

Übersichtsarbeit

Genetik depressiver Störungen

Gerd Schulte-Körne und Antje-Kathrin Allgaier

Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie,
Klinikum der Universität München

Zusammenfassung: Depressive Störungen gehören weltweit zu den häufigsten psychiatrischen Erkrankungen, die die psychische und psychosoziale Entwicklung der Erkrankten nachhaltig beeinflussen. Meist beginnen die Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter. Anhand der Symptomatik, des Verlaufs und der Ursachen werden unipolare Depressionen von bipolaren Störungen, die durch depressive und manische Erkrankungsphasen gekennzeichnet sind, unterschieden. Für die Entstehung dieser Erkrankungen spielen genetische Faktoren eine entscheidende Rolle. Familien- und Zwillingsstudien konnten das erhöhte Erkrankungsrisiko von Kindern in betroffenen Familien und die hohe Heritabilität, insbesondere von bipolaren Störungen, eindrücklich nachweisen. Die Suche nach prädisponierenden Krankheitsgenen mittels Kopplungs- und Assoziationsanalysen konnte in den vergangenen Jahren beachtliche Fortschritte erzielen. Insbesondere das s-Allel des Serotonintransportergens wurde wiederholt als Risikofaktor bestätigt. Meta-Analysen deuten allerdings auf relativ begrenzte Effekte einzelner Gene hin.

Neben genetischen Komponenten sind Umweltfaktoren maßgeblich an der Krankheitsgenese beteiligt: Bei unipolaren Depressionen wird die Erkrankungswahrscheinlichkeit bei entsprechender genetischer Disposition wesentlich durch protektive oder pathogene Umweltfaktoren im Sinne einer engen Gen-Umwelt-Interaktion moduliert.

Schlüsselwörter: Unipolare Depression, bipolare Störung, Genetik, Gen-Umwelt-Interaktion

Summary: *The genetics of depressive disorders*

Among the most common severe psychiatric disorders worldwide, depressive disorders are a leading cause of morbidity, the onset usually occurring during childhood or adolescence. Symptomatology, prevalence, outcome and treatment differentiate depressive disorder nosologically as being either unipolar depression or bipolar disorder, which is characterized by one or more episodes of mania with or without episodes of depression.

Genetic factors decisively influence the susceptibility to depressive disorders. Family studies and twin studies have been essential in defining the magnitude of familial risk and liability to heritability, particularly in the case of bipolar disorder. In recent years, linkage and association studies have made great strides towards identifying candidate genes. Particularly the s-allele of the serotonin transporter has been repeatedly confirmed to be a risk factor. Meta-analyses suggest, however, that the genetic contributions of the ascertained loci are relatively small.

Along with genetic factors, environmental factors are heavily involved. Gene-environment action plays a pivotal role, particularly in unipolar depression. The genetic disposition seems to be modulated by a protective or pathogenic environment. Early-onset disorders must be further investigated in future as studies to date are somewhat limited.

Keywords: unipolar depression, bipolar disorder, genetics, gene-environment interaction

Hintergrund

Depressive Störungen gehören zu den häufigsten psychiatrischen Erkrankungen der gesamten Lebensspanne, die in umfassender Weise Kinder, Jugendliche und Erwachsene in ihrem Fühlen, Denken, Erleben und Handeln beeinträchtigen. Einer Schätzung der Weltgesundheitsorganisation zufolge gehören depressive Störungen hinsichtlich Mortalität und Funktionseinschränkungen nach dem Herzinfarkt zu den zweithäufigsten Erkrankungen weltweit (vgl. z.B. Murray & Lopez, 1997).

Im ICD-10 und DSM-IV werden verschiedene Formen depressiver Störungen voneinander abgegrenzt, basierend auf spezifischen Symptomkonstellationen, der Dauer und

Schwere der Erkrankungsphasen sowie dem Krankheitsverlauf. Es werden unipolare Erkrankungen, in deren Verlauf ausschließlich depressive Episoden auftreten, von bipolaren Erkrankungen, die durch das Vorliegen von depressiven und manischen Krankheitsphasen charakterisiert sind, unterschieden. Kernsymptome depressiver Episoden nach ICD-10 sind gedrückte Stimmung, Freudlosigkeit und Interessenverlust sowie eine Verminderung des Antriebs mit eingeschränkter Aktivität. Weitere häufige Symptome sind kognitive Störungen sowie multiple somatische Beschwerden (Tab. 1). Diese Kriterien gelten gleichermaßen für depressive Erkrankungen in der Adoleszenz und im Erwachsenenalter (Lewinsohn et al., 2003; Lewinsohn et al., 1998), im Kindesalter sind altersspezifische Aus-

Tabelle 1

Symptomatologie depressiver und manischer Episoden

Depressive Episode	Manische Episode
Affektstörung • Gedrückte Stimmung / Traurigkeit • Freudlosigkeit • Angst	Affektstörung • Gehobene (oder gereizte) Stimmung • Deutlicher Stimmungswechsel
Antriebsstörung • Verminderte Aktivität • Interessenverlust • Ermüdbarkeit	Antriebsstörung • Aktivitätssteigerung • Rededrang • Vermindertes Schlafbedürfnis • Riskantes Verhalten, Hemmungslosigkeit • Verlust sozialer Hemmungen
Kognitive Störungen • Formale Denkstörungen (Denkhemmung, Verlangsamung) • Gefühle von Wertlosigkeit • Selbstunsicherheit • Konzentrationsstörungen • Zukunftsangst • Grübeln, Todes- und Suizidgedanken	Kognitive Störungen • Formale Denkstörungen (Ideenflucht, Gedankenjagen) • Größenideen • Überhöhte Selbsteinschätzung
Somatische Beschwerden • Schlafstörungen (Ein-, Durchschlafstörungen, frühmorgendliches Erwachen) • Appetitverlust (oder -steigerung) • Entsprechende Gewichtsveränderung • Libidoverlust • Vegetative Beschwerden (Kopf-, Bauchschmerzen, Verdauungsstörungen)	

drucksformen entsprechend zu berücksichtigen. Häufig ist das klinische Bild einer Depression bei Kindern durch ausgeprägte Ängstlichkeit gekennzeichnet; diese kann auch der Entwicklung einer depressiven Störung vorausgehen oder als eigenständige komorbide Erkrankung neben der Depression bestehen (Kovacs et al., 1989; Williamson et al., 2005). Weitere Symptome, die im Kindesalter auf eine mögliche depressive Erkrankung hinweisen können, sind verstärkte Irritierbarkeit, Agitation oder eine mürrisch-reizbare dysphorische Stimmung (Sonnenmoser, 2007). In Abgrenzung zu vor allem in der Pubertät häufigen Stimmungsschwankungen sind klinisch relevante depressive Störungen durch ihre Intensität, Dauerhaftigkeit und fehlende emotionale Reagibilität gekennzeichnet; sie führen zu deutlichen funktionellen Einschränkungen und stellen eine Veränderung gegenüber dem prämorbidem Verhalten dar (Zalsman et al., 2006a). Diese Kriterien spiegeln sich im Klassifikationssystem der ICD-10 wider: Ausschlaggebend für die Diagnosestellung des häufigsten Subtyps der unipolaren Depression, der depressiven Episode, ist das Vorhandensein von mindestens 4 von insgesamt 10 Kriterien über eine Dauer von mindestens 2 Wochen (Remschmidt et al., 2006). Als weiterer häufiger Subtyp davon abzugrenzen ist die Dysthymie: Sie ist durch eine etwas leichter ausgeprägte Symptomatik gekennzeichnet, die jedoch über einen Zeitraum von mindestens zwei Jahren andauert.

Im Gegensatz zu depressiven Störungen zeichnen sich manische Episoden durch gehobene oder gereizte Stimmung und eine Steigerung des Antriebsniveaus aus. Typische Merkmale sind überhöhte Selbsteinschätzung, Rededrang, Verlust sozialer Hemmungen und ein vermindertes Schlafbedürfnis (Tab. 1). Neben diesen Merkmalen sind im Kindes- und Jugendalter Stimmungsschwankungen, ein gesteigertes Energieniveau, Hyperaktivität und erhöhte Ablenkbarkeit häufige erste Symptome (Kowatch et al., 2005). Erkrankungen, in deren Verlauf ausschließlich manische Episoden auftreten, sind äußerst selten, typisch ist die bipolare Störungsform mit einem Wechsel manischer und depressiver Episoden. Sind die manischen Episoden hierbei stark ausgeprägt, wird nach DSM-IV eine Bipolar I-Störung klassifiziert, im Falle schwächerer, hypomaner Formen eine Bipolar II-Störung.

Unipolare Erkrankungsverläufe sind häufiger als bipolare. Die Punktprävalenz unipolarer depressiver Störungen beträgt ca. 5% (Alonso et al., 2004; Wittchen et al., 2000), die Lebenszeitprävalenz wird auf 14–18% geschätzt (Alonso et al., 2004; Kessler et al., 2005), wobei Frauen doppelt so häufig betroffen sind wie Männer. Studien jüngerer Datums, möglicherweise bedingt durch den Einsatz sensitiverer diagnostischer Kriterien und Instrumente, zeigen eine Tendenz zur Zunahme depressiver Erkrankungen, insbesondere in jüngeren Altersgruppen (Alonso et al., 2004; Birmaher et al., 1996; Wittchen, 2000).

Bereits im Kindesalter liegt die Punktprävalenzrate depressiver Störungen bei ca. 1–3% (Fleming & Offord, 1990), in der Adoleszenz nimmt die Prävalenz auf das Doppelte zu (Lewinsohn et al., 1998). Bis zum Eintritt in die Pubertät sind Mädchen und Jungen in etwa gleich häufig betroffen, ab der Adoleszenz beträgt das Verhältnis von Frauen zu Männern ca. 2:1 (Angold et al., 1998; Cohen et al., 1993; Reinherz et al., 1993).

Für bipolare Erkrankungen werden eine Punktprävalenz von ca. 1% und ein Lebenszeitrisko von 1–4% angenommen (Kessler et al., 2005). Im Unterschied zur unipolaren Depression sind Männer und Frauen in etwa gleich häufig betroffen. Sowohl unipolare als auch bipolare Störungen weisen einen episodischen Krankheitsverlauf mit großer interindividueller Variabilität auf, wobei bipolare Störungen sich tendenziell durch häufigere Krankheitsphasen auszeichnen. Etwa 10–30% der Patienten mit affektiven Erkrankungen entwickeln einen chronischen Erkrankungsverlauf (Keller, 1994; Wolfersdorf & Heindl, 2003), ca. 15% versterben durch Suizid (Guze & Robins, 1970). Das Risiko eines ungünstigen Krankheitsverlaufs mit höherem Schweregrad und häufigeren Rezidiven ist größer, wenn depressive Störungen sich erstmalig bereits im Kindes- und Jugendalter manifestieren (Dunn & Goodyer, 2006; Leve- rich et al., 2007; Mondimore et al., 2006). Dies entspricht Befunden einer stärkeren genetischen Belastung bei Early-Onset Störungen (Levinson, 2006; Todd & Botteron, 2002).

