



Durchbrüche im Verständnis der molekularen Ursachen psychiatrischer Störungen

Hintergrund

Schon in frühen Beschreibungen psychiatrischer Erkrankungen ist ein familiär gehäuftes Auftreten berichtet worden [44]. Mit formalgenetischen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass für das familiäre Auftreten genetische Faktoren wesentlich verantwortlich sind [44]. Mit dem Aufkommen molekular-genetischer Methoden wurde seit Mitte der 1980er-Jahre versucht, die beteiligten Gene zu identifizieren. Das erwies sich zunächst als ein frustrierendes Unterfangen mit einer Vielzahl nicht replizierbarer Befunde. Aus heutiger Sicht litten die damaligen Studien entweder an zu geringer Power (Überschätzung der zu erwartenden Effektstärken häufiger genetischer Varianten), mangelnder Abdeckung des Genoms (Untersuchung weniger Varianten in einzelnen Kandidatengenomen) oder aber an einer unkritischen Anwendung von Methoden, die bei der Analyse monogener Krankheiten außerordentlich erfolgreich waren (Kopplungsuntersuchung mit anschließender Positionsklonierung), bei psychiatrischen Krankheiten aber nicht der Komplexität des genetischen Beitrags Rechnung trugen.

Mittlerweile hat sich die Situation grundlegend geändert. Für viele psychiatrische Erkrankungen sind krankheitsrelevante Regionen im menschlichen Genom zweifelsfrei identifiziert worden. Die genetischen Befunde bedeuten einen wichtigen Schritt zum Verständnis der molekularen Ursachen. In unserem Artikel fassen wir den Stand der Kenntnis für die Gruppe der schizophrenen und

affektiven Störungen zusammen. Wegen ihrer Häufigkeit und Schwere sind diese Krankheiten von den psychiatrischen Erkrankungen des Erwachsenenalters am intensivsten untersucht. Wir geben im Artikel auch einen Ausblick auf Möglichkeiten der Translation genetischer Erkenntnisse in Diagnostik und Therapie sowie auf Strategien zur weiteren Aufklärung der krankheitsrelevanten biologischen Mechanismen.

Genidentifizierung bei psychiatrischen Erkrankungen

Auf die erstmalige Sequenzierung des menschlichen Genoms im Rahmen des Humangenomprojekts [28] folgte seit Beginn der 2000er-Jahre die systematische Charakterisierung der individuellen Ausprägungen des menschlichen Genoms. Damit einher ging ein rasanter technologischer Fortschritt zur effizienten Darstellung der genomischen Variabilität. Mit der Einführung von Mikroarrays, die genomweit häufige genetische Varianten (Einzelnukleotidpolymorphismen, „single nucleotide polymorphisms“ [SNPs]) analysierten (sog. SNP-Arrays), gelang seit Mitte der 2000er-Jahre der Durchbruch in der Analyse multifaktorieller Krankheiten durch die Anwendung genomweiter Assoziationsstudien (GWAS). Auch die genomweite Erfassung seltener Varianten profitierte von der Mikroarray-Entwicklung. Durch eine tiefergehende Analyse der SNP-Array-Intensitätsdaten sowie mit speziell zu diesem Zweck entwickelten Array-Technologien konnten genomweit Verluste oder Zugewinne genetischen

Materials (Deletionen/Duplikationen, Kopienzahlvarianten [„copy number variants“, CNVs]) identifiziert werden. Die Mikroarray-Technologien erlauben die Untersuchung von DNA-Proben im Hochdurchsatz und zu stetig sinkenden Kosten.

» Mit Bildung internationaler Genomkonsortien gelang der entscheidende Durchbruch

Der entscheidende Durchbruch für die psychiatrischen Erkrankungen gelang letztendlich mit der Bildung internationaler Konsortien (z. B. Psychiatric Genomics Consortium, PGC, [55]), in denen die Datensätze der einzelnen Arbeitsgruppen zusammengeführt und gemeinsam mit neuesten statistischen Verfahren analysiert wurden. Dahinter stand die Einsicht, dass sowohl bei der Analyse häufiger Varianten – wegen der jeweils kleinen Effektstärken – als auch bei der Analyse seltener Varianten – u. a. durch die Vielzahl möglicherweise mutierter Gene – die Stichprobengröße kritisch für den Erfolg ist.

