

Sonderdruck
Heft-Nr. 2007/119

OM&E Gesundheitsforum für Orthomolekulare Medizin
Ernährung
Fachorgan für den Arzt, Therapeuten, Apotheker und Patienten

Genetische Risikomaker der Depression

Europäisches Journal für orthomolekulare und verwandte Medizin
European Journal of orthomolecular and related medicine
Journal Européen de la médecine orthomoléculaire et analogue

Unabhängig • Independent • Indépendant

Genetische Risikomarker der Depression

Dr. rer. nat. Werner Joba, Priv.-Doz. Dr. med. Wilfried P. Bieger

Das Krankheitsbild Depression

Definitionsgemäß wird eine Depression in der Psychologie und der Medizin als eine spezifische psychische Störung bezeichnet, deren Hauptsymptome vor allem krankhaft gedrückte Stimmung, Ängste und die Hemmung der psychologischen Abläufe sowie eine insgesamt verlangsamte Motorik sind. Zu beobachten ist meist Hilf- und Hoffnungslosigkeit, ein gehemmter Antrieb, verringertes sexuelles Interesse, Gefühlsarmut und allgemeine Interesselosigkeit, sowie ein verändertes Selbstwertgefühl (Minderwertigkeit, Selbstvorwürfe), aber auch angstvolle Unruhe, Müdigkeit und Konzentrationsstörungen.

Daneben können auch vegetative Störungen auftreten, die sich vor allem in körperlichen Symptomen wie Schlafstörungen, Tagesmüdigkeit, Appetitlosigkeit und Gewichtszu- oder auch -abnahme manifestieren. Betroffene Personen empfinden häufiger auch diffuse Schmerzen im gesamten Körper und sind offensichtlich anfälliger für Infekte, kardiovaskuläre Komplikationen und Osteoporose.

Zu unterscheiden sind verschiedene Formen der Depression. Eine depressive Phase, die ohne erkennbaren Anlass auftritt und die Tage, Monate oder auch mehrere Jahre anhalten kann, wurde früher oft als Melancho-

lie, heutzutage als endogene oder primäre Depression („Major Depression, engl.: „major depressive disorder“) oder bei häufigerem Auftreten „rezidivierende depressive Störung“ bezeichnet. Je nach Schweregrad werden sie in leichte, mittelgradige oder schwere depressive Episoden mit und ohne psychotische Symptome klassifiziert. In Deutschland sind etwa 2,3 Millionen Männer und etwa 4 Millionen Frauen im Jahr von mindestens einer depressiven Episode betroffen und jeder fünfte Einwohner entwickelt irgendwann in seinem Leben eine Depression. Zur Abgrenzung zu einer bipolaren affektiven Störung, die vor allem als manisch-depressive Erkrankung bekannt ist, wird die endogene Major-Depression auch unipolar genannt. Bei der seltener auftretenden bipolaren affektiven Störung leiden die betroffenen Patienten unter willentlich nicht kontrollierbaren Stimmung- und Aktivitätsschwankungen, bei denen sich Episoden von Depressionen mit Phasen von Manien und gemischt auftretenden Episoden abwechseln. Während die depressiven Phasen vor allem durch die bekannten Symptome gekennzeichnet sind, zeichnen sich die manischen Phasen durch gesteigerten Antrieb, Rastlosigkeit, oft auch durch euphorische oder gereizte Stimmung aus. Zwischen den

krankhaften Phasen fällt der Patient in der Regel in einen unauffälligen Normalzustand zurück. Weitere Formen der Depression sind z.B. die sog. Winterdepression, die durch einen Mangel an Sonnenlicht, bzw. Dunkelphasen ausgelöst werden kann oder eine Wochenbettdepression, für die hormonelle Ursachen vermutet werden.

Depressionen sind schwere Erkrankungen, die je nach Schweregrad mit erhöhtem Suizidrisiko einhergehen.

Neben den beschriebenen Formen tritt die sog. reaktive oder sekundäre Depression, bzw. organische Depression auf, die durch körperliche Erkrankungen wie Schilddrüsen- oder Nebennierenenerkrankungen, Sexualhormonmangel, chronische Entzündungen oder Glukocorticoidüberschuss und Ernährungsmängel ausgelöst werden kann. Heutzutage stellt allerdings die sog. Stress-Depression die häufigste Form der sekundären Depression dar. Der Begriff „Stress-Depression“ verdeutlicht den unmittelbaren Zusammenhang zwischen Stress und einer depressiven Erkrankung, die als Spätfolge bei anhaltender Stressbelastung auftreten kann und sehr viel häufiger vorkommt als eine primäre Depression. Sie stellt damit eine erworbene Form der Depression dar [1].