Ätiopathogenese

Für die Ätiologie depressiver Störungen wird heute allgemein ein multifaktorielles Modell postuliert, in welches verschiedene Einflussfaktoren in unterschiedlicher Gewichtung eingehen. Gut repliziert sind die Befunde zu Ver-

änderungen der Neurotransmission in den serotonergen, noradrenergen und dopaminergen Neurotransmittersystemen. Eine Auslenkung der Balance dieser Neurotransmittersysteme entsteht auf der Basis prädisponierender genetischer Faktoren (Maier et al., 2000; Merikangas et al., 2002), Persönlichkeitsfaktoren wie z.B. erhöhter Angstneigung, Neurotizismus und Introversion und belastenden Faktoren wie z.B. einer frühen Traumatisierung durch Misshandlung und sexuellen Missbrauch. Die Interaktion von genetischer Prädisposition und Umweltfaktoren ist, wie aktuelle Studien zeigen, ein gut validiertes Ursachenmodell (Abb. 1).

Genetik

Familienstudien

Die familiäre Häufung des Auftretens depressiver Erkrankungen ist heute auf breiter Basis belegt (Tab. 2): Im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung haben Verwandte depressiver Patienten ein etwa drei- bis fünffach erhöhtes Risiko, selbst an einer Depression zu erkranken (Farmer et al., 2000; Weissman et al., 2006; Weissman et al., 2005). Familiengenetische Untersuchungen seit den 60er-Jahren haben dazu beigetragen, unipolare und bipolare Erkrankungsformen voneinander zu unterscheiden (Angst, 1966; Leonhard, 1959; Perris, 1966). Liegt eine unipolare Störung vor, steigt das Erkrankungsrisiko überwiegend für unipolare Depressionen. Bei Patienten mit einer bipolaren depressiven Erkrankung besteht jedoch für Verwandte ersten und zweiten Grades eine höhere Wahrscheinlichkeit sowohl für bipolare als auch für unipolare Depressionen. Das gehäufte Auftreten unipolarer Depressionen in Familien von Pa-

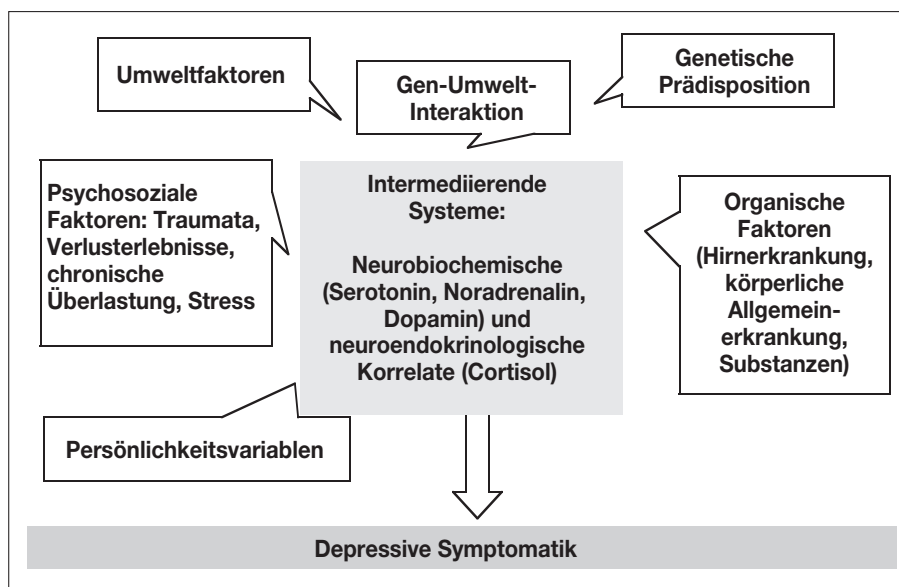


Abbildung 1: Multifaktorielles Modell der Ätiopathogenese depressiver Erkrankungen.

Tabelle 2
Familiäre Häufung affektiver Störungen

Studie	Probanden	Verwandte ersten Grades	Verwandte zweiten Grades
Rende et al., 2007	438 Kinder und Jugendliche mit BP-I (N = 255), BP-II (N = 30) oder BP-NNB (N = 153), unterteilt nach Alter und Ersterkrankungsalter: Gruppe 1: Alter und EEA < 12 J (N = 192) Gruppe 2: Alter ≥ 12 J, EEA < 12 J (N = 136) Gruppe 3: Alter und EEA ≥ 12 J (N = 110)	Betroffene mit Ersterkrankungsalter < 12 J (Gruppen 1 und 2) hatten signifikant häufiger mindestens ein Familienmitglied mit depressiver Erkrankung: 72,9% bzw. 84,6% (Gruppen 1 bzw. 2), 63,1% (Gruppe 3) Kein signifikanter Unterschied bezüglich Manie: 37,5% vs. 38,2% vs. 26,9% für Gruppen 1–3	Betroffene mit Ersterkrankungsalter < 12 J (Gruppen 1 und 2) hatten signifikant häufiger mindestens ein Familienmitglied mit depressiver Erkrankung: 76,4% bzw. 72,6% (Gruppen 1 bzw. 2), 59,4% (Gruppe 3) Kein signifikanter Unterschied bezüglich Manie: 41,3% vs. 33,9% vs. 30,7% für Gruppen 1–3
Hirshfeld-Becker et al., 2006	Kinder von Eltern mit BPD (Gruppe 1: N = 34), Kinder von Eltern mit Panikstörung oder MD (Gruppe 2: N = 179) und Kinder von Eltern ohne affektive Störung oder Angststörung (Gruppe 3: N = 95)	BP-I in Gruppe 1 signifikant häufiger: 5,9% vs. 0,0% vs. 0,0% (Gruppen 1–3) Keine signifikanten Unterschiede bzgl. MD	
Mondimore et al., 2006	638 Patienten mit RD (EEA < 31 J), Gruppe 1: chronischer Verlauf: N = 226 Gruppe 2: Kein chronischer Verlauf: N = 412 und 1085 Verwandte ersten Grades mit MD	Wahrscheinlichkeit für chronischen Verlauf für Verwandte von Gruppe 1 signifikant erhöht (37,8% vs. 20,2%; OR: 2,52), insbesondere bei frühem EEA (< 13 J) in Gruppe 1 steigt das Risiko einer chronischen Depression für die Verwandten (OR: 6,17)	
Weissman et al., 2006	Prospektive Längsschnittstudie über 20 J: Jugendliche mit Eltern mit MD (Gruppe 1: N = 101) Jugendliche mit Eltern ohne MD (Gruppe 2: N = 50)	Erkrankungsraten innerhalb des Katamnesezeitraums für MD in Gruppe 1 signifikant erhöht: Gruppe 1: MD: 65%, DYS: 31%, BP-I/BP-II: 14% Gruppe 2: MD: 27%, DYS: 24%, BP-I/BP-II: 0%	
Weissman et al., 2005	3-Generationsstudie (gleiches Sample wie Weissman et al., 2006): 161 Enkelkinder und ihre Eltern und Großeltern Gruppe 1: Großeltern ohne MD, Eltern ohne MD Gruppe 2: Großeltern ohne MD, Eltern mit MD Gruppe 3: Großeltern mit MD, Eltern ohne MD Gruppe 4: Großeltern mit MD, Eltern mit MD	Die Assoziation zwischen elterlicher und kindlicher Depression wird stark dadurch moduliert, ob mindestens ein Großelternanteil von MD betroffen ist: Diagnosehäufigkeiten der Enkelgeneration: Gruppe 1: MD: 8,6%, DYS: 2,9% Gruppe 2: MD: 0,0%, DYS: 0,0% Gruppe 3: MD: 6,7%, DYS: 3,3% Gruppe 4: MD: 18,3%, DYS: 15,5%	

Tabelle 2
Familiäre Häufung affektiver Störungen (Fortsetzung)

Lieb et al., 2002	2427 jugendliche Teilnehmer der Studie «Early Developmental Stages of Psychopathology»: Gruppe 1: Kein Elternteil mit MD Gruppe 2: Ein Elternteil mit MD Gruppe 3: Beide Elternteile mit MD	Die Gruppen 2 bzw. 3 weisen gegenüber Gruppe 1 ein signifikant erhöhtes Risiko auf für MD (OR: 2,5 bzw. 2,8), DYS (OR: 2,9 bzw. 3,9) und BP-I (OR 3,2 bzw. 5,7) Depressionsraten der Jugendlichen: Gruppe 1: MD: 12,3%, DYS: 1,8%, BP-I: 1,0% Gruppe 2: MD: 26,1%, DYS: 5,3%, BP-I: 3,2% Gruppe 3: MD: 28,5%, DYS: 6,8%, BP-I: 5,7% Depression der Eltern ist mit geringerem EEA und schlechterem Verlauf bei den Kindern assoziiert (Schweregrad, Beeinträchtigung, Episodenzahl)	
Geller et al., 2001	10-Jahres-Katamnese von Kindern mit MD (N = 72) und gesunden Kontrollen (N = 28)	Signifikant erhöhte Raten für MD sowie für BP-I und BP-II, d.h. häufiger Wechsel von unipolarer zu bipolarer Depression im Erkrankungsverlauf: MD: 36,1% vs. 14,3% BP-I: 33,3% vs. 0,0% BP-II: 15,3% vs. 7,1%	
Zubenko et al., 2001	81 Erwachsene Probanden mit early-onset RD (≤ 25 J) und deren Verwandte ersten Grades (N = 407) sowie entferntere Verwandte (N = 835: Verwandte zweiten (N = 780), dritten (N = 43) und vierten Grades (N = 12))	Lebenszeitprävalenzen Verwandte ersten Grades: MD: 37,8%, BP-I: 2,5%, BP-II: 2,5% Lebenszeitprävalenzen entferntere Verwandte MD: 18,4%, BP-I: 1,2%, BP-II: 0,8%	
Kovacs et al., 1997	125 Kinder mit affektiver early-onset Störung: N = 99 mit MD/DYS; Gruppe 1 N = 26 mit BP-I/BP-II; Gruppe 2 N = 55 psychiatrische Kontrollen: Gruppe 3 und deren Verwandte ersten (N = 362) und zweiten Grades (N = 1022)	Familien mit betroffenen Kindern (Gruppen 1 und 2) haben ein um den Faktor 5 erhöhtes Risiko, dass mindestens ein Familienmitglied von einer Lifetime-MD betroffen ist (OR: 5,1) Verwandte ersten Grades: Gruppe 1: MD: 53,7%, RD: 24,7%, Manie: 4,8% Gruppe 2: MD: 70,8%, RD: 33,3%, Manie: 6,5% Gruppe 3: MD: 44,2%, RD: 17,3%, Manie: 6,3% Verwandte zweiten Grades: Gruppe 1: MD: 22,1%, RD: 11,4%, Manie: 2,0% Gruppe 2: MD: 22,9%, RD: 5,7%, Manie: 4,2% Gruppe 3: MD: 20,8%, RD: 6,6%, Manie: 1,0%	
Williamson et al., 1995	76 Jugendliche mit MD und ihre Verwandten ersten (N = 228) und zweiten (N = 736) Grades, 34 gesunde Kontrollen mit Verwandten ersten (N = 107) und zweiten (N = 323) Grades	Die Lifetime-Raten für MD sind signifikant erhöht (25% vs. 13%; OR: 2,2), kein Unterschied bzgl. manischen Erkrankungen	Keine signifikante Erhöhung der Raten für MD oder Manie

Tabelle 2
Familiäre Häufung affektiver Störungen (Fortsetzung)

Studie	Probanden	Verwandte ersten Grades	Verwandte zweiten Grades
Weller et al., 1994	63 stationär behandelte Kinder mit MD, 63 psychiatrische Kontrollen	Erkrankte Kinder hatten signifikant häufiger eine positive Familienanamnese für MD (65% vs. 37%), kein signifikanter Unterschied hinsichtlich BPD (13% vs. 5%) Mütter betroffener Kinder litten signifikant häufiger an MD (63% vs. 34%) und an BPD (8% vs. 0%), die Väter unterschieden sich diesbezüglich nicht	

BPD: Bipolare Depression
BP-I: Bipolar I-Störung
BP-II: Bipolar II-Störung
DYS: Dysthymie
EEA: Ersterkrankungsalter
J: Jahre
MD: Majore Depression
NNB: Nicht näher bezeichnet
OR: Odds Ratio
RD: Rezidivierende depressive Störung

tienten mit bipolarer Erkrankung legt den Schluss nahe, dass beide Erkrankungsformen gemeinsame genetische Ursachen teilen.