Befunde bei schizophrenen Störungen

Schizophrenie (SCZ) hat eine geschätzte Gesamtererblichkeit (Heritabilität) von etwa 60–80% [4, 40]. Die bisher durchgeführten GWAS konnten mehr als 140 krankheitsassoziierte Loci identifizieren [39, 49]. Unter Einbeziehung der nichtsignifikanten Varianten erklären die unter-

Tab. 1 Kopienzahlvarianten mit substanziellem Beitrag zur Ätiologie der Schizophrenie. (Aus [32])

CNV	Odds Ratio	Häufigkeit in Patienten
del 1q21.1/dup 1q21.1	4	2,8/1000
del 2p16.3	15	1,7/1000
del 3q29	^a	0,8/1000
dup 7q11.23	15	0,8/1000
del 15q13.3	15	1,3/1000
del 16p11.2, distal	20	0,5/1000
dup 16p11.2, proximal	10	3,3/1000
del 22q11.2	>65	3,0/1000

CNV „copy number variants“, *del* Deletion, *dup* Duplikation

^aDeletionen in 3q29 wurden bisher nicht in Kontrollen nachgewiesen; daher ist eine exakte Berechnung des Odds Ratios nicht möglich

suchten SNPs eine Heritabilität von etwa 20–30 % [39].

In der bisher größten GWAS des PGCs wurden die Genotypdaten von etwa 37.000 Patienten mit SCZ und 113.000 Kontrollprobanden analysiert und insgesamt 108 genomweit signifikante Loci identifiziert [49]. Die assoziierten Loci implizieren u. a. Mechanismen der Kalziumsignalübertragung, der Signalübertragung an glutamatergen Synapsen und Prozesse des Immunsystems [49]. Das stärkste Assoziationssignal ist in der Major-histocompatibility-complex(MHC)-Region auf Chromosom 6 lokalisiert, welche relevante Gene für die erworbene Immunität enthält [49]. Dieses Signal kann – zumindest partiell – durch strukturelle Variationen in einem Gen, welches für den Komplementfaktor C4 kodiert, erklärt werden. Die unterschiedlichen C4-Allele haben offenbar (über Zwischenschritte) einen Einfluss auf die während der Entwicklung des Gehirns stattfindende Eliminierung von Synapsen („synaptic pruning“; [51]).

» Neumutationen verschieben das allelische Spektrum Richtung seltene Varianten

Neben häufigen sind auch seltene genetische Varianten mit der SCZ in Zusammenhang gebracht worden. Ein relevanter Beitrag seltener Varianten war aufgrund der verminderten durchschnittlichen Reproduktionsrate erkrankter Personen bereits vermutet worden [41]. Die trotz vermindelter Reprodukti-

onsrate gleichbleibende Häufigkeit in der Bevölkerung ließe sich zumindest teilweise durch einen Beitrag von Neumutationen erklären. Ein größerer Anteil von Neumutationen an den genetischen Ursachen einer Erkrankung führt zur Verschiebung des allelischen Spektrums Richtung seltene Varianten.

Zunächst gelang der Nachweis eines Beitrags seltener Varianten für CNVs. In der weltweit größten CNV-Analyse zu psychiatrischen Erkrankungen wurden die Daten von ca. 21.000 Patienten mit SCZ und 20.000 Kontrollprobanden analysiert. CNVs in acht chromosomalen Loci waren genomweit signifikant mit SCZ assoziiert (■ Tab. 1). Die identifizierten pathogenen Deletionen und Duplikationen haben moderate bis relativ große Effektstärken (Odds Ratio ca. 4–65). Insgesamt sind pathogene CNVs bei etwa 1 % der Patienten mit SCZ nachweisbar [32].

Zum systematischen Nachweis seltener nur ein oder wenige Nukleotid(e) umfassender Varianten werden heutzutage typischerweise Sequenzierungen der gesamten kodierenden Sequenzen des Genoms durchgeführt (sog. Exomsequenzierungen). Insgesamt ist die Anzahl an exomweiten Sequenzierungsstudien bei Patienten mit SCZ noch relativ überschaubar (u. a. [17, 46]); bisher wurde nur für ein Gen – *SETD1A* auf Chromosom 16 – eine genomweit signifikante Assoziation zwischen seltene pathogenen Varianten und SCZ berichtet [52].

In der bisher größten durchgeführten exomweiten Sequenzierungsstudie zum

direkten Nachweis von Neumutationen [17] wurde bei der Untersuchung von knapp 620 Trios (Patient plus Eltern) zwar keine allgemein erhöhte Neumutationsrate gefunden, die detaillierte Analyse zeigte jedoch, dass Neumutationen in spezifischen Gengruppen statistisch signifikant angereichert waren. Zu diesen gehörten Gene, in denen zuvor pathogene Neumutationen bei Patienten mit Intelligenzminderung oder Autismusspektrumstörung berichtet worden waren, z. B. Zielgene des „fragile x mental retardation protein“ (FMRP) und ausgewählte Gene (*ARC/NMDAR*) der „postsynaptic density“ (PSD).

Befunde bei affektiven Störungen

Die Heritabilität bei der majoren Depression („major depression“, MD) wird auf etwa 40 % [35] und bei der bipolar affektiven Störung („bipolar disorder“, BD) auf etwa 60–85 % geschätzt [4, 30].