Bei den beschriebenen psychischen Erkrankungen wurde schon sehr lange eine genetische Beteiligung vermutet. Zahlreiche wissenschaftliche Studien beschäftigten sich deshalb in den letzten Jahren mit den molekularen Mechanismen und Veränderungen, die direkt oder indirekt das Auftreten affektiver Störungen beeinflussen.

Zur Therapie werden in den letzten Jahren moderne Antidepressiva eingesetzt, die vorrangig auf die Neurotransmitterregulation wirken. Im Gegensatz zu den bis dahin verwendeten Trizyklischen Antidepressiva hemmen diese selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs) selektiv den Reuptake des wichtigen Neurotransmitters Serotonin in die



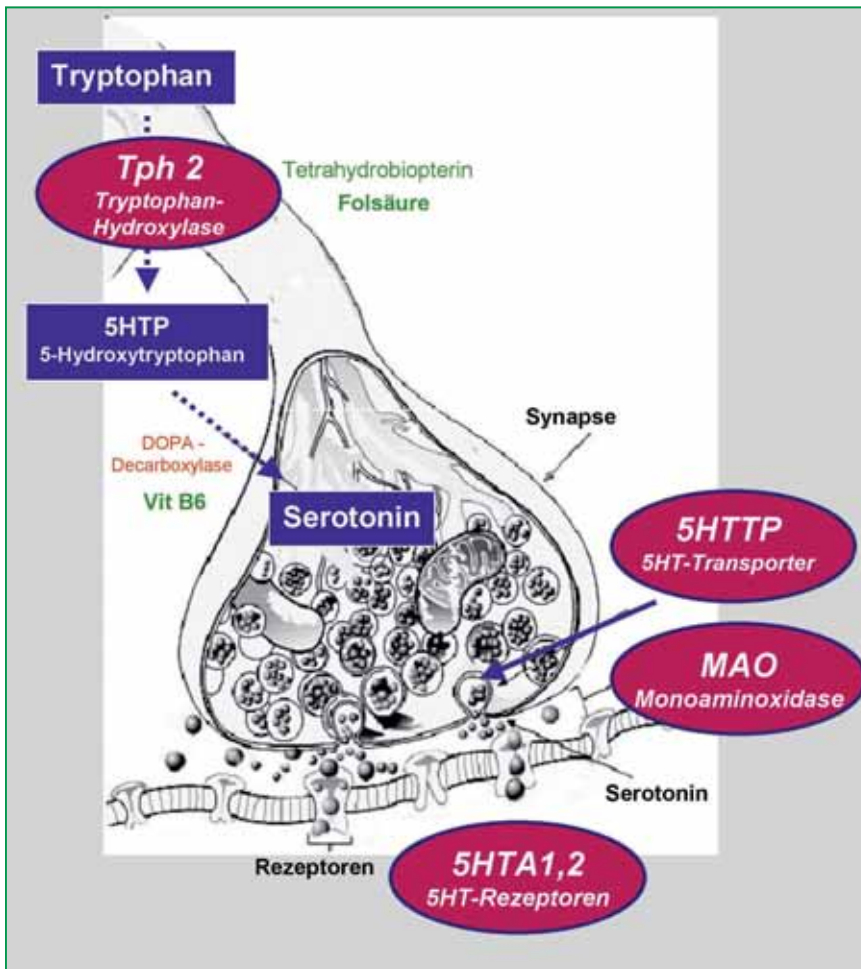


Abb. 1 Serotonin-relevante Genvarianten

Nervenendigung. Sie werden auch kombiniert als Serotonin-Noradrenalin-Reuptake-Hemmer (SNRI's) bei Depressionen eingesetzt. Das häufige Versagen von Antidepressiva, bzw. deutliche Unterschiede beim therapeutischen Ansprechen deuten ebenfalls auf genetische Besonderheiten aufgrund molekularer Unterschiede in der HPT-HVL-NNR-Achse hin.

Genetik der Neurostress-Achse: Serotonin und Katecholamin-Stoffwechsel

Wie die meisten Erkrankungen ist das Krankheitsbild der Depression nur zum Teil auf Umweltfaktoren und die individuelle Lebensweise zurückzuführen. Sie hat auch eine entscheidende genetische Komponente. So zeigt sich, dass depressive Erkrankungen familiär gehäuft auftreten, bzw. dass Frauen fast doppelt so oft erkranken wie Männer. Weitergehende Zwillingsuntersuchungen legten den

Schluss nahe, dass das individuelle genetische Risiko für eine primäre Depression bei etwa 50 % liegen sollte.