Faktoren, die das Erkrankungsrisiko beeinflussen, sind der Schweregrad und das Ersterkrankungsalter. Eine Form des Schweregrades ist der rezidivierende Verlauf, der häufig mit einer erhöhten familiären Belastung einhergeht (Sullivan et al., 2000; Zubenko et al., 2001). Die Bedeutung des Erkrankungsalters zeigte sich bei bipolaren Störungen. So fanden Rende et al. (2007), dass Probanden mit einem Beginn der bipolaren Störung vor dem 12. Lebensjahr signifikant häufiger eine positive Familienanamnese für depressive Erkrankungen hatten. Außerdem war die Häufigkeit von Angststörungen, Aufmerksamkeitsdefizitstörungen bzw. Hyperaktivität, Substanzabhängigkeit und Suizidalität bei Verwandten ersten Grades signifikant gegenüber den Familienmitgliedern von Probanden mit Erkrankungsbeginn jenseits des 12. Lebensjahres erhöht.

Die Mehrzahl der Familienstudien untersucht die familiäre Häufung bei erwachsenen Patienten, die an einer Depression erkrankt sind. Nachdem in den letzten Jahren die steigende Zahl von Kindern und Jugendlichen, die eine depressive Störung entwickeln, bekannt wurde, werden zunehmend auch Kinder betroffener Eltern untersucht (siehe Tab. 2).

Kinder mit einem betroffenen Elternteil erkranken häufig früher an einer depressiven Störung (unipolare Depression und bipolare Störung) und sind meist schwerer betroffen im Vergleich zu Kindern nicht-erkrankter Eltern. Sind beide Eltern betroffen, steigt das Risiko weiter (Lieb et al., 2002, vgl. Tab. 2). Ein chronischer Verlauf dieser früh beginnenden depressiven Erkrankungen bis ins Erwachsenenalter ist wahrscheinlich (Wickramaratne et al., 2000).

Hirshfeld-Becker et al. (2006) untersuchten Kinder von Eltern mit bipolarer Erkrankung. Bereits im Alter von 7 Jahren war die Rate bipolarer Erkrankungen bei den Kindern erhöht. Ferner erhöhte die Erkrankung der Eltern das Risiko für unipolare Depressionen, das gesamte Spektrum der Angststörungen und für ADHS bei den Kindern.

Zwillingsstudien

Neben Familienstudien zeigen vor allem Zwillingsstudien die Bedeutung genetischer Faktoren für depressive Störungen. Als gesichert kann heute gelten, dass die Heritabilität bipolarer Erkrankungen deutlich höher ist als bei unipolaren Erkrankungen. Studien jüngerer Datums ermittelten für bipolare Störungen Konkordanzraten zwischen 40 und 70% für monozygote und zwischen 5 und 10% für dizygote Zwillinge (Cichon & Rietschel, 2007; Maier, 2004), die Heritabilität liegt zwischen 70–90% (Craddock & Forty, 2006). Das bedeutet, dass der genetische Anteil, der individuelle Phänotypenunterschiede erklärt, um ein Vielfaches höher ist als der Anteil von Umweltfaktoren.

Für unipolare Depressionen werden Konkordanzraten von 23–50% bei monozygoten und 14–37% bei dizygoten

Tabelle 3
Zwillingsstudien

Studie	Probanden: N und Alter	Phänotyp	Konkordanzrate	Heritabilität
Kendler et al., 2006	15 493 männliche, weibliche und gemischtschlechtliche Zwillingspaare, Swedish Twin Registry, Jahrgänge 1900–1958	MD	Tetrachorische Korrelationen: w-w: MZ = 0,44, DZ = 0,16 m-m: MZ = 0,31, DZ = 0,11 m-w: DZ = 0,11	Frauen: 42% Männer: 29%
Kiesepää et al., 2004	26 gleichgeschlechtliche Zwillingspaare, Jahrgänge 1940–1957	BP-I	MZ = 43%, DZ = 6%	93%
McGuffin et al., 2003	67 Paare, 30 MZ, 37 DZ: BPD, 177 Paare, 68 MZ, 109 DZ: UPD	BPD und UPD	BPD: MZ = 40%, DZ = 5,4% UPD: MZ = 44,1%, DZ = 20,2%	BPD: 85% UPD: 72%
Glowinski et al., 2003	1708 weibliche, jugendliche Zwillingspaare, 55% MZ, 45% DZ, Alter: 12–23 J, M: 15,5 J, SD: 2,4 J	MD	12–14 J: MZ = 10%, DZ = 0% 15–16 J: MZ = 21%, DZ = 27% 17–18 J: MZ = 33%, DZ = 17% ≥ 19 J: MZ = 45%, DZ = 13%	Frauen: 40,4%
Cardno et al., 1999	49 gleichgeschlechtliche Zwillingspaare, 22 MZ, 27 DZ, Maudsley Twin Register	Manie	MZ: 36,4%, DZ: 7,4%	84%
Kendler et al., 1999	3790 männliche, weibliche und gemischtschlechtliche Zwillingspaare, Virginia Twin Registry, Alter w-w: 22–59 J, M: 34,6 J, SD: 7,5 J, Alter m-m, m-w: 18–60 J, M: 35,1 J, SD: 9,2 J	MD	w-w MD: MZ = 47,6%, DZ = 42,6% m-m MD: MZ = 31,1%, DZ = 25,1% m-w MD: DZ = 32,5% w-m MD: DZ = 21,5%	Frauen: 39% Männer: 39%
Lyons et al., 1998	3372 männliche Paare: 1874 MZ, 1498 DZ, Vietnam Era Twin Registry, Jahrgänge 1939–1957, Alter: 36–55 J, M: 44,6 J, SD: 2,8 J	MD und DYS	m-m MD: MZ = 22,5%, DZ = 14,0% <i>Schweregrad:</i> Leichte MD: MZ = 2,4%, DZ = 5,2% Mittelgradige MD: MZ = 3,3%, DZ = 5,1% Schwere/psychotische MD: MZ = 14,7%, DZ = 6,1% <i>EEA MD:</i> < 30 J: MZ = 22,1%, DZ = 6,2% > 30 J: MZ = 7,7%, DZ = 3,8% m-m DYS: MZ = 7,4%, DZ = 8,7%	MD: 36% <i>Schweregrad:</i> Leichte MD: 0% Mittelgradige MD: 1% Schwere/psychotische MD: 39% <i>EEA MD:</i> < 30 J: 47% > 30 J: 10% DYS: 0%

Tabelle 3
Zwillingsstudien (Fortsetzung)

Studie	Probanden: N und Alter	Phänotyp	Konkordanzrate	Heritabilität
Kendler et al., 1995	Index-Stichprobe: Swedish Psychiatric Twin Registry: 217 Paare, KG: Swedish Twin Registry: 269 Paare	MD und BPD	MD: MZ = 43,4%, DZ = 24,8% BPD: MZ = 38,5%, DZ = 4,5%	MD: 60% BPD: 79%
BP-I: Bipolar I-Störung BPD: Bipolare Depression DYS: Dysthymie EEA: Ersterkrankungsalter J: Jahre KG: Kontrollgruppe M: Mittelwert MD: Majore Depression m-m: männliches Zwillingspaar m-w: gemischgeschlechtliches Zwillingspaar SD: Standardabweichung UPD: Unipolare Depression w-w: weibliches Zwillingspaar				

Zwillingen berichtet (Craddock & Forty, 2006; Maier, 2004). Die Heritabilität für unipolare Erkrankungen liegt in der Mehrzahl der Studien im Bereich von 35–70% (vgl. z.B. Sullivan et al., 2000). Eine Übersicht über die ermittelten Konkordanzraten und geschätzten Heritabilitätswerte in großen Zwillingsstudien der letzten Jahre gibt Tabelle 3.

Die Fragestellung, wie hoch die gemeinsame genetische Varianz von unipolarer und bipolarer Depression ist, wurde in einer Studie von McGuffin et al. (2003) untersucht. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass beide Erkrankungsformen etwa ein Drittel der genetischen Varianz teilen.

Die Bedeutung genetischer Faktoren im Hinblick auf depressive Erkrankungen bei Kindern ist bisher kaum untersucht (Althoff et al., 2005; Thapar & Rice, 2006). Arbeiten zu unipolarer Depression basierten primär auf Selbst- und Fremdratings depressiver Symptome ohne Einsatz einer operationalisierten Diagnostik. Eine Arbeit jüngerer Datums an einem Kollektiv Jugendlicher bildet diesbezüglich eine Ausnahme; hier wurden DSM-IV-Diagnosen zugrunde gelegt (Glowinski et al., 2003, Tab. 3). Die Heritabilität für depressive Störungen nahm vom 12. bis zum 23. Lebensjahr zu. Hinsichtlich bipolarer Störungen kommen Althoff et al. (2005) in einem aktuellen Review zu dem Ergebnis, dass bislang nur eine relevante, speziell auf das Kinder- und Jugendalter fokussierende Zwillingsstudie publiziert sei. Hudziak et al. (2005) schätzen die Heritabilität der früh beginnenden bipolaren Störung in einer großen amerikanischen Zwillingsstichprobe anhand der CBCL auf ca. 60%.

Molekulargenetik

Sowohl unipolare als auch bipolare Depressionen gelten wie die überwiegende Zahl psychiatrischer Störungen als genetisch komplexe Erkrankungen, da eine multifaktorielle Genese wahrscheinlich ist, zu der neben einer unbekannten Anzahl krankheitsdisponierender Gene Umweltfaktoren, Gen-Gen- und Gen-Umwelt-Interaktionen gehören (Maier, 2004; Warnke & Grimm, 2006).

Die Suche nach potentiell krankheitsverursachenden Genvarianten konzentriert sich im Wesentlichen auf zwei Untersuchungsmethoden, die Assoziations- und die Kopplungsanalyse. Sowohl Kopplungs- als auch Assoziationsanalysen zeigen aufgrund kleiner Stichprobengrößen, klinisch heterogen zusammengesetzter und zum Teil unzureichend charakterisierter Stichproben eine Tendenz zu falsch positiven Befunden, so dass eine Replikation positiver Befunde essentiell ist, um von validen Forschungsergebnissen sprechen zu können (Maier, 2004).

