Genetic variation at the 22q11 PRODH2/DGCR6 locus presents an unusual pattern and increases susceptibility to schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 3717–22.
 41. Chowdari KV, Mirnics K, Semwal P, Wood J, Lawrence E, Bhatia T, Deshpande SN, Thelma BK, Ferrell RE, Middleton FA, Devlin B, Levitt P, Lewis DA, Nimgaonkar VL. Association and linkage analyses of RGS4 polymorphisms in schizophrenia. *Hum Mol Genet* 2002; 11: 1373–80.



Dr. med. Alexandra Schosser

Geboren 1975 in Linz; Promotion 2002 Medizinische Universität Wien; seit 2002 Ärztin in Facharztausbildung für Psychiatrie an der Medizinischen Universität Wien; seit 2004 Psychotherapeutin in Ausbildung unter Supervision. Wissenschaftliche Mitarbeit in der Arbeitsgruppe für Molekulargenetik und im molekulargenetischen Labor der Univ.-Klinik für Psychiatrie, Wien.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ [Bilddatenbank](#)

☒ [Artikeldatenbank](#)

☒ [Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ [Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)