Molekulare Veränderungen (Polymorphismen, SNPs) mit starker Assoziation zur Depression waren deshalb Gegenstand zahlreicher wissenschaftlicher Studien der letzten Jahre. Neben den heute bekannten Risiken, wie verschiedene genetische Unterschiede in der CRH-Produktionsrate und Polymorphismen auf Ebene des Cortisolrezeptors, haben sich insbesondere genetische Auffälligkeiten im Serotoninsystem als entscheidender Faktor herauskristallisiert. Serotoninmangel ist eine weit verbreitete Ursache von Depressionen, oft allerdings verstärkt durch Noradrenalin- und/oder Dopaminmangel. Die in zahlreichen Studien identifizierten und charakterisierten Gen-Varianten beeinflussen in der Regel sowohl die Verfügbarkeit, als auch die Wirkung vor allem des Botenstoffs Serotonin.

Serotonin als Teil der Neurostress-Achse zählt zu den wichtigsten Neurotransmittern im Gehirn. Als Gewebshormon wirkt es zudem im Darmnervensystem, im Herz-Kreislauf-System und im Blut. Serotonin besitzt eine dämpfende Eigenschaft auf den Organismus und fungiert damit vor allem im ZNS als Gegenspieler zu den Botenstoffen Noradrenalin und Dopamin mit ihrer anregenden und stimulierenden Wirkung. Auch für die Schlafregulation ist die Synthese des Schlafhormons Melatonin aus Serotonin essentiell. Serotonin zeigt zudem ein breites Wirkungsspektrum, da es an weiteren Vital-Funktionen wie kognitiver Performance, Appetitregulation, Temperaturregulation, Motivation, aber auch Suchtverhalten und Schmerzperzeption beteiligt ist.

Dass der Neurotransmitter offensichtlich eine besondere Bedeutung bei neuronalen Dysbalancen hat, wird bei nachweisbaren Veränderungen im Serotonin-Stoffwechsel deutlich. Die effektive Herstellung und Wirkung von Serotonin hängt vom Zusammenspiel einer Reihe von Enzymen der Serotonin-Achse ab. Sie sind u. a. verantwortlich für die Synthese aus Vorläufermolekülen wie Tryptophan, die wirkungsvolle Übertragung eines Reizes nach Stimulation und die Resorption, bzw. den Abbau des Neurotransmitters nach Signalübertragung. Abbildung 1 soll dies verdeutlichen. Die Serotoninwirkung wird vor allem durch die Verfügbarkeit des Neurotransmitters bestimmt. Das Schlüsselenzym für eine effektive Synthese stellt deshalb die Tryptophanhydroxylase dar. Während eine Variante des Enzyms (TPH1) in der Peripherie für die Metabolisierung von Tryptophan in 5-Hydroxy-Tryptophan verantwortlich ist, übernimmt diese Aufgabe zentral im Gehirn die Tryptophanhydroxylase 2 (TPH2). Die physiologischen und pathophysiologischen Effekte des Neurotransmitters Serotonin werden dann zentral über die Aktivierung einer Reihe von prä- und postsynaptische Serotonin-Rezeptoren (5-HTR) vermittelt, die in unterschiedlichen Hirnarealen exprimiert sind und damit die spezifische Wirksamkeit von Serotonin festlegen.

Die anschließende schnelle Inaktivierung des ausgeschütteten Neurotransmitters wird hauptsächlich über den Serotonin-Transporter (5-HTT) vermittelt. Die rasche Wiederaufnahme in die Nervenenden, bzw. Throm-

bozyten stellt eine erneute Verfügbarkeit von Serotonin sicher. Der Rest wird der Signalkaskade durch Metabolisierung und Abbau entzogen, die in diesem Abbauprozess beteiligten Enzyme sind die Monoaminoxidasen

(MAO) und die Catechol-O-Methyltransferase (COMT).

Verständlicherweise können auch kleine Änderungen bei der Verfügbarkeit, ein erniedrigtes Angebot oder eine verringerte Wirkung von Seroto-

Info: Was sind Variationen im Genom, sog. Polymorphismen und SNPs?