Mit GWAS konnten mittlerweile eine größere Zahl krankheitsassoziierter genomischer Loci sowohl für BD als auch für MD identifiziert werden (u. a. [9, 34, 47]). Die aktuell größten Untersuchungen von GWAS-Datensätzen wurden bei affektiven Störungen im Rahmen von Metaanalysen des PGC durchgeführt.

Bei BD konnten mit Genotypdaten von etwa 30.000 Patienten und 170.000 Kontrollpersonen 30 genomweit signifikante Loci identifiziert werden [54]. Bei MD wurden größere Stichproben benötigt, was man sich nicht nur mit der geringeren Heritabilität, sondern vor allem mit der im Vergleich zu BD größeren Heterogenität erklärt. In der 2018 erschienen Metaanalyse des PGC führte die Untersuchung von etwa 135.000 MD-Patienten und 345.000 Kontrollpersonen zur Identifizierung von 44 genomweit signifikanten Loci [61]. Bezieht man die Informationen aller SNPs mit ein, erklären die untersuchten Varianten bei BD eine Heritabilität von etwa 17–23 % und bei MD von etwa 9 % [54, 61].

Die assoziierten Loci und die durch sie implizierten Gene zeigen eine Häufung in bestimmten Stoffwechselwegen. Für BD gibt es Hinweise auf Mechanismen der Histonmodifikation, der Kalzi-

Hier steht eine Anzeige.



umsignalübertragung und der Endocannabinoidsignalwege [37, 45, 54]. Bei MD zeigte sich unter anderem eine Anreicherung in Genen, die bei der Organisation von Zellkontakten, der synaptischen Übertragung und an Kalziumsignalwegen beteiligt sind [37, 61].

» Mit MD und BD assoziierte Loci zeigen eine Häufung in bestimmten Stoffwechselwegen

Kopienzahlvarianten scheinen bei affektiven Störungen im Vergleich zur SCZ eine geringere Rolle zu spielen. Im Rahmen einer Metaanalyse ergaben sich bei BD Hinweise auf eine Beteiligung von drei in der Vergangenheit bereits mit SCZ assoziiert gefundenen CNVs: Duplikationen an den chromosomalen Loci 1q21.1 und 16p11.2 sowie Deletionen am Locus 3q29 [19]. Allerdings hielt nur der 16p11.2-Befund einer Korrektur für multiples Testen stand. Möglicherweise spielen CNVs auch nur bei BD-Patienten mit frühem Krankheitsbeginn eine signifikante Rolle [31, 43].

Bei MD fehlt bisher eine größere Metaanalyse zur möglichen Rolle von CNVs. In kleineren Studien gibt es zwar Hinweise auf einzelne CNVs, darunter auch Deletionen/Duplikationen am 16p11.2-Locus, keiner dieser Befunde hält aber einer Korrektur für multiples Testen stand [12, 48].

Im Rahmen der wenigen, bei Patienten mit affektiven Störungen bisher durchgeführten exomweiten Sequenzierungen zur Identifizierung seltener Varianten konnten zwar erste Kandidatengene für BD und MD impliziert werden, genomweit signifikante Befunde liegen hier aber bisher nicht vor. Die implizierten Gene zeigen eine Anreicherung in der Cholesterolsynthese, den G-Protein-gekoppelten Rezeptoren sowie der Kalzium- und Kaliumsignalübertragung [1, 11, 25]. Zudem scheinen Gene angereichert zu sein, in denen erhöhte Raten von De-novo-Mutationen bei Patienten mit SCZ oder Autismus berichtet wurden [18]. Eine stichprobenmäßig sehr begrenzte Untersuchung von 79 Eltern-Kind-Trios ergab erste Hinweise, dass

Nervenarzt 2019 · 90:99–106 <https://doi.org/10.1007/s00115-018-0670-6>
© Der/die Autor(en) 2019

M. M. Nöthen · F. Degenhardt · A. J. Forstner

Durchbrüche im Verständnis der molekularen Ursachen psychiatrischer Störungen

Zusammenfassung

Ein Beitrag genetischer Faktoren zur Entwicklung psychiatrischer Krankheiten von den häufigen schizophrenen und affektiven Störungen war lange vermutet worden, deren zuverlässige molekulare Identifizierung gelingt aber erst seit wenigen Jahren. Möglich wurde dies durch technologische Fortschritte in der Charakterisierung der individuellen Ausprägungen des menschlichen Genoms und durch Zusammenführung großer genetischer Datensätze auf internationaler Ebene. Die Ergebnisse der genomweiten Analysen erlauben erstmals einen systematischen Einblick in krankheitsrelevante biologische Mechanismen, die integrierte Betrachtung unterschiedlicher Omiks-Ebenen trägt dabei wesentlich zur funktionellen Interpretation der genetischen Befunde bei. Die Ergebnisse der genetischen Untersuchungen zeigen auch, wie stark die