Kopplungsanalysen

Seit Mitte der 80er-Jahre werden mit Hilfe genetischer Marker Kopplungsuntersuchungen bei affektiven Störungen

durchgeführt. Inzwischen ist es gelungen, chromosomale Regionen einzugrenzen, in denen sich höchstwahrscheinlich Kandidatengene befinden. Einschränkend ist festzustellen, dass keine der Regionen konsistent über alle Studien hinweg nachgewiesen werden konnte, was zum einen die Vielzahl beteiligter Gene widerspiegelt, zum anderen die Variabilität der verschiedenen Studien bezüglich Phänotypdefinition, Stichprobengröße, Ethnizität der Stichproben sowie der eingesetzten molekulargenetischen und statistischen Methoden.

Für unipolare Depressionen sind bislang nur vereinzelte Kopplungsuntersuchungen publiziert worden. Die Chromosomenregion 15q25–q26 wurde als Kandidatenregion für unipolare Depression bestätigt (Holmans et al., 2007; Holmans et al., 2004; Levinson et al., 2007). Weitere Kandidatenregionen wurden darüber hinaus auf den Chromosomen 1p36, 12q23.3–q24.11 und 13q31.1–q31.3 identifiziert (McGuffin et al., 2005).

Im Gegensatz zu den unipolaren Störungen liegt für die bipolaren Störungen eine Vielzahl von Kopplungsstudien vor (Abb. 2).

Für bipolare Störungen sind bislang drei Metaanalysen veröffentlicht, welche die bisherigen Ergebnisse aus systematischen Kopplungsuntersuchungen resümieren und zu recht unterschiedlichen Ergebnissen kommen (Badner & Gershon, 2002; McQueen et al., 2005; Segurado et al., 2003). Eine aktuelle Übersicht von Craddock und Forty (2006) beschreibt sieben Kandidatenregionen. Die am besten replizierten chromosomalen Regionen sind 6q, 8q, 13q und 22q (Cichon & Rietschel, 2007). Der Beitrag dieser einzelnen Loci für bipolare Störungen ist insgesamt jedoch gering. Einzelne Regionen sind auch als Kandidatenregion für

schizophrene Störungen gefunden worden, z.B. 13q33 (McGuffin et al., 2005). Möglicherweise korrespondiert dieser molekulargenetische Befund mit der z.T. überlappenden klinischen Symptomatik der beiden Störungen.

Die Divergenz der gefundenen chromosomalen Regionen weist aber auch auf die genetische und klinische Heterogenität der bipolaren Störungen hin. Ferner unterstreicht die Divergenz der Ergebnisse der Metaanalysen die Bedeutung der Methodik der Phänotypisierung, der klinischen Einordnung der Symptome und auch der methodischen Unterschiede der referierten Analysen (Cassidy et al., 2007; Egger et al., 2001; Levinson, 2005).

Assoziationsanalysen

Eine Vielzahl von Assoziationsuntersuchungen liegt mittlerweile vor, jedoch nur in wenigen Studien wurden depressiv erkrankte Kinder und Jugendliche eingeschlossen. Das Auffinden von Kandidatengenen wird erheblich dadurch erschwert, dass Gen- und Umwelteffekte eng miteinander interagieren und es Hinweise dafür gibt, dass eine spezifische genetische Prädisposition erst in der Kombination mit speziellen Belastungsfaktoren klinisch manifest wird (vgl. Gen-Umwelt-Interaktion). Insgesamt ist der derzeitige Stand im Hinblick auf potentielle Kandidatengene für depressive Störungen hinter der ursprünglichen Erwartung zurückgeblieben (Maier, 2004; Maier & Merikangas, 2003).

Die Suche nach einem Kandidatengen für affektive Störungen konzentrierte sich primär auf Gene des serotonergen Systems (Tab. 4). Einer der wesentlichsten Indikatoren

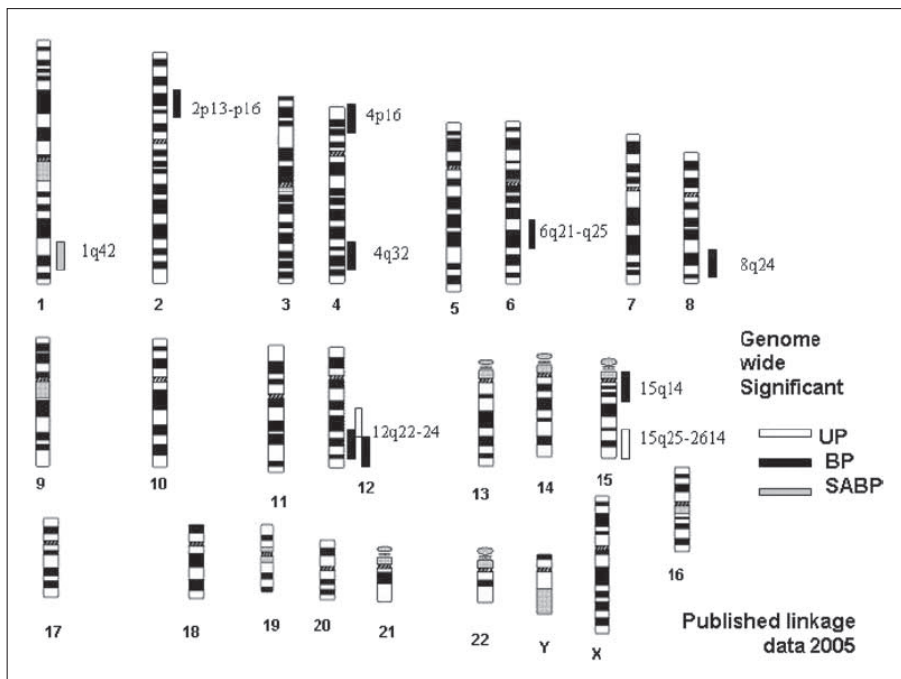


Abbildung 2: Übersicht genomweiter Kopplungsstudien von Craddock, N. & Forty, L. (2006). Genetics of affective (mood) disorders. *European Journal of Human Genetics*, 14, 660–668. UP steht für unipolare depressive Störung, BP für bipolare Störung, SABP steht für schizoaffektive Störung, bipolarer Typ.

Tabelle 4

Molekulargenetische Untersuchungen zur unipolaren und bipolaren Depression im Kindes- und Jugendalter seit 2002

Genlocus	Funktion	Studie	Stichprobe	Relevanz
5-HTTLPR	Serotonintransporter	Dorado et al., 2007	70 erwachsene Patienten mit MD, gesunde KG	S-Allel signifikant häufiger in der Patientengruppe
5-HTTLPR	Serotonintransporter	Cervilla et al., 2006	737 erwachsene Probanden aus Primary-Care-Zentren	5-HTTLPR s/s-Genotyp signifikant häufiger bei Probanden mit MD; Assoziationsstärke in Abhängigkeit vom MD-Schweregrad
5-HTTLPR	Serotonintransporter	Nobile et al., 2004	68 Patienten, davon 41 Eltern-Kind Triaden, mit early-onset MD oder Dysthymie, gesunde KG	5-HTTLPR s/s-Genotyp bzw. S-Allel assoziiert mit depressiver early-onset Störung
5-HTTLPR	Serotonintransporter	Eichhammer et al., 2003	8 gesunde Versuchspersonen mit einmaliger Citalopramgabe	5-HTTLPR-Genotyp I/I zeigt signifikant stärkere intrakortikale Inhibition
5-HTTLPR	Serotonintransporter	Yu et al., 2002	212 Patienten mit MD	5-HTTLPR-Genotyp I/I mit signifikant besserer Response auf Fluoxetin assoziiert
5-HTTLPR VNTR Intron 2	Serotonintransporter	Bellivier et al., 2002	217 erwachsene Patienten mit BPD	VNTR-Polymorphismus beeinflusst Erkrankungsalter, S-Allel signifikant häufiger bei early-onset BPD
BDNF	Nervenzwachstumsfaktor	Green et al., 2006	962 Patienten mit BPD, gesunde KG	Zusammenhang mit Val ⁶⁶ Met nur für Patienten mit Rapid-cycling Typ
BDNF	Nervenzwachstumsfaktor	Strauss et al., 2005	258 Eltern-Kind Triaden mit early-onset MD, Dysthymie oder BPD	Val ⁶⁶ Met assoziiert mit early-onset MD, Dysthymie bzw. BPD
BDNF	Nervenzwachstumsfaktor	Geller et al., 2004	53 Eltern-Kind Triaden mit early-onset BPD	Bevorzugte Transmission des Val ⁶⁶ Met-Allels
G72/G30 auf Chromosom 13q	Aktivator der D-Aminosäureoxidase (DAOA)	Chen et al., 2004	139 Patienten mit BPD, gesunde KG	Signifikanter Zusammenhang mit Nukleotidpolymorphismen
G72	Aktivator der D-Aminosäureoxidase (DAOA)	Schumacher et al., 2004	300 Patienten mit BPD, gesunde KG	Signifikanter Zusammenhang mit Nukleotidpolymorphismen
G30/DAOA	Aktivator der D-Aminosäureoxidase (DAOA)	Williams et al., 2006	706 Patienten mit BP-I, gesunde KG	Signifikante Assoziation mit mehreren Nukleotidpolymorphismen
G72/G30	Aktivator der D-Aminosäureoxidase (DAOA)	Hattori et al., 2003	Daten aus 2 großen Familienstudien zu BPD	Transmission eines bestimmten Haplotyps spricht für Assoziation
COMT-Gen auf Chromosom 22q	Beteiligung an Metabolisierung von Monoaminen	Massat et al., 2005	378 Patienten mit MD (120 mit early-onset ≤ 25 J), 506 mit BPD (222 mit early-onset ≤ 25 J), gesunde KG	Signifikante Assoziation von COMT Val/Val-Genotyp und early-onset MD
COMT-Gen auf Chromosom 22q	Beteiligung an Metabolisierung von Monoaminen	Shifman et al., 2004	217 Patienten mit BP-I, gesunde KG	Assoziation zwischen COMT und BP-I, stärkerer Zusammenhang für Frauen

Tabelle 4

Molekulargenetische Untersuchungen zur unipolaren und bipolaren Depression im Kindes- und Jugendalter seit 2002 (Fortsetzung)