Die gesamte Erbinformation des Menschen ist fast ausschließlich in seiner genomischen, chromosomalen DNA (Desoxyribonukleinsäure), im sog. Genom gespeichert. Die menschliche DNA enthält nach neusten Erkenntnissen aus dem „Human Genom Project“ etwa 30000 Bereiche, die den Bauplan für ein bestimmtes Protein, bzw. Proteinfamilie enthalten. DNA-Bereiche, die genetische Informationen tragen werden als Gen bezeichnet, ihre kodierende Information wird in der Regel in eine Aminosäureabfolge, ein Polypeptid übersetzt. Ein solches Gen enthält neben informationstragenden, Proteinkodierenden DNA-Bereichen auch regulative Regionen, die bestimmen, in welchen Mengen oder zu welchem Zeitpunkt das kodierte Protein synthetisiert wird. Die Umsetzung der gespeicherten Information in die korrekte Aminosäureabfolge eines Proteins ist im sog. genetischen Code festgelegt. Drei der in der DNA enthaltenen Nukleotide Adenin, Guanin, Cytosin und Thymin (A, C, G, T) bilden Triplets, sog. Codons, die exakt festlegen, welche Aminosäure in die neu synthetisierte Polypeptidkette eingebaut wird. Verständlicherweise kann ein falsches Nukleotid zu großen Veränderungen in der Aminosäureabfolge des Proteins und damit zu gravierenden Änderungen der Wirkungsweise führen. Deshalb rückte in den letzten Jahren verstärkt ein neuer Aspekt in den Fokus der Wissenschaft: Variationen in der Abfolge der genomischen DNA, die sich im Laufe der Evolution bei einem Teil der menschlichen Bevölkerung im Genom fest etabliert haben. Vergleicht man nämlich die genomische DNA zweier Menschen gleichen Geschlechts, dann zeigt sich eine Identität von etwa 99,9 Prozent, bzw. eine Abweichung von lediglich 0,1 Prozent. Bei der Größe des menschlichen Genoms von etwa 3 Milliarden Basen ergibt sich damit eine Zahl von 3 Millionen Varianten, die in Jahrmillionen entstanden sind. Diese variablen Genorte sind offensichtlich für die phänotypischen Unterschiede und damit für die Vielfalt der menschlichen Rasse verantwortlich. Sie prädestinieren den jeweiligen Träger aber auch individuell für bestimmte Erkrankungen wie z.B. Krebs oder Osteoporose. Von diesen sog. genetischen „Polymorphismen“, die bei mindestens 1 % (und z. T. bis zu 50 %) der Gesamtbevölkerung vorkommen, sind „Mutationen“ zu unterscheiden, die definitionsgemäß weniger als 1 % der Bevölkerung betreffen und sich meist durch nachteilige Veränderungen im Stoffwechsel oder durch Fehlbildungen bemerkbar machen.

Neben molekularen Veränderungen wie z.B. die Einfügung bzw. der Verlust von einzelnen Nukleotiden oder längeren DNA-Abschnitten (sog. Rastermutationen), stellt

der Austausch eines einzelnen Nukleotids die mit Abstand am häufigsten auftretende Variation dar. Man nennt diese Veränderungen auch Einzelnukleotid-Polymorphismen (engl.: „single nucleotide polymorphism“) oder kurz SNP.

Nachweisbare Auswirkungen auf den beobachteten Phänotyp des menschlichen Organismus bewirken vor allem DNA-Variationen im kodierenden, also informationstragenden Bereich eines Gens. Der Austausch eines einzelnen Nukleotids, ein SNP, kann z.B. die Spezifität eines Codons so verändern, dass in das neu synthetisierte Protein eine „falsche“ Aminosäure eingebaut wird oder die Protein-Synthese wegen eines entstandenen Stopp-Codons abgebrochen wird. Folgen können eine veränderte Aktivität oder Spezifität eines Enzyms oder eines Transportproteins sein. Eine aufgrund eines entstandenen Stopp-Codons verkürzte und damit funktionsunfähige Protein-Variante wird dagegen von zell-eigenen Mechanismen eliminiert. Polymorphismen innerhalb der regulativen Gen-Bereiche, z.B. in Introns, können ebenfalls dazu führen, dass eine funktionsunfähige Variante exprimiert wird.

Liegt ein SNP dagegen z.B. im regulativen Promotor-Bereich eines Gens so kann die Expressionsaktivität betroffen sein. Im Fall einer Aktivierung des Promotors würde vermehrt Protein synthetisiert, eine Inaktivierung oder Dämpfung hätte dagegen eine verringerte Proteinausschüttung zur Folge.