Ätiologien unterschiedlicher psychiatrischer Krankheiten überlappen, mit den größten Gemeinsamkeiten zwischen schizophrenen und bipolar affektiven Störungen. Das Ziel der Translation genetischer Befunde in die klinische Praxis wird auf unterschiedlichen Ebenen verfolgt, in der Regel sind aber aufwendige Folgestudien notwendig. Die diagnostische Untersuchung seltener genomischer Deletionen/Duplikationen (sog. Kopienzahlvarianten) bei Patienten mit Schizophrenie wird wahrscheinlich eines der ersten Beispiele klinischer Anwendung sein, hierfür werden derzeit die notwendigen Voraussetzungen definiert.

Schlüsselwörter

Affektive Störungen · Schizophrene Störungen · Genetik · Genomweite Assoziationsstudie · Kopienzahlvarianten

Breakthrough in understanding the molecular causes of psychiatric disorders

Abstract

A long-established hypothesis is that genetic factors contribute to the development of psychiatric diseases, including common illnesses such as schizophrenia and the affective disorders; however, reliable molecular identification of these factors represents a far more recent innovation. This has been rendered possible by technological advances in the individual characterization of the human genome and the combining of large genetic datasets at the international level. For the first time, the results of genome-wide analyses provide researchers with systematic insights into disease-relevant biological mechanisms. Here, the integrated analysis of different omics level data generates important insights into the functional interpretation of the genetic findings. The results of genetic studies also demonstrated the degree of etiological overlap between

differing psychiatric disorders, with the greatest commonality having been observed to date between schizophrenia and bipolar affective disorder. Although the translation of genetic findings into routine clinical practice is being pursued at various levels, elaborate follow-up studies are typically necessary. The diagnostic investigation of rare genomic deletions/duplications (so-called copy number variants) in patients with schizophrenia is likely to represent one of the first examples of routine clinical application. The necessary prerequisites for this are currently being defined.

Keywords

Affective disorders · Schizophrenia · Genetics · Genome-wide association study · Copy number variant

De-novo-Mutationen auch zur Entstehung der BD beitragen könnten [24].

Überlappende Ätiologien

Schizophrene und affektive Störungen zeigen nicht nur auf der Ebene klinischer

Symptome weitreichende Überlappungen, die Erkrankungen treten auch gehäuft zusammen in Familien auf [30]. Es war also zu vermuten, dass ein Teil der genetischen Faktoren sich überschneidet, und durch Analyse der GWAS-Daten war es möglich, das Ausmaß der Überschnei-

dung zu bestimmen. So konnte in der Analyse verschiedener psychiatrischer Erkrankungen gezeigt werden, dass die genetische Überlappung insbesondere zwischen schizophrenen und affektiven Störungen sehr groß ist (ca. 34% mit MD und 68% mit BD) und dass bestimmte SNPs diagnoseübergreifend zur Entstehung psychiatrischer Erkrankungen beitragen [2, 10, 29]. Die gemeinsamen Risikogene für SCZ und BD sind in bestimmten Stoffwechselwegen angereichert, z.B. in der synaptischen Langzeitpotenzierung oder in Glutaminsignalwegen [15]. Zudem konnten in einer großen Metaanalyse erstmals zwei genomweit signifikante Loci identifiziert werden, die sich zwischen Patienten mit SCZ und BD unterscheiden und damit offensichtlich zu krankheitsspezifischen Prozessen beitragen [5].

Unterstützt durch die genetischen Befunde werden psychiatrische Störungen zunehmend weniger kategorial, sondern eher mit dimensional Ansätzen konzeptualisiert [38]. In diese Richtung geht auch die vom National Institute of Mental Health eingeleitete Research-domain-criteria (RDoC)-Initiative, die die Pathophysiologie der Erkrankungen als zentrale Grundlage für neue Forschungs-, Diagnose- und Therapieansätze hervorhebt [14, 22].

Ausblick

Durch die Untersuchung immer größerer Patienten- und Kontrollkollektive wird die Identifizierung krankheitsassoziierter genomischer Regionen bei psychiatrischen Krankheiten weiter voranschreiten [56]. Der genomweite Ansatz dieser Untersuchungen ermöglicht eine systematische Kartierung der beteiligten biologischen Faktoren. Solange damit neue, bisher nicht implizierte biologische Zusammenhänge identifiziert werden, ist eine Erweiterung der genetischen Datensätze von großem Nutzen. Ein detailliertes mechanistisches Verständnis der biologischen Zusammenhänge verlangt allerdings zusätzliche Untersuchungen. Mittlerweile steht der Forschung dafür ein großes Methodenrepertoire zur Verfügung. Dieses schließt die Untersuchung biologischer Effekte humaner

Mutationen in anderen Spezies (z.B. CRISPR/Cas-induzierte Mutationen in Mausmodellen; [8]), die Generierung genetisch stratifizierter menschlicher Gehirnzellen und Organoide durch induzierte pluripotente Stammzellen [53] sowie die Untersuchung genetischer Effekte auf der Ebene intermediärer Phänotypen ein (z.B. Struktur und Funktion des Gehirns mithilfe bildgebender Verfahren, [6]).