	Hodgkinson et al., 2004	82 Patienten mit BPD, gesunde KG	Einige Haplotypen zeigen signifikanten Zusammenhang mit BPD
DISC1 auf Chromosom 1q			
Neuregulin 1 auf Chromosom 8p	Green et al., 2005	529 Patienten mit BP-I, gesunde KG	Signifikante Unterschiede in der Haplotypverteilung
BDNF: Brain derived neurotrophic factor			
BPD: Bipolare Depression			
BP-I: Bipolar-I Störung			
COMT: Catechol-O-Methyl-Transferase			
KG: Kontrollgruppe			
J: Jahre			
MD: Majore Depression			

für die Bedeutung dieses Systems ist die Wirksamkeit der selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) in der Pharmakotherapie depressiver Erkrankungen. Darüber hinaus konnten bei Patienten mit depressiver Störung in zahlreichen Hirnregionen Beeinträchtigungen serotonerger Funktionen nachgewiesen werden (Arango et al., 2002). Zentraler Ansatzpunkt der SSRIs ist der Serotonintransporter, der Serotonin aus dem synaptischen Spalt resorbiert. Das 5-HT SLC6A4-Gen auf Chromosom 17q ist von großer Bedeutung für den Serotonintransporter. Insbesondere die Promotorregion des Serotonintransportergens 5-HTTLPR, welche die Genexpression steuert, wurde mehrfach mit dem Auftreten depressiver Störungen assoziiert gefunden (Lotrich & Pollock, 2004). Eine beeinträchtigte Funktionalität des Serotonintransportersystems aufgrund einer geringeren Expression des Serotonintransporters wurde wiederholt beschrieben. Bei Trägern des SLC6A4-Allels des Serotonintransporters (5-HTTLPR s/s bzw. 5-HTTLPR s/l) besteht ein erhöhtes Risiko, eine Depression zu entwickeln (Lesch et al., 1996). Wie bei Kandidatengenuntersuchungen meist der Fall sind die Befunde diesbezüglich jedoch nicht homogen und z.T. auch widersprüchlich (Nöthen et al., 2004). Eine Metaanalyse, in welche Daten von mehreren tausend Probanden eingingen, kam zu dem Ergebnis, dass der Effekt einzelner Gene insgesamt klein ist. Für unipolare Depression ergab sich eine signifikant erhöhte Häufigkeit des Genotyps 5-HTTLPR s/s, für bipolare Störung lag keine überzufällig häufig auftretende Assoziation vor (Lotrich & Pollock, 2004). Paradoxerweise ist dieser Befund der geringeren Expression des Serotonintransporters und der daraus folgenden funktionellen Beeinträchtigungen nicht ohne weiteres in Übereinstimmung mit dem pathogenetischen Modell der Depression zu bringen (Mill & Petronis, 2007): Der Serotonintransporter transportiert Serotonin aus dem synaptischen Spalt zurück und beendet damit die postsynaptische Serotoninwirkung, was bei Trägern von 5-HTTLPR s/s mit eingeschränkter Effizienz geschieht. Dies führt bei Trägern des Risiko-Allels zu einer vergleichsweise längeren Serotoninwirkung im synaptischen Spalt. Genau dieser Wirkmechanismus liegt selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern zugrunde, um Depressionen effektiv zu behandeln.

Gut belegt und mit den obigen Befunden in Einklang sind hingegen Befunde eines Zusammenhangs zwischen 5-HTTLPR-Polymorphismus und dem Ansprechen auf eine Pharmakotherapie mit SSRI: Patienten mit dem Genotyp 5-HTTLPR l/l, die einen effizient arbeitenden Serotonintransporter aufweisen, respondieren signifikant schneller und besser auf die Behandlung mit SSRIs durch entsprechende Hemmung des Transportermechanismus (Rausch, 2005; Smits et al., 2007; Smits et al., 2004).

Neben den beschriebenen Kandidatengen des serotonergen Systems wurde eine Reihe von weiteren Kandidatengen gefunden, die mit der bipolaren Störung assoziiert sind (Tab. 4). So gibt es Hinweise auf eine Beteiligung genetischer Marker im Gen G72, einem Aktivator der D-

Aminosäureoxidase (DAOA) bzw. im Gen G30 (Abou Jara et al., 2006; Detera-Wadleigh & McMahon, 2006; Farmer et al., 2007), die ebenfalls mit schizophrenen Erkrankungen assoziiert werden (Detera-Wadleigh & McMahon, 2006; Kato, 2007). G72/G30 ist auf Chromosom 13q lokalisiert, welches bereits in Kopplungsanalysen als potentielle Kandidatenregion postuliert wurde (s.o.).

Ebenfalls viel Aufmerksamkeit hat die Untersuchung des Brain derived neurotrophic factor (BDNF) erhalten. Hierbei handelt es sich um einen Nervenwachstumsfaktor, der bereits pränatal und bis ins Erwachsenenalter die neuronale Plastizität beeinflusst. Eine Nukleotidvariation, die eine Substitution der Aminosäure Valin durch Methionin beinhaltet (Val⁶⁶Met-Polymorphismus), wurde mehrfach in Verbindung mit der bipolaren Störung, aber auch mit unipolaren Depressionen gebracht (Neves-Pereira et al., 2002; Sklar et al., 2002; Strauss et al., 2005; Strauss et al., 2004). Dieser Zusammenhang konnte jedoch in einer Reihe von Arbeiten nicht nachgewiesen werden (Hong et al., 2003; Kunugi et al., 2004; Nakata et al., 2003; Oswald et al., 2004; Skibinska et al., 2004) und wurde verschiedentlich kritisch kommentiert: Nach Ansicht von Groves (2007) widerspricht dieses Ergebnis anderen Befunden, dass gerade das Methionin-Allel mit höherer Aktivität des BDNF einhergeht und protektiv gegenüber Depressionen wirken müsste. Dafür sprechen auch die Ergebnisse der Studien von Sen et al. (2003), wonach das Val-Allel mit erhöhten Neurotizismusscores assoziiert war, und von Lang et al. (2005), der erhöhte Werte für Traitangst bei Trägern des Val/Val-Genotyps gegenüber von Val/Met oder Met/Met fand.

Weitere Gene, die in Verbindung mit bipolaren Erkrankungen gebracht wurden, sind das COMT- (Catechol-O-Methyltransferase-) Gen (Übersichten bei Craddock & Forty, 2006; Farmer et al., 2007), DISC1- (disrupted in schizophrenia 1-) Gen (z.B. Kato, 2007) sowie Neuregulin 1 (Übersichten bei Craddock & Forty, 2006; Farmer et al., 2007).

Gen-Umwelt-Interaktion

Dass neben den genetischen Komponenten ungünstige Umweltbedingungen für die Entstehung depressiver Störungen ebenso entscheidend sein können, zeigen auch die Ergebnisse der Zwillingsstudien, die abhängig von der Form der depressiven Störung zu einer maximalen Heritabilitätschätzung von 85% kommen (s.o.). Sind Eltern von einer depressiven Erkrankung betroffen, tragen deren Kinder nicht nur ein erhöhtes genetisches Erkrankungsrisiko, sondern weisen darüber hinaus häufig weitere psychische Vulnerabilitätsfaktoren auf. So zeichnen sich depressive Eltern vermehrt durch einen passiven, vernachlässigenden und abweisenden Interaktionsstil aus und sind Modell für negative Selbstattribution, dysfunktionale kognitive Schemata und geringe Selbstwirksamkeitserwartung (Frye & Garber, 2005; Hammen et al., 2004). Studien der Life-event-Forschung konnten zeigen, dass Vernachlässigung und Miss-

handlung das Risiko für depressive Erkrankungen und auch für andere psychische Störungen erhöhen (Brown et al., 2007; Brown et al., 1999; Molnar et al., 2001). Insbesondere bei schwerem, lang andauerndem (sexuellem) Missbrauch ist das Erkrankungsrisiko erhöht. Außerdem führt eine schwere Traumatisierung häufig zu einem früheren Ersterkrankungsalter, zu einem schlechteren Ansprechen auf antidepressive Behandlung sowie zu einem höheren Risiko für einen rezidivierenden Verlauf der Depression. Bei der Interpretation dieser Befunde ist jedoch zu berücksichtigen, dass die Komponenten des Missbrauchs per se nicht von anderen, damit häufig verknüpften Risikofaktoren eindeutig abgegrenzt werden können, beispielsweise depressiven Erkrankungen in der Elterngeneration, Ehekonflikten und niedriger sozialer Schicht (Fergusson et al., 1996). Das Risiko der Entwicklung einer depressiven Erkrankung bei Missbrauchsoptionen ist besonders groß, wenn gleichzeitig eine positive Familienanamnese für depressive Erkrankungen besteht. In diesem Fall kommt auch Verlusterlebnissen, insbesondere dem Tod naher Bezugspersonen, eine entscheidende Bedeutung für die Auslösung einer depressiven Episode zu (Brent et al., 1993).

Ob gravierende Stressoren zu einer depressiven Erkrankung führen, wird mit großer Wahrscheinlichkeit auch durch die genetische Ausstattung moduliert.

In einer Reihe von Untersuchungen wurde gezeigt, dass Träger des s-Allels des Serotonintransportergens (5-HTTLPR s/s oder s/l) in Kombination mit belastenden Life-events (z. B. Arbeitslosigkeit, Schulden) und/oder Traumatisierung (körperliche und seelische Misshandlung) mit größerer Wahrscheinlichkeit an einer Depression erkranken (Cervilla et al., 2007; Kaufman et al., 2004). Erstmals wurde der Zusammenhang zwischen einem Risikogenotyp und Umweltbelastung von Caspi et al. (2003) empirisch bestätigt (Abb. 3). Eine Misshandlung erhöhte erst dann das Erkrankungsrisiko für eine Depression, wenn der Risikogenotyp vorlag (das s-Allel des Serotonintransportergens) (Caspi et al., 2003).

Durch die Verstärkung der Wirkung von gravierenden Lebensereignissen bei Trägern des kurzen s-Allels besteht darüber hinaus eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für eine depressive Erkrankung mit höherem Schweregrad (Zalsman et al., 2006b).

Eine neue Studie konnte hingegen keinen Zusammenhang zwischen dem Genotyp und Life-events in Abhängigkeit des Vorliegens des Risiko-Allels (s/s und s/l) finden (Chipman et al., 2007). Uher und McGuffin (2007) kommentieren in einer Übersichtsarbeit der Studien aus den Jahren 2003–2007 diese divergierenden Befunde. Sie resümieren, dass in insgesamt 15 Studien die modulierende Rolle des Serotonintransportergens gezeigt werden konnte. Außerdem wird der Zusammenhang auch durch neurophysiologische Untersuchungen (Canli et al., 2006) und experimentelle Arbeiten an Tieren gestützt (Barr et al., 2004).