Am häufigsten treten Einzelnukleotid-Variationen (SNPs) jedoch außerhalb der informationstragenden Gen-Bereiche auf. Diesen DNA-Regionen, die einen außerordentlich hohen Prozentsatz des Genoms überspannen, kann bisher keine konkrete Funktion zugeordnet werden. In der Regel haben molekulare Veränderungen in diesen sog. stillen DNA-Bereichen deshalb keine direkten Auswirkungen auf den beobachteten Phänotyp, das Erscheinungsbild des Menschen. Erstaunlicherweise konnten jedoch zahlreiche Studien der letzten Jahre indirekte Auswirkungen, bzw. eine Assoziation zwischen dem Auftreten von Variationen in stillen DNA-Regionen mit einer individuellen Disposition für verschiedene Erkrankungen wie Krebs, Osteoporose oder neurologische Störungen zeigen.

Die molekulare Charakterisierung verschiedenster Gen-Varianten und damit die Bestimmung des jeweils individuellen Genotyps ist heute etabliert. Die Kenntnis der genetischen Ausstattung erlaubt in Zukunft eine bessere Einschätzung des Patienten-Risikos für bestimmte Erkrankungen.

nin mittel- und unmittelbare Auswirkungen haben und damit z.B. zu einem erhöhten Risiko für die Entwicklung verschiedener neurologischer Erkrankungen wie Depressionen, Psychosen oder Angststörungen führen. Mögliche Eingriffe in den Stoffwechsel könnte das Auftreten molekularer Variationen (Polymorphismen oder SNPs) innerhalb von Genen darstellen, die für die im Schema gezeigten Enzyme oder Rezeptoren kodieren. Die in den letzten Jahren zunehmend intensivere SNP-Forschung konnte in den kodierenden Genen für die TPH2, den Serotoninrezeptor Typ 2A, den 5-HT-Transporter, die Monoaminoxidasen (MAO-A und -B) und die Catechol-O-Methyltransferase (COMT) relevante Variationen nachweisen. Treten die identifizierten genetischen Abweichungen bei Personen in heterozygoter oder homozygoter Form auf, so betrifft dies direkt oder indirekt die Synthese-Menge, die Signalübertragung, die Verfügbarkeit oder den raschen Abbau von Serotonin, bzw. der Katecholamine. Genetische Variationen modulieren somit die Wirkung des Neurotransmitters [2].

Auch die modernen selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs) erreichen nur bei einem Teil der Patienten eine völlige Remission, während ein bestimmtes Patienten-Kollektiv schlecht oder praktisch gar nicht auf die Medikation anspricht. Auch bei diesen Patienten wird vermutet, dass verschiedene genetischen Unterschiede in der HPT-HVL-NNR-Achse die Effektivität der Therapie modulieren [3].

Genetische Variationen in der Serotonin-Achse Tryptophanhydroxylase (TPH)

Ein Schlüsselenzym bei der Serotonin-Synthese stellt zweifellos die Tryptophanhydroxylase dar. Sie ist das limitierende Enzym in der Biosynthese des Neurotransmitters Serotonin und reguliert damit den Serotonin-Level. Unter Mitwirkung von Folsäure als Kofaktor wird im ersten Schritt die Aminosäure Tryptophan hydroxyliert, wobei das biologisch wirksame 5-Hydroxytryptophan (5-HTP) entsteht. Die beiden bislang identifizierten Iso-

formen der Hydroxylase werden von zwei verschiedenen, aber homologen Genen exprimiert und wirken in unterschiedlichen Geweben. Während die TPH1 vor allem in Magen-Darm-Trakt, sowie in Thrombozyten, aber in wenigen Regionen des Gehirns lokalisiert ist, wird die TPH2 vorzugsweise von serotonergen Neuronen zentral im Gehirn exprimiert. Tryptophan-Hydroxylase 2 kontrolliert damit vor allem die Serotonin-Synthese im Gehirn. Neben zahlreichen inhibierenden und aktivierenden Faktoren, Hormonen und Schadstoffen richtete sich das Augenmerk in den letzten Jahren zunehmend auf genetische Variationen in den TPH-Genen, die offensichtlich einen entscheidenden Einfluss auf den Serotonin-Umsatz haben [4].