Eine Herausforderung für funktionelle Untersuchungen stellt die Modellierung des polygenen Beitrags dar. Die auf den umfangreichen GWAS-Daten basierenden polygenen Risikoscores (PRS, z.B. [23]), mit denen die polygene Disposition auf der individuellen Ebene, sowohl bei Patienten als auch bei Gesunden, quantifiziert werden kann, werden hier als Durchbruch angesehen. Mithilfe der PRS können z.B. Untersuchungen intermediärer Phänotypen für den genetischen Beitrag stratifiziert werden [13]. Aber auch im experimentellen Modell gibt es erste erfolgreiche Ansätze zur funktionellen Analyse des polygenen Beitrags [20].

» Die funktionellen Konsequenzen der meisten GWAS-Befunde betreffen die Genregulation

Die allermeisten GWAS-Befunde bei psychiatrischen Erkrankungen liegen in Bereichen des Genoms, die nicht direkt in Proteine umgesetzt werden. Die funktionellen Konsequenzen betreffen in diesem Fall höchstwahrscheinlich die Genregulation. Das krankheitsrelevante Gen muss aber nicht unbedingt das der assoziierten Variante nächstgelegene sein. Hilfreich sind dann Studien, die z.B. systematisch den Einfluss genetischer Varianten auf die Expression von Genen untersuchen (sog. „expression quantitative trait loci“, eQTLs). Da die Regulation der Genexpression häufig gewebe- bzw. zellspezifisch erfolgt, benötigt man bei psychiatrischen Erkrankungen diese Daten für relevante Gewebe bzw. Zellen des Gehirns [50]. Mittlerweile gibt es international koordinierte Bemühun-

gen, solche Daten systematisch für alle Gewebe/Zelltypen beim Menschen zu generieren (u.a. Genotype-Tissue Expression [GTEx] project; CommonMind Consortium). Wenn man allerdings bedenkt, dass die genetische Variante möglicherweise in einer DNA-Sequenz liegt, die nur zur Regulation des Gens im Rahmen des Krankheitsprozesses verwendet wird, und damit der funktionelle Effekt im Normalzustand gar nicht sichtbar ist, kann man sich vorstellen, vor welchen methodischen Herausforderungen die Generierung solcher Datensätze speziell für psychiatrische Erkrankungen steht.

Die Entwicklung neuer Medikamente zur Therapie psychiatrischer Erkrankungen stagniert seit mehreren Jahren, mehrere große Pharmaunternehmen haben sich aus dem Indikationsgebiet zurückgezogen [21]. Von der genetisch basierten Charakterisierung biologischer Stoffwechselwege erhofft man sich hier ein neues Momentum [7]. Die Tatsache, dass in den genetischen Studien Gene identifiziert werden, die für etablierte „drug targets“ (z.B. Dopamin-D2-Rezeptor bei der SCZ) bzw. für deren nahe Interaktionspartner kodieren, dient dabei als „proof of principle“. Auf Basis der genetischen Befunde sind u.a. für die SCZ das „synaptic pruning“, die glutamaterge Neurotransmission oder bei der BD Prozesse der Kalziumsignalwege als vielversprechende biologische Interventionsfelder identifiziert worden [36, 42, 49, 51].

» Voraussetzungen zur Translation genetischer Befunde in die Diagnostik werden derzeit eruiert

Während die Entwicklung neuer Medikamente ein langwieriger und höchst aufwendiger Prozess ist, kann die Translation genetischer Befunde in die diagnostische Praxis im Prinzip sehr viel rascher erfolgen. So ist eine genomweite Untersuchung auf CNVs heutzutage diagnostische Routine bei Patienten mit Intelligenzminderung oder einer Störung aus dem Autismusspektrumformenkreis. Obwohl es auch Vorstöße für eine Anwendung bei der SCZ gibt [3],

ist insbesondere der klinische Nutzen noch nicht überzeugend dargestellt. Der klinische Nutzen könnte z. B. darin liegen, dass Trägern bestimmter CNVs ein dem psychischen und somatischen Symptomspektrum angepasstes klinisches Management empfohlen wird [60]. Da CNVs vor allem bei schizophrenen Patienten mit zusätzlichen Symptomen bzw. Auffälligkeiten beobachtet werden, stellt sich auch die Frage nach den spezifischen Indikationskriterien für eine CNV-Untersuchung.