Umgekehrt können bestimmte protektive Faktoren das Risiko der Entwicklung einer depressiven Störung reduzieren, auch wenn eine spezielle genetische Vulnerabilität

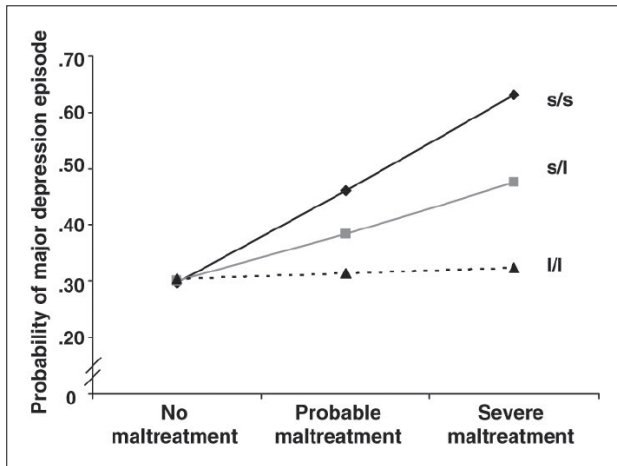


Abbildung 3: Darstellung des Zusammenhangs zwischen Misshandlung zwischen dem 3. und 11. Lj und der Erkrankungswahrscheinlichkeit für depressive Störung in Abhängigkeit vom Genotyp (aus Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T. E., Taylor, A., Craig, I. W., Harrington, H., McClay, J., Mill, J., Martin, J., Braithwaite, A. & Poulton, R., 2003. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*, 301, 386–389).

gegeben ist: So wiesen beispielsweise misshandelte Risikokinder mit dem Genotyp 5-HTTLPR s/s einen nur minimalen Anstieg in Depressionsscores auf, wenn unterstützende Bezugspersonen verfügbar waren (Kaufman et al., 2004). In einer neueren Studie konnte die Arbeitsgruppe um Kaufman zeigen, dass das Risiko der Entwicklung einer depressiven Erkrankung bei Kindern durch eine stützende soziale Umgebung auch dann reduziert werden kann, wenn neben dem Risiko-Genotyp 5-HTTLPR s/s zusätzlich ein weiterer Genotyp vorliegt, der vermutlich mit einem erhöhten Depressionsrisiko assoziiert ist, der BDNF Val⁶⁶Met (Kaufman et al., 2006). Auch beim Vorliegen zweier genetischer Risikofaktoren war die Auftretenswahrscheinlichkeit nur in Kombination mit Misshandlung bei gleichzeitigem Fehlen protektiver Faktoren signifikant erhöht (Kaufman et al., 2006). Diese Ergebnisse von Interaktionseffekten von BDNF Val⁶⁶Met-Polymorphismus, 5-HTTLPR und negativen Life-events in der Kindheit konnten von Wichers et al. (2007) an einer Stichprobe Erwachsener repliziert werden. Interessant an der Studie von Wichers und Mitarbeitern ist, dass der BDNF-Genotyp (Met) und negative Erlebnisse im Kindesalter direkt das Depressionsrisiko erhöhen. Das s-Allel des Serotonintransporters hatte zusätzlich modifizierende Einflüsse, indem das Vorliegen des s/s- oder s/l-Genotyps das Erkrankungsrisiko weiter erhöhte. Die besondere Bedeutung dieser komplexen Gen-Umwelt-Interaktionen könnte auch darin liegen, dass die genetische Ausstattung eines Menschen nicht nur dessen Empfindlichkeit gegenüber Umwelteinflüssen beeinflusst, sondern auch Einfluss nimmt auf sein Expositionsverhalten gegenüber bestimmten Umgebungskonstellationen (Wichers et al., 2007).

Ausblick

Die molekulargenetischen Untersuchungen tragen wesentlich zum Ursachenverständnis der depressiven Störungen bei. Insbesondere die Bedeutung der Interaktion zwischen Genen und der Gen-Umwelt-Interaktion wurde eingehend untersucht und zeigt erstmals empirisch den Stellenwert dieser Interaktionen für psychiatrische Erkrankungen. Bisher sind kaum funktionell relevante Mutationen gefunden worden. Es wird eine wesentliche Aufgabe sein, die genetischen Mechanismen zu verstehen, die für die Entstehung einer Depression prädisponieren. Bisher wurden Kinder und Jugendliche nur vereinzelt in genetische Studien eingeschlossen. Die vorhandenen Studien, die jüngere Altersgruppen berücksichtigen, weisen aber darauf hin, dass das Ersterkrankungsalter ein entscheidender Prognosefaktor für den weiteren Erkrankungsverlauf ist. Early-onset Formen sind mit einem höheren Schweregrad, verstärkter Rezidivneigung und einer deutlich erhöhten familiären Belastung für depressive Störungen verbunden. Ihre Erforschung ist insofern von besonderer Wichtigkeit, zumal hier von einer stärkeren genetischen Beteiligung ausgegangen werden kann (Levinson, 2006; Rende et al., 2007; Todd & Botteron, 2002).

Ein weiterer Bereich, in dem großer Forschungsbedarf besteht, betrifft den Einfluss des Geschlechts auf das Erkrankungsrisiko. Es ist bekannt, dass bis zum Eintritt in die Pubertät kein geschlechtsspezifischer Effekt nachweisbar ist, ab der Adoleszenz jedoch ein deutliches Überwiegen von unipolaren Depressionen bei Frauen zu finden ist (Angold et al., 1998; Cohen et al., 1993; Reinherz et al., 1993). Welche Parameter für die größere Vulnerabilität von Frauen ab der Pubertät verantwortlich sind, ist bisher weitgehend ungeklärt.

In den kommenden Jahren können die sich rasch weiterentwickelnden molekulargenetischen Methoden dazu beitragen, die Genetik depressiver Störungen bei Kindern und Jugendlichen an klinisch gut charakterisierten, großen Stichproben zu erforschen und unser Wissen entscheidend zu vergrößern.

Literatur

- Abou Jamra, R., Schmael, C., Cichon, S., Rietschel, M., Schumacher, J. & Nothen, M. M. (2006). The G72/G30 gene locus in psychiatric disorders: a challenge to diagnostic boundaries? *Schizophrenia Bulletin*, 32, 599–608.
- Alonso, J., Angermeyer, M. C., Bernert, S., Bruffaerts, R., Brugha, T. S., Bryson, H., de Girolamo, G., Graaf, R., Demyttenaere, K., Gasquet, I., Haro, J. M., Katz, S. J., Kessler, R. C., Kovess, V., Lepine, J. P., Ormel, J., Polidori, G., Russo, L. J., Vilagut, G., Almansa, J., Arbabzadeh-Bouchez, S., Autonell, J., Bernal, M., Buist-Bouwman, M. A., Codony, M., Domingo-Salvany, A., Ferrer, M., Joo, S. S., Martinez-Alonso, M., Matschinger, H., Mazzi, F., Morgan, Z., Morosini, P., Palacin, C., Romera, B., Taub, N. & Vollebergh, W. A. (2004). Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 109, 21–27.

- Althoff, R. R., Faraone, S. V., Rettew, D. C., Morley, C. P. & Hudziak, J. J. (2005). Family, twin, adoption, and molecular genetic studies of juvenile bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 7, 598–609.
- Angold, A., Costello, E. J. & Worthman, C. M. (1998). Puberty and depression: the roles of age, pubertal status and pubertal timing. *Psychological Medicine*, 28, 51–61.
- Angst, J. (1966). *Zur Ätiologie und Nosologie endogener depressiver Psychosen. Eine genetische, soziologische und klinische Studie. Monographien aus dem Gesamtgebiet der Neurologie und Psychiatrie*, Bd. 112. Berlin Heidelberg New York Tokyo: Springer.
- Arango, V., Underwood, M. D. & Mann, J. J. (2002). Serotonin brain circuits involved in major depression and suicide. *Progress in Brain Research*, 136, 443–453.
- Badner, J. A. & Gershon, E. S. (2002). Meta-analysis of whole-genome linkage scans of bipolar disorder and schizophrenia. *Molecular Psychiatry*, 7, 405–411.
- Barr, C. S., Newman, T. K., Shannon, C., Parker, C., Dvoskin, R. L., Becker, M. L., Schwandt, M., Champoux, M., Lesch, K. P., Goldman, D., Suomi, S. J. & Higley, J. D. (2004). Rearing condition and rh5-HTTLPR interact to influence limbic-hypothalamic-pituitary-adrenal axis response to stress in infant macaques. *Biological Psychiatry*, 55, 733–738.
- Birmaher, B., Ryan, N. D., Williamson, D. E., Brent, D. A., Kaufman, J., Dahl, R. E., Perel, J. & Nelson, B. (1996). Childhood and adolescent depression: a review of the past 10 years. Part I. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 35, 1427–1439.
- Brent, D. A., Perper, J. A., Moritz, G., Liotus, L., Schweers, J., Roth, C., Balach, L. & Allman, C. (1993). Psychiatric impact of the loss of an adolescent sibling to suicide. *Journal of Affective Disorders*, 28, 249–256.
- Brown, G. W., Craig, T. K., Harris, T. O., Handley, R. V. & Harvey, A. L. (2007). Development of a retrospective interview measure of parental maltreatment using the Childhood Experience of Care and Abuse (CECA) instrument – A life-course study of adult chronic depression – 1. *Journal of Affective Disorders*.
- Brown, J., Cohen, P., Johnson, J. G. & Smailes, E. M. (1999). Childhood abuse and neglect: specificity of effects on adolescent and young adult depression and suicidality. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 38, 1490–1496.
- Canli, T., Qiu, M., Omura, K., Congdon, E., Haas, B. W., Amin, Z., Herrmann, M. J., Constable, R. T. & Lesch, K. P. (2006). Neural correlates of epigenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103, 16033–16038.
- Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T. E., Taylor, A., Craig, I. W., Harrington, H., McClay, J., Mill, J., Martin, J., Braithwaite, A. & Poulton, R. (2003). Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*, 301, 386–389.
- Cassidy, F., Zhao, C., Badger, J., Claffey, E., Dobrin, S., Roche, S. & McKeon, P. (2007). Genome-wide scan of bipolar disorder and investigation of population stratification effects on linkage: Support for susceptibility loci at 4q21, 7q36, 9p21, 12q24, 14q24, and 16p13. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 144B, 791–801.
- Cervilla, J. A., Molina, E., Rivera, M., Torres-Gonzalez, F., Bellon, J. A., Moreno, B., Luna, J. D., Lorente, J. A., Mayoral, F., King, M., Nazareth, I. & Gutierrez, B. (2007). The risk for depression conferred by stressful life events is modified by variation at the serotonin transporter 5HTTLPR genotype: evidence from the Spanish PREDICT-Gene cohort. *Molecular Psychiatry*, 12, 748–755.
- Chipman, P., Jorm, A. F., Prior, M., Sanson, A., Smart, D., Tan, X. & Easteal, S. (2007). No interaction between the serotonin transporter polymorphism (5-HTTLPR) and childhood adversity or recent stressful life events on symptoms of depression: results from two community surveys. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 144, 561–565.
- Cichon, S. & Rietschel, M. (2007). Die Genetik der bipolaren Störung. *Medizinische Genetik*, 19, 335–341.
- Cohen, P., Cohen, J., Kasen, S., Velez, C. N., Hartmark, C., Johnson, J., Rojas, M., Brook, J. & Streuning, E. L. (1993). An epidemiological study of disorders in late childhood and adolescence – I. Age- and gender-specific prevalence. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 34, 851–867.
- Craddock, N. & Forty, L. (2006). Genetics of affective (mood) disorders. *European Journal of Human Genetics*, 14, 660–668.
- Detera-Wadleigh, S. D. & McMahon, F. J. (2006). G72/G30 in schizophrenia and bipolar disorder: review and meta-analysis. *Biological Psychiatry*, 60, 106–114.
- Dunn, V. & Goodyer, I. M. (2006). Longitudinal investigation into childhood- and adolescence-onset depression: psychiatric outcome in early adulthood. *British Journal of Psychiatry*, 188, 216–222.
- Enger, M., Smith, G. D. & Sterne, J. A. (2001). Uses and abuses of meta-analysis. *Clinical Medicine*, 1, 478–484.
- Farmer, A., Elkin, A. & McGuffin, P. (2007). The genetics of bipolar affective disorder. *Current Opinion in Psychiatry*, 20, 8–12.
- Farmer, A., Harris, T., Redman, K., Sadler, S., Mahmood, A. & McGuffin, P. (2000). Cardiff depression study. A sib-pair study of life events and familiarity in major depression. *British Journal of Psychiatry*, 176, 150–155.
- Fergusson, D. M., Horwood, L. J. & Lynskey, M. T. (1996). Childhood sexual abuse and psychiatric disorder in young adulthood: II. Psychiatric outcomes of childhood sexual abuse. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 35, 1365–1374.
- Fleming, J. E. & Offord, D. R. (1990). Epidemiology of childhood depressive disorders: a critical review. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 29, 571–580.
- Frye, A. A. & Garber, J. (2005). The relations among maternal depression, maternal criticism, and adolescents' externalizing and internalizing symptoms. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 33, 1–11.
- Glowinski, A. L., Madden, P. A., Bucholz, K. K., Lynskey, M. T. & Heath, A. C. (2003). Genetic epidemiology of self-reported lifetime DSM-IV major depressive disorder in a population-based twin sample of female adolescents. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 44, 988–996.
- Groves, J. O. (2007). Is it time to reassess the BDNF hypothesis of depression? *Molecular Psychiatry*.
- Guze, S. B. & Robins, E. (1970). Suicide and primary affective disorders. *British Journal of Psychiatry*, 117, 437–438.
- Hammen, C., Brennan, P. A. & Shih, J. H. (2004). Family discord and stress predictors of depression and other disorders in adolescent children of depressed and nondepressed women. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 43, 994–1002.
- Hirshfeld-Becker, D. R., Biederman, J., Henin, A., Faraone, S. V., Dowd, S. T., De Petrillo, L. A., Markowitz, S. M. & Rosenbaum, J. F. (2006). Psychopathology in the young offspring of parents with bipolar disorder: a controlled pilot study. *Psychiatry Research*, 145, 155–167.
- Holmans, P., Weissman, M. M., Zubenko, G. S., Scheftner, W. A., Crowe, R. R., Depaulo, J. R., Jr., Knowles, J. A., Zubenko, W. N., Murphy-Eberenz, K., Marta, D. H., Boutelle, S., McInnis, M. G., Adams, P., Gladis, M., Steele, J., Miller, E. B., Potash, J. B., Mackinnon, D. F. & Levinson, D. F. (2007). Genetics of recurrent early-onset major depression (GenRED): final