Eine Vielzahl von genetischen Variationen konnten seit der Klonierung der kodierenden cDNA identifiziert werden, wenige in den kodierenden Bereichen des neuronal-spezifischen TPH2-Gens, die meisten in den nicht-kodierenden, regulativen Regionen. Auch im TPH1-Gen konnten verschiedene Variationen identifiziert werden, die sich auf die Aktivität des Enzyms auch im Gehirn auswirken können. Bei in vitro-Versuchen gelang für bestimmte Varianten sogar der Nachweis einer 80%-igen Reduktion der 5-HT-Synthese. Insbesondere zwei im fast vollständigen Disequilibrium befindliche Polymorphismen im Intron 7 des TPH1-Gens haben offensichtlich eine große Bedeutung für die zentrale Serotonin-Biosynthese. Demnach ist das Auftreten des A218C-Polymorphismus, ein Austausch des Nucleotids A durch C an Position 218 im Intron 7, mit einer verminderten Serotoninverfügbarkeit im Gehirn und somit mit verschiedenen Erkrankungsrisiken assoziiert.

Zahlreiche Studien konnten zeigen, dass Patienten mit der selteneren Gen-Variation verstärkt zu Depressionen neigen und häufiger, bzw. aggressivere Suizidversuche unternehmen. Offensichtlich tritt hier auch ein Dosis-Effekt auf, denn je mehr Risiko-Allele der Patient besitzt, desto gefährdeter scheint er zu sein [5]. Zudem wurde in vereinzelt Studien vermutet, dass ein Zusammenhang zwischen dem

Auftreten der TPH-Variante und einer höheren Aggressivität von Patienten besteht. Das Auftreten könnte darüber hinaus einen Risiko-Faktor für weitere neurologische Erkrankungen, z.B. für Schizophrenie darstellen [6].

TPH-Mutationen sind außerdem mit einer verminderten Wirksamkeit von SSRI-Antidepressiva assoziiert, wobei das Risiko erheblich steigt, wenn gleichzeitig genetische Variationen im Gen des Serotonin-Reuptake-Transporters (5-HTT) vorhanden sind [7].

Wie bei der in der Peripherie exprimierten Tryptophanhydroxylase TPH1 sind auch bei der vorwiegend im Gehirn wirksamen Variante zahlreiche genetische Varianten bekannt, die zum verminderten Serotonin-Umsatz führen können. Da die beiden Enzym-Isoformen allerdings von zwei unabhängigen Genen kodiert werden, bedeutet eine verminderte Serotonin-Synthesekapazität im ZNS aufgrund eines TPH2-Polymorphismus nicht automatisch auch einen Mangel in den übrigen Organen, was natürlich auch umgekehrt gilt.

Zur Kompensation der katalytischen Schwäche einer TPH-Defektvariante bietet sich als Therapie eine verstärkte Zufuhr der Aminosäurevorstufen an. Die Gabe von Tryptophan oder besser von 5-HTP (5-Hydroxytryptophan) kann einen Mangel an Neurotransmittern wie Serotonin ausgleichen. Nebenwirkungen sind nach vorliegenden klinischen Studien und langjähriger Praxiserfahrung nur selten zu erwarten. Zumindest bei leichteren Depressionsformen oder als Alternative bzw. Ergänzung bei partiellem oder totalem Versagen oder starker Nebenwirkungen von Antidepressiva sollte deshalb mit Aminosäurevorstufen therapiert werden.

Serotonin Rezeptor 2A (HTR2A)

Die physiologischen und pathophysiologischen Effekte des Neurotransmitters Serotonin (5-HT) werden im Gehirn über die Aktivierung prä- und postsynaptische Rezeptoren vermittelt, den Zellmembran-gebundenen Serotonin-(5-HT-)Rezeptoren. Die bisher bekannten 14 Serotonin-Rezeptoren werden in 7 Familien zusammen-

gefasst (5-HTR1 bis 5-HTR7). Der Großteil der Rezeptoren ist zu den G-Protein-gekoppelten Rezeptoren zu zählen. Die Ausnahme stellt hier die Gruppe der 5-HT₃-Rezeptoren dar, die aus Ionenkanälen bestehen. Vor allem im ZNS, im Gastrointestinaltrakt und im Herz-Kreislaufsystem sind die 5-HT-Rezeptoren in großer Dichte vorhanden. Die Komplexität aus 14 diskreten Rezeptoren und weiteren natürlich vorkommenden Varianten veranschaulicht die enorme Vielfalt der Serotonin-Wirkung (2).