Wie verhält es sich mit den PRS in der Diagnostik? Der erste Einsatz der PRS in der Diagnostik könnte gekoppelt an die CNV-Diagnostik erfolgen, da der polygene Hintergrund die Penetranz der CNVs beeinflussen und bei einer prädiktiven (vorhersagenden) Diagnostik bei Verwandten erkrankter CNV-Träger das Risiko modifizieren kann [57]. Weitere diagnostische Einsatzgebiete für den PRS sind analog zu anderen multifaktoriellen Krankheiten vorstellbar [59], wie z. B. im Kontext einer Therapieentscheidung, bei der Definition von Hochrisikogruppen für präventive Interventionen oder im Rahmen der individuellen Lebensplanung (u. a. [16, 33]). Für alle diese Anwendungsbereiche muss aber zunächst der Nutzen in wissenschaftlichen Studien gezeigt werden. Eine weitere Anwendungsperspektive ist die Abgrenzung von homogeneren Subgruppen von Patienten und darauf aufbauend die Etablierung ätiologisch basierter Klassifizierungsschemata [5, 22, 38].

Bei psychiatrischen Erkrankungen entfaltet sich der genetische Beitrag nur im Zusammenspiel mit äußeren Einflussfaktoren. Mit zunehmender Identifizierung der genetischen Faktoren ergeben sich neue Möglichkeiten der Untersuchung von Gen-Umwelt-Interaktionen [58]. In epidemiologischen Studien eröffnet die Einbeziehung genetischer Daten erstmals die Möglichkeit, den Einfluss äußerer Risikofaktoren auf Kausalität zu testen (Stichwort „Mendelian randomization“, z. B. [27]). Auf der molekularen Seite gelingt es zunehmend, in relevanten Geweben/Zellen biologische Signaturen äußerer Einflüsse zu identifizieren, z. B. durch die Untersuchung von DNA-Methylierung (für eine

Übersicht siehe z. B. [26]). Technologische Fortschritte (z. B. Methylierungs-Mikroarrays) erlauben mittlerweile auch hier genomweite Untersuchungen. Dadurch gewinnt das Forschungsgebiet der Epigenetik bei psychiatrischen Erkrankungen ein zusätzliches Momentum.

Nicht zuletzt haben die genetischen Untersuchungen entscheidend dazu beigetragen, psychiatrische Erkrankungen als Erkrankungen komplexer biologischer Netzwerke zu verstehen. Diese Netzwerke im Sinne eines systemmedizinischen Ansatzes umfassender zu verstehen, ist die große Herausforderung für die Zukunft.

Fazit für die Praxis

- Der genetische Beitrag zu affektiven und schizophrenen Störungen ist bei der Mehrzahl der Patienten durch ein Zusammenspiel vieler, in bestimmten biologischen Stoffwechselwegen angereicherter Gene bedingt (polygener Beitrag).
- Eine Subgruppe von Patienten mit schizophrenen Störungen weist spezifische genomische Deletionen/Duplikationen auf (sog. CNVs), mit einem jeweils größeren Beitrag zur Entwicklung der Erkrankung.
- Die Identifizierung kleinerer Mutationen mit großen Beiträgen steht erst am Anfang, dazu werden in naher Zukunft viele Patienten in wissenschaftlichen Studien großflächig sequenziert.
- Die systematische Aufklärung der biologischen Ursachen durch genetische und nachfolgende funktionelle Untersuchungen wird Ausgangspunkt für die Entwicklung neuer medikamentöser Strategien sein.
- Für die Umsetzung genetischer Befunde in neue diagnostische Möglichkeiten (z. B. CNV-Diagnostik) werden derzeit die Rahmenbedingungen erarbeitet (z. B. Indikationskriterien).

Korrespondenzadresse

Markus M. Nöthen

Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Bonn
Sigmund-Freud-Str. 25, 53127 Bonn, Deutschland
markus.noethen@uni-bonn.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. M.M. Nöthen, F. Degenhardt und A.J. Forstner geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Literatur

1. Amin N, Jovanova O, Adams HH et al (2017) Exome-sequencing in a large population-based study reveals a rare Asn396Ser variant in the LIPG gene associated with depressive symptoms. *Mol Psychiatry* 22:537–543
2. Anttila V, Bulik-Sullivan B, Finucane HK et al (2018) Analysis of shared heritability in common disorders of the brain. *Science* eaap8757:360. <https://doi.org/10.1126/science.aap8757>
3. Baker K, Costain G, Fung WL et al (2014) Chromosomal microarray analysis – a routine clinical genetic test for patients with schizophrenia. *Lancet Psychiatry* 1:329–331
4. Bienvenu OJ, Davydov DS, Kendler KS (2011) Psychiatric ‘diseases’ versus behavioral disorders and degree of genetic influence. *Psychol Med* 41:33–40
5. Bipolar Disorder and Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium (2018) Genomic dissection of bipolar disorder and schizophrenia, including 28 subphenotypes. *Cell* 173:1705–1715.e16
6. Bogdan R, Salmeron BJ, Carey CE et al (2017) Imaging genetics and genomics in psychiatry: a critical review of progress and potential. *Biol Psychiatry* 82:165–175
7. Breen G, Li Q, Roth BL et al (2016) Translating genome-wide association findings into new therapeutics for psychiatry. *Nat Neurosci* 19:1392–1396
8. Caligiuri SP, Kenny PJ (2018) The promise of genome editing for modeling psychiatric disorders. *Neuropsychopharmacology* 43:223–224
9. Cichon S, Mühleisen TW, Degenhardt FA et al (2011) Genome-wide association study identifies genetic variation in neurocan as a susceptibility factor for bipolar disorder. *Am J Hum Genet* 88:372–381