- genome scan report. *American Journal of Psychiatry*, 164, 248–258.
- Holmans, P., Zubenko, G. S., Crowe, R. R., DePaulo, J. R., Jr., Scheftner, W. A., Weissman, M. M., Zubenko, W. N., Boutelle, S., Murphy-Eberenz, K., MacKinnon, D., McInnis, M. G., Marta, D. H., Adams, P., Knowles, J. A., Gladis, M., Thomas, J., Chellis, J., Miller, E. & Levinson, D. F. (2004). Genomewide significant linkage to recurrent, early-onset major depressive disorder on chromosome 15q. *American Journal of Human Genetics*, 74, 1154–1167.
- Hong, C. J., Huo, S. J., Yen, F. C., Tung, C. L., Pan, G. M. & Tsai, S. J. (2003). Association study of a brain-derived neurotrophic-factor genetic polymorphism and mood disorders, age of onset and suicidal behavior. *Neuropsychobiology*, 48, 186–189.
- Hudziak, J. J., Althoff, R. R., Derks, E. M., Faraone, S. V. & Boomsma, D. I. (2005). Prevalence and genetic architecture of Child Behavior Checklist-juvenile bipolar disorder. *Biological Psychiatry*, 58, 562–568.
- Kato, T. (2007). Molecular genetics of bipolar disorder and depression. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 61, 3–19.
- Kaufman, J., Yang, B. Z., Douglas-Palumberi, H., Grasso, D., Lipschitz, D., Houshyar, S., Krystal, J. H. & Gelernter, J. (2006). Brain-derived neurotrophic factor-5-HTTLPR gene interactions and environmental modifiers of depression in children. *Biological Psychiatry*, 59, 673–680.
- Kaufman, J., Yang, B. Z., Douglas-Palumberi, H., Houshyar, S., Lipschitz, D., Krystal, J. H. & Gelernter, J. (2004). Social supports and serotonin transporter gene moderate depression in maltreated children. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101, 17316–17321.
- Keller, M. B. (1994). Depression: a long-term illness. *British Journal of Psychiatry*, 26, 9–15.
- Kessler, R. C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Merikangas, K. R. & Walters, E. E. (2005). Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of General Psychiatry*, 62, 593–602.
- Kovacs, M., Gatsonis, C., Paulauskas, S. L. & Richards, C. (1989). Depressive disorders in childhood. IV. A longitudinal study of comorbidity with and risk for anxiety disorders. *Archives of General Psychiatry*, 46, 776–782.
- Kowatch, R. A., Youngstrom, E. A., Danielyan, A. & Findling, R. L. (2005). Review and meta-analysis of the phenomenology and clinical characteristics of mania in children and adolescents. *Bipolar Disorders*, 7, 483–496.
- Kunugi, H., Iijima, Y., Tatsumi, M., Yoshida, M., Hashimoto, R., Kato, T., Sakamoto, K., Fukunaga, T., Inada, T., Suzuki, T., Iwata, N., Ozaki, N., Yamada, K. & Yoshikawa, T. (2004). No association between the Val⁶⁶Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene and bipolar disorder in a Japanese population: a multicenter study. *Biological Psychiatry*, 56, 376–378.
- Lang, U. E., Hellweg, R., Kalus, P., Bajbouj, M., Lenzen, K. P., Sander, T., Kunz, D. & Gallinat, J. (2005). Association of a functional BDNF polymorphism and anxiety-related personality traits. *Psychopharmacology*, 180, 95–99.
- Leonhard, K. (1959). *Aufteilung der endogenen Psychosen*. Berlin: Akademie Verlag.
- Lesch, K. P., Bengel, D., Heils, A., Sabol, S. Z., Greenberg, B. D., Petri, S., Benjamin, J., Muller, C. R., Hamer, D. H. & Murphy, D. L. (1996). Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science*, 274, 1527–1531.
- Leverich, G. S., Post, R. M., Keck, P. E., Jr., Altshuler, L. L., Frye, M. A., Kupka, R. W., Nolen, W. A., Suppes, T., McElroy, S. L., Grunze, H., Denicoff, K., Moravec, M. K. & Luckenbaugh, D. (2007). The poor prognosis of childhood-onset bipolar disorder. *Journal of Pediatrics*, 150, 485–490.
- Levinson, D. F. (2005). Meta-analysis in psychiatric genetics. *Current Psychiatry Reports*, 7, 143–151.
- Levinson, D. F. (2006). The genetics of depression: a review. *Biological Psychiatry*, 60, 84–92.
- Levinson, D. F., Evgrafov, O. V., Knowles, J. A., Potash, J. B., Weissman, M. M., Scheftner, W. A., Depaulo, J. R., Jr., Crowe, R. R., Murphy-Eberenz, K., Marta, D. H., McInnis, M. G., Adams, P., Gladis, M., Miller, E. B., Thomas, J. & Holmans, P. (2007). Genetics of recurrent early-onset major depression (GenRED): significant linkage on chromosome 15q25–q26 after fine mapping with single nucleotide polymorphism markers. *American Journal of Psychiatry*, 164, 259–264.
- Lewinsohn, P. M., Pettit, J. W., Joiner, T. E., Jr. & Seeley, J. R. (2003). The symptomatic expression of major depressive disorder in adolescents and young adults. *Journal of Abnormal Psychology*, 112, 244–252.
- Lewinsohn, P. M., Rohde, P. & Seeley, J. R. (1998). Major depressive disorder in older adolescents: prevalence, risk factors, and clinical implications. *Clinical Psychology Review*, 18, 765–794.
- Lieb, R., Isensee, B., Hofler, M., Pfister, H. & Wittchen, H. U. (2002). Parental major depression and the risk of depression and other mental disorders in offspring: a prospective-longitudinal community study. *Archives of General Psychiatry*, 59, 365–374.
- Lotrich, F. E. & Pollock, B. G. (2004). Meta-analysis of serotonin transporter polymorphisms and affective disorders. *Psychiatric Genetics*, 14, 121–129.
- Maier, W. (2004). Genetik der Depression. Gegenwärtiger Erkenntnisstand und Perspektiven. *Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz*, 47, 487–492.
- Maier, W. & Merikangas, K. R. (2003). Genetics of depression. In: S. Kaspar, J. A. Den Boer & J. M. A. Sitsen (Eds.), *Handbook of depression and anxiety* (Aufl. 2; 165–187). New York: Dekker.
- Maier, W., Schwab, S. & Rietschel, M. (2000). Genetik affektiver Störungen. In: H. Helmchen, F. Henn, H. Lauter & N. Sartorius (Eds.), *Schizophrenie und affektive Störungen* 373–407. Berlin: Springer.
- McGuffin, P., Knight, J., Breen, G., Brewster, S., Boyd, P. R., Craddock, N., Gill, M., Korszun, A., Maier, W., Middleton, L., Mors, O., Owen, M. J., Perry, J., Preisig, M., Reich, T., Rice, J., Rietschel, M., Jones, L., Sham, P. & Farmer, A. E. (2005). Whole genome linkage scan of recurrent depressive disorder from the depression network study. *Human Molecular Genetics*, 14, 3337–3345.
- McGuffin, P., Rijdsdijk, F., Andrew, M., Sham, P., Katz, R. & Cardno, A. (2003). The heritability of bipolar affective disorder and the genetic relationship to unipolar depression. *Archives of General Psychiatry*, 60, 497–502.
- McQueen, M. B., Devlin, B., Faraone, S. V., Nimgaonkar, V. L., Sklar, P., Smoller, J. W., Abou Jamra, R., Albus, M., Bacanu, S. A., Baron, M., Barrett, T. B., Berrettini, W., Blacker, D., Byerley, W., Cichon, S., Coryell, W., Craddock, N., Daly, M. J., Depaulo, J. R., Edenberg, H. J., Foroud, T., Gill, M., Gilliam, T. C., Hamshere, M., Jones, I., Jones, L., Juo, S. H., Kelsoe, J. R., Lambert, D., Lange, C., Lerer, B., Liu, J., Maier, W., Mackinnon, J. D., McInnis, M. G., McMahon, F. J., Murphy, D. L., Nothen, M. M., Nurnberger, J. I., Pato, C. N., Pato, M. T., Potash, J. B., Propping, P., Pulver, A. E., Rice, J. P., Rietschel, M., Scheftner, W., Schumacher, J., Segurado, R., Van Steen, K., Xie, W., Zandi, P. P. & Laird, N. M. (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, 582–595.
- Merikangas, K. R., Chakravarti, A., Moldin, S. O., Araj, H., Blangero, J. C., Burmeister, M., Crabbe, J., Jr., Depaulo, J. R., Jr., Foulks, E., Freimer, N. B., Koretz, D. S., Lichtenstein, W.,