Im Zentralen Nervensystem finden sich überwiegend Rezeptoren der Familien 5-HTR1 und 5-HTR2, im Gehirn insbesondere die Subtypen 5-HTR2A und 5-HTR2C der 5-HT₂-Rezeptor-Familie. Meist ist die 5-HT₂-Rezeptor-Klasse an das G-Protein G_{q/11} gekoppelt, ein äußeres Signal wird über das Inositol Phosphat-Weg und eine Erhöhung des intrazellulären Calcium-Spiegels weitergeleitet. Während 5-HTR2C-Rezeptoren bei der Regulation des Ess- und Sexualverhaltens eine Rolle spielen, wird der Subtyp 5-HTR2A, der in unterschiedlicher Dichte im gesamten Gehirn verbreitet ist, mit verschiedenen zentralnervösen Störungen in Verbindung gebracht. In der Peripherie wirkt der 5-HT_{2A}-Rezeptor, neben einer Reihe weiterer 5-HT-Rezeptoren, bei der kontraktilen Antwort vaskulärer Glattmuskeln, bei der Blutplättchen-Aggregation und der Muskel-Kontraktion mit. Zentral scheint der 5-HT_{2A}-Rezeptor dagegen bei der Appetit- und Schlaf-Kontrolle und bei der Thermoregulation eine Rolle zu spielen. Außerdem vermutet man die Beteiligung vor allem des 5-HTR2A-Rezeptors bei den bekannten Effekten, die durch klassische Halluzinogene wie LSD ausgelöst werden.

Der Rezeptor-Subtyp 2A hat zudem vom neuropsychiatrischen Standpunkt aus besondere Bedeutung. Verschiedene antipsychotisch wirkende Medikamente und eine Reihe von Antidepressiva binden mit hoher Affinität an den Serotonin-Rezeptor 2A. Auch wenn bisher keine direkte Korrelation der jeweiligen der Bindungs-Affinitäten mit den klinisch effektiven Dosen nachgewiesen werden konnte, wird zumindest eine Beteiligung des

Rezeptors bei den molekularen Vorgängen verschiedener Erkrankungen angenommen.

Auch bei der Therapie von endogener Depression mit bestimmten Antidepressiva spielt der HTR2A-Genotyp wohl eine Rolle. Die eingesetzten sog. selektiven Serotonin-Wiederaufnahmemer (SSRIs) entfalten ihre Wirkung am Serotonin-Transporter und verhindern eine Wiederaufnahme (Reuptake) des Neurotransmitters in die Nervenendigung. Da diese Antidepressiva nicht oder nur schwach an anderen Monoamin-Transportern (Noradrenalin, Dopamin) wirken, wird spezifisch die Konzentration im synaptischen Spalt und damit die Serotoninverfügbarkeit an den Synapsen erhöht. Die am häufigsten benutzten SSRI sind Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin, Sertralin, Citalopram und Escitalopram. Die Vorteile gegenüber den vor der Entwicklung eingesetzten trizyklischen Antidepressiva, die eine Wiederaufnahme der Neurotransmitter Serotonin, Noradrenalin und Dopamin in die Nervenzellen des Gehirns hemmen, sind die Selektivität und deutlich geringere Nebenwirkungen. Die selektiven Serotonin-Wiederaufnahmemer (SSRIs) erreichen allerdings nur bei einem Teil der Patienten eine völlige Remission. Ein kleineres Patienten-Kollektiv spricht dagegen nur schlecht oder praktisch gar nicht auf die Therapie an. Als möglicher Grund für diese Unterschiede werden genetische Variationen bei verschiedenen Genen vermutet, darunter auch die kodierenden für die Serotonin-Rezeptor-Familie.

Vor allem das Auftreten verschiedener genetischer Varianten des 5-HT-Rezeptor 2A und ein möglicher Zusammenhang mit psychischen Erkrankungen, bzw. der Effektivität einer Therapie mit verschiedenen Antidepressiva waren deshalb Gegenstand zahlreicher Studien. Demnach haben Variationen im 5-HTR2A-Gen wohl keine Auswirkung auf die Entwicklung einer affektiven Störung, wie Depression, obwohl ältere Studien gezeigt haben, dass ein Promotor-Polymorphismus mit dem Auftreten einer bipolaren Störung assoziiert sein könnte. Widersprüchlich sind da-

gegen die Ergebnisse zu einer möglichen Assoziation verschiedener 5-HTR2A-Variationen mit (chronischer) Schizophrenie.