Hier steht eine Anzeige.



10. Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium (2013) Identification of risk loci with shared effects on five major psychiatric disorders: a genome-wide analysis. *Lancet* 381:1371–1379
11. Cruceanu C, Schmouth JF, Torres-Platas SG et al (2017) Rare susceptibility variants for bipolar disorder suggest a role for G protein-coupled receptors. *Mol Psychiatry*. <https://doi.org/10.1038/mp.2017.223>
12. Degenhardt F, Priebe L, Herms S et al (2012) Association between copy number variants in 16p11.2 and major depressive disorder in a German case-control sample. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 159B:263–273
13. Dima D, Breen G (2015) Polygenic risk scores in imaging genetics: Usefulness and applications. *J Psychopharmacol* 29:867–871
14. Doherty JL, Owen MJ (2014) The research domain criteria: moving the goalposts to change the game. *Br J Psychiatry* 204:171–173
15. Forstner AJ, Hecker J, Hofmann A et al (2017) Identification of shared risk loci and pathways for bipolar disorder and schizophrenia. *PLoS ONE* 12:e171595
16. Frank J, Lang M, Witt SH et al (2015) Identification of increased genetic risk scores for schizophrenia in treatment-resistant patients. *Mol Psychiatry* 20:150–151
17. Fromer M, Pocklington AJ, Kavanagh DH et al (2014) De novo mutations in schizophrenia implicate synaptic networks. *Nature* 506:179–184
18. Goes FS, Pirooznia M, Parla JS et al (2016) Exome sequencing of familial bipolar disorder. *JAMA Psychiatry* 73:590–597
19. Green EK, Rees E, Walters JT et al (2016) Copy number variation in bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 21:89–93
20. Hoekstra SD, Stringer S, Heine VM et al (2017) Genetically-informed patient selection for iPSC studies of complex diseases May aid in reducing cellular heterogeneity. *Front Cell Neurosci* 11:164
21. Hyman SE (2013) Psychiatric drug development: diagnosing a crisis. *Cerebrum* 2013:5
22. Insel T, Cuthbert B, Garvey M et al (2010) Research domain criteria (RDoC): toward a new classification framework for research on mental disorders. *Am J Psychiatry* 167:748–751
23. International Schizophrenia Consortium, Purcell SM, Wray NR et al (2009) Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature* 460:748–752
24. Kataoka M, Matoba N, Sawada T et al (2016) Exome sequencing for bipolar disorder points to roles of de novo loss-of-function and protein-altering mutations. *Mol Psychiatry* 21:885–893
25. Kato T (2015) Whole genome/exome sequencing in mood and psychotic disorders. *Psychiatry Clin Neurosci* 69:65–76
26. Klengel T, Binder EB (2015) Epigenetics of stress-related psychiatric disorders and gene × environment interactions. *Neuron* 86:1343–1357
27. Köhler CA, Evangelou E, Stubbs B et al (2018) Mapping risk factors for depression across the lifespan: an umbrella review of evidence from meta-analyses and mendelian randomization studies. *J Psychiatr Res* 103:189–207
28. Lander ES, Linton LM, Birren B et al (2001) Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 409:860–921
29. Lee SH, Ripke S, Neale BM et al (2013) Genetic relationship between five psychiatric disorders estimated from genome-wide SNPs. *Nat Genet* 45:984–994
30. Lichtenstein P, Yip BH, Björk C et al (2009) Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study. *Lancet* 373:234–239
31. Malhotra D, McCarthy S, Michaelson JJ et al (2011) High frequencies of de novo CNVs in bipolar disorder and schizophrenia. *Neuron* 72:951–963
32. Marshall CR, Howrigan DP, Merico D et al (2017) Contribution of copy number variants to schizophrenia from a genome-wide study of 41,321 subjects. *Nat Genet* 49:27–35
33. Meier SM, Agerbo E, Maier R et al (2016) High loading of polygenic risk in cases with chronic schizophrenia. *Mol Psychiatry* 21:969–974
34. Mühleisen TW, Leber M, Schulze TG et al (2014) Genome-wide association study reveals two new risk loci for bipolar disorder. *Nat Commun* 5:3339
35. Mullins N, Lewis CM (2017) Genetics of depression: progress at last. *Curr Psychiatry Rep* 19:43
36. Neale BM, Sklar P (2015) Genetic analysis of schizophrenia and bipolar disorder reveals polygenicity but also suggests new directions for molecular interrogation. *Curr Opin Neurobiol* 30:131–138