- Mignot, E., Reiss, A. L., Risch, N. J. & Takahashi, J. S. (2002). Future of genetics of mood disorders research. *Biological Psychiatry*, 52, 457–477.
- Mill, J. & Petronis, A. (2007). Molecular studies of major depressive disorder: the epigenetic perspective. *Molecular Psychiatry*, 12, 799–814.
- Molnar, B. E., Buka, S. L. & Kessler, R. C. (2001). Child sexual abuse and subsequent psychopathology: results from the National Comorbidity Survey. *American Journal of Public Health*, 91, 753–760.
- Mondimore, F. M., Zandi, P. P., Mackinnon, D. F., McInnis, M. G., Miller, E. B., Crowe, R. P., Scheftner, W. A., Marta, D. H., Weissman, M. M., Levinson, D. F., Murphy-Ebenz, K. P., DePaulo, J. R., Jr. & Potash, J. B. (2006). Familial aggregation of illness chronicity in recurrent, early-onset major depression pedigrees. *American Journal of Psychiatry*, 163, 1554–1560.
- Murray, C. J. & Lopez, A. D. (1997). Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet*, 349, 1498–1504.
- Nakata, K., Ujike, H., Sakai, A., Uchida, N., Nomura, A., Imamura, T., Katsu, T., Tanaka, Y., Hamamura, T. & Kuroda, S. (2003). Association study of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene with bipolar disorder. *Neuroscience Letters*, 337, 17–20.
- Neves-Pereira, M., Mundo, E., Muglia, P., King, N., Macciardi, F. & Kennedy, J. L. (2002). The brain-derived neurotrophic factor gene confers susceptibility to bipolar disorder: evidence from a family-based association study. *American Journal of Human Genetics*, 71, 651–655.
- Nöthen, M. M., Rietschel, M., Propping, P. & Maier, W. (2004). Fortschritte in der Ursachenforschung affektiver und schizophrener Störungen. *Deutsches Ärzteblatt*, 101, A3343–3347.
- Oswald, P., Del-Favero, J., Massat, I., Souery, D., Claes, S., Van Broeckhoven, C. & Mendlewicz, J. (2004). Non-replication of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) association in bipolar affective disorder: a Belgian patient-control study. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 129, 34–35.
- Perris, C. (1966). A study of bipolar (manic-depressive) and unipolar recurrent depressive psychoses. I. Genetic investigation. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 194, 15–44.
- Rausch, J. L. (2005). Initial conditions of psychotropic drug response: studies of serotonin transporter long promoter region (5-HTTLPR), serotonin transporter efficiency, cytokine and kinase gene expression relevant to depression and antidepressant outcome. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 29, 1046–1061.
- Reinherz, H. Z., Giaconia, R. M., Lefkowitz, E. S., Pakiz, B. & Frost, A. K. (1993). Prevalence of psychiatric disorders in a community population of older adolescents. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 32, 369–377.
- Remschmidt, H., Schmidt, M. H. & Poustka, F. (2006). *Multiaxiales Klassifikationsschema für psychische Störungen des Kindes- und Jugendalters nach ICD-10 der WHO*, 5. Aufl. Bern: Verlag Hans Huber.
- Rende, R., Birmaher, B., Axelson, D., Strober, M., Gill, M. K., Valeri, S., Chiappetta, L., Ryan, N., Leonard, H., Hunt, J., Iyengar, S. & Keller, M. (2007). Childhood-onset bipolar disorder: Evidence for increased familial loading of psychiatric illness. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 46, 197–204.
- Segurado, R., Detera-Wadleigh, S. D., Levinson, D. F., Lewis, C. M., Gill, M., Nurnberger, J. I., Jr., Craddock, N., DePaulo, J. R., Baron, M., Gershon, E. S., Ekholm, J., Cichon, S., Turecki, G., Claes, S., Kelsoe, J. R., Schofield, P. R., Badenhop, R. F., Morissette, J., Coon, H., Blackwood, D., McInnes, L. A., Foroud, T., Edenberg, H. J., Reich, T., Rice, J. P., Goate, A., McInnis, M. G., McMahon, F. J., Badner, J. A., Goldin, L. R., Bennett, P., Willour, V. L., Zandi, P. P., Liu, J., Gilliam, C., Juo, S. H., Berrettini, W. H., Yoshikawa, T., Peltonen, L., Lonqvist, J., Nothen, M. M., Schumacher, J., Windemuth, C., Rietschel, M., Propping, P., Maier, W., Alda, M., Grof, P., Rouleau, G. A., Del-Favero, J., Van Broeckhoven, C., Mendlewicz, J., Adolfsson, R., Spence, M. A., Luebbert, H., Adams, L. J., Donald, J. A., Mitchell, P. B., Barden, N., Shink, E., Byerley, W., Muir, W., Visscher, P. M., Macgregor, S., Gurling, H., Kalsi, G., McQuillin, A., Escamilla, M. A., Reus, V. I., Leon, P., Freimer, N. B., Ewald, H., Kruse, T. A., Mors, O., Radhakrishna, U., Blouin, J. L., Antonarakis, S. E. & Akarsu, N. (2003). Genome scan meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder, part III: Bipolar disorder. *American Journal of Human Genetics*, 73, 49–62.
- Sen, S., Nesse, R. M., Stoltenberg, S. F., Li, S., Gleiberman, L., Chakravarti, A., Weder, A. B. & Burmeister, M. (2003). A BD-NF coding variant is associated with the NEO personality inventory domain neuroticism, a risk factor for depression. *Neuropsychopharmacology*, 28, 397–401.
- Skibinska, M., Hauser, J., Czerski, P. M., Leszczynska-Rodziewicz, A., Kosmowska, M., Kapelski, P., Slopian, A., Zakrzewska, M. & Rybakowski, J. K. (2004). Association analysis of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene Val⁶⁶Met polymorphism in schizophrenia and bipolar affective disorder. *World Journal of Biological Psychiatry*, 5, 215–220.
- Sklar, P., Gabriel, S. B., McInnis, M. G., Bennett, P., Lim, Y. M., Tsan, G., Schaffner, S., Kirov, G., Jones, I., Owen, M., Craddock, N., DePaulo, J. R. & Lander, E. S. (2002). Family-based association study of 76 candidate genes in bipolar disorder: BDNF is a potential risk locus. Brain-derived neurotrophic factor. *Molecular Psychiatry*, 7, 579–593.
- Smits, K. M., Smits, L. J., Schouten, J. S., Peeters, F. P. & Prins, M. H. (2007). Does pretreatment testing for serotonin transporter polymorphisms lead to earlier effects of drug treatment in patients with major depression? A decision-analytic model. *Clinical Therapeutics*, 29, 691–702.
- Smits, K. M., Smits, L. J., Schouten, J. S., Stelma, F. F., Nelemans, P. & Prins, M. H. (2004). Influence of SERTPR and STIN2 in the serotonin transporter gene on the effect of selective serotonin reuptake inhibitors in depression: a systematic review. *Molecular Psychiatry*, 9, 433–441.
- Sonnenmoser, M. (2007). Depressionen im Kindes- und Jugendalter. Die unsichtbare Erkrankung. *Deutsches Ärzteblatt*, 9, 424–426.
- Strauss, J., Barr, C. L., George, C. J., Devlin, B., Vetro, A., Kiss, E., Baj, I., King, N., Shaikh, S., Lanttree, M., Kovacs, M. & Kennedy, J. L. (2005). Brain-derived neurotrophic factor variants are associated with childhood-onset mood disorder: confirmation in a Hungarian sample. *Molecular Psychiatry*, 10, 861–867.
- Strauss, J., Barr, C. L., George, C. J., King, N., Shaikh, S., Devlin, B., Kovacs, M. & Kennedy, J. L. (2004). Association study of brain-derived neurotrophic factor in adults with a history of childhood onset mood disorder. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 131, 16–19.
- Sullivan, P. F., Neale, M. C. & Kendler, K. S. (2000). Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *American Journal of Psychiatry*, 157, 1552–1562.
- Thapar, A. & Rice, F. (2006). Twin studies in pediatric depression. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 15, 869–881, viii.
- Todd, R. D. & Botteron, K. N. (2002). Etiology and genetics of early-onset mood disorders. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 11, 499–518.
- Uher, R. & McGuffin, P. (2007). The moderation by the serotonin transporter gene of environmental adversity in the aetiology of mental illness: review and methodological analysis. *Molecular Psychiatry*.
- Warnke, A. & Grimm, T. (2006). Genetik psychischer Erkrankungen

- gen und Entwicklungsstörungen mit Beginn im Kindes- und Jugendalter. *Medizinische Genetik*, 18, 142–144.
- Weissman, M. M., Wickramaratne, P., Nomura, Y., Warner, V., Pilowsky, D. & Verdeli, H. (2006). Offspring of depressed parents: 20 years later. *American Journal of Psychiatry*, 163, 1001–1008.
- Weissman, M. M., Wickramaratne, P., Nomura, Y., Warner, V., Verdeli, H., Pilowsky, D. J., Grillon, C. & Bruder, G. (2005). Families at high and low risk for depression: a 3-generation study. *Archives of General Psychiatry*, 62, 29–36.
- Wichers, M., Kenis, G., Jacobs, N., Mengelers, R., Derom, C., Vlietinck, R. & van Os, J. (2007). The BDNF Val⁶⁶Met × 5-HTTLPR × child adversity interaction and depressive symptoms: An attempt at replication. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*.
- Wickramaratne, P. J., Warner, V. & Weissman, M. M. (2000). Selecting early onset MDD probands for genetic studies: results from a longitudinal high-risk study. *American Journal of Medical Genetics*, 96, 93–101.
- Williamson, D. E., Forbes, E. E., Dahl, R. E. & Ryan, N. D. (2005). A genetic epidemiologic perspective on comorbidity of depression and anxiety. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 14, 707–726, viii.
- Wittchen, H. U. (2000). Epidemiologie affektiver Störungen. In: H. Helmchen, F. Henn, H. Lauter & N. Sartorius (Eds.), *Schizophrenie und affektive Störungen* (pp. 357–372). Berlin: Springer.
- Wittchen, H. U., Müller, N., Schmidtke, B., Winter, S. & Pfister, H. (2000). Erscheinungsformen, Häufigkeit und Versorgung von Depressionen. Ergebnisse des bundesweiten Gesundheitssurveys «Psychische Störungen». *Fortschritte der Medizin*, 118, 4–10.
- Wolfersdorf, M. & Heindl, A. (2003). *Chronische Depression. Grundlagen, praktische Erfahrungen und Empfehlungen*. Lengerich, Berlin, Bremen, Riga, Rom, Viernheim, Wien, Zagreb: Pabst Science Publishers.
- Zalsman, G., Brent, D. A. & Weersing, V. R. (2006a). Depressive disorders in childhood and adolescence: an overview: epidemiology, clinical manifestation and risk factors. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 15, 827–841, vii.
- Zalsman, G., Huang, Y. Y., Oquendo, M. A., Burke, A. K., Hu, X. Z., Brent, D. A., Ellis, S. P., Goldman, D. & Mann, J. J. (2006b). Association of a triallelic serotonin transporter gene promoter region (5-HTTLPR) polymorphism with stressful life events and severity of depression. *American Journal of Psychiatry*, 163, 1588–1593.
- Zubenko, G. S., Zubenko, W. N., Spiker, D. G., Giles, D. E. & Kaplan, B. B. (2001). Malignancy of recurrent, early-onset major depression: a family study. *American Journal of Medical Genetics*, 105, 690–699.

Prof. Dr. med. Gerd Schulte-Körne

Direktor der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie,
Psychosomatik und Psychotherapie
Klinikum der Universität München
Pettenkoferstraße 8a
DE-80336 München