37. Network and Pathway Analysis Subgroup of Psychiatric Genomics Consortium (2015) Psychiatric genome-wide association study analyses implicate neuronal, immune and histone pathways. *Nat Neurosci* 18:199–209
38. Owen MJ (2014) New approaches to psychiatric diagnostic classification. *Neuron* 84:564–571
39. Pardiñas AF, Holmans P, Pocklington AJ et al (2018) Common schizophrenia alleles are enriched in mutation-intolerant genes and in regions under strong background selection. *Nat Genet* 50:381–389
40. Pettersson E, Lichtenstein P, Larsson H et al (2018) Genetic influences on eight psychiatric disorders based on family data of 4 408 646 full and half-siblings, and genetic data of 333 748 cases and controls. *Psychol Med*. <https://doi.org/10.1017/S0033291718002039>
41. Power RA, Kyaga S, Uher R et al (2013) Fecundity of patients with schizophrenia, autism, bipolar disorder, depression, anorexia nervosa, or substance abuse vs their unaffected siblings. *JAMA Psychiatry* 70:22–30
42. Presumey J, Bialas AR, Carroll MC (2017) Complement system in neural synapse elimination in development and disease. *Adv Immunol* 135:53–79
43. Priebe L, Degenhardt FA, Herms S et al (2012) Genome-wide survey implicates the influence of copy number variants (CNVs) in the development of early-onset bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 17:421–432
44. Propping P (1989) *Psychiatrische Genetik – Befunde und Konzepte*. Springer, Berlin, Heidelberg
45. Psychiatric GWAS Consortium Bipolar Disorder Working Group (2011) Large-scale genome-wide association analysis of bipolar disorder identifies a new susceptibility locus near ODZ4. *Nat Genet* 43:977–983
46. Purcell SM, Moran JL, Fromer M et al (2014) A polygenic burden of rare disruptive mutations in schizophrenia. *Nature* 506:185–190
47. Rietschel M, Mattheisen M, Frank J et al (2010) Genome-wide association-, replication-, and neuroimaging study implicates HOMER1 in the etiology of major depression. *Biol Psychiatry* 68:578–585
48. Rucker JJ, Tansey KE, Rivera M et al (2016) Phenotypic association analyses with copy number variation in recurrent depressive disorder. *Biol Psychiatry* 79:329–336
49. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium (2014) Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature* 511:421–427
50. Schulz H, Ruppert AK, Herms S et al (2017) Genome-wide mapping of genetic determinants influencing DNA methylation and gene expression in human hippocampus. *Nat Commun* 8:1511
51. Sekar A, Bialas AR, de Rivera H et al (2016) Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4. *Nature* 530:177–183
52. Singh T, Kurki MI, Curtis D et al (2016) Rare loss-of-function variants in SETD1A are associated with schizophrenia and developmental disorders. *Nat Neurosci* 19:571–577
53. Soliman MA, Aboharb F, Zeltner N et al (2017) Pluripotent stem cells in neuropsychiatric disorders. *Mol Psychiatry* 22:1241–1249
54. Stahl E, Breen G, Forstner A et al (2018) Genome-wide association study identifies 30 loci associated with bipolar disorder. *bioRxiv* 173062. <https://doi.org/10.1101/173062>
55. Sullivan PF (2010) The psychiatric GWAS consortium: big science comes to psychiatry. *Neuron* 68:182–186
56. Sullivan PF, Agrawal A, Bulik CM et al (2018) Psychiatric genomics: an update and an agenda. *Am J Psychiatry* 175:15–27
57. Tansey KE, Rees E, Linden DE et al (2016) Common alleles contribute to schizophrenia in CNV carriers. *Mol Psychiatry* 21:1085–1089
58. Thomas D (2010) Gene-environment-wide association studies: emerging approaches. *Nat Rev Genet* 11:259–272
59. Torkamani A, Wineinger NE, Topol EJ (2018) The personal and clinical utility of polygenic risk scores. *Nat Rev Genet* 19:581–590
60. Wolfe K, Strydom A, Morrogh D et al (2016) Chromosomal microarray testing in adults with intellectual disability presenting with comorbid psychiatric disorders. *Eur J Hum Genet* 25:66–72
61. Wray NR, Ripke S, Mattheisen M et al (2018) Genome-wide association analyses identify 44 risk variants and refine the genetic architecture of major depression. *Nat Genet* 50:668–681