Das Ansprechen der Patienten auf eine Therapie mit SSRIs scheint jedoch abhängig von 5-HTR2A-Genotyp zu sein. Als erster möglicher Kandidat für die Vorhersage einer guten Ansprechbarkeit wurde in verschiedenen Untersuchungen eine Variation im regulativen Bereich des 5-HTR2A-Gens identifiziert. Eine jüngst veröffentlichte Studie durchleuchtete darüber hinaus einen möglichen Zusammenhang des therapeutischen Ansprechens mit einer großen Anzahl verschiedener Variationen in 68 ausgewählten Kandidaten-Genen. Diese Kandidaten-Gene kodieren für Enzyme oder z.B. Rezeptoren, die an Stoffwechselwegen beteiligt sind, über die Antidepressiva wirken. Diese Veröffentlichung ist die erste Demonstration einer offensichtlich signifikanten und reproduzierbaren Assoziation zwischen einer molekularen Veränderung (SNP) und der Wirkung von Antidepressiva vom SSRI-Typ [8]. Interessanterweise liegt diese Punktmutation nicht im kodierenden Gen-Bereich, sondern in einem Bereich des Rezeptor-Gens, dem man bisher keine Funktion zuweisen kann. Folglich wird die Proteinstruktur des Rezeptors nicht verändert und kann keine mögliche Modifikation der Aktivität oder Substratspezifität nach sich ziehen. Trotzdem zeigt die Studie, dass Patienten mit homozygotem „Responder“-Genotyp (Allel A) ein geringeres Risiko haben, nicht auf eine Therapie mit Citalopram, einem SSRI, anzusprechen. Bei homozygoten Trägern des „Non-Responder-Allels“ (Allel G), das interessanterweise in der kaukasischen Bevölkerung häufiger vorkommt, zeigen dagegen Antidepressiva häufiger eine geringere oder keine Wirkung. Im Rahmen der Studie konnte auch ein genetisch bedingter Grund für das wesentlich schlechtere therapeutische Ansprechen von Schwarzafrikanern auf Gabe von SSRI als wahrscheinlich nachgewiesen werden. Die geringe Frequenz des „Responder-Allels“ in Populationen afrikanischer Herkunft von etwa 6 Prozent (verglichen mit

etwa 40 Prozent in der kaukasischen Population) könnte dafür eine mögliche Erklärung bieten.

Serotonin Transporter (5-HTT)

Serotonin (5-HT) wird neuronal in den Vesikeln innerhalb der Präsynapse, nicht-neuronal in Thrombozyten und Mastzellen verschiedener Organe gespeichert. Nach Reiz und Ausschüttung erfolgt die Inaktivierung von Serotonin hauptsächlich durch Wiederaufnahme in die Nervenenden, bzw. Thrombozyten, wo es anschließend wiederverwertet wird. Für den aktiven Transport in Neurone, Blutplättchen und andere Zellen ist der Serotonin-Transporter (5-HTT) zuständig. Das Transportprotein, lokalisiert in der perisynaptischen Membran von Nervenenden und Dendriten im Mittelhirn und der Raphe, vermittelt eine schnelle Entfernung und Recycling des ausgeschütteten Neurotransmitters. Die evolutionär hohe Konservierung des kodierenden Gens zwischen verschiedenen Spezies macht die Wichtigkeit des 5-HT-Transporters und seiner Funktion deutlich. Die Klonierung, Charakterisierung und Vergleich des Gens mit homologen Genen lässt vermuten, dass der 5-HTT, ähnlich wie die Transportproteine für z.B. GABA oder Glycin, zwölf hydrophobe Transmembrandomänen enthält. Zudem deuten Untersuchungen der Quartärstruktur auf das Zusammenwirken von mehreren, vermutlich von vier 5-HTT-Untereinheiten bei der Wiederaufnahme [9].

Das Gen, zuständig für den Serotonin-Transporter, liegt auf Chromosom 17q11.2 und kodiert für ein 630 Aminosäuren langes Protein. Neben anderen regulativen Bereichen, die eine gewebsspezifische Synthese vor allem in Neuronen sicherstellen, konnte eine tandemartige, repetitive Region im Gen-Promotor identifiziert werden („5-HTT-linked polymorphic region“, 5-HTTLPR). Innerhalb der repetitiven Elemente des Genbereichs tritt ein Polymorphismus auf, der offensichtlich die Funktionalität und Genexpression des Transporters beeinflusst. Die beiden in der Regel vorkommenden Allele sind entweder aus 16 („long“, L-Allel) oder aus 14 repeti-

tiven Elementen („short“, S-Allel) aufgebaut.

Bei Nordamerikanern und Europäern (Kaukasier) überwiegt das L-Allel, mit einer genetischen Verteilung von etwas mehr als 30 % mit homozygotem L/L-Genotyp, während etwa 20 % Träger des homozygoten S/S-Genotyps sind.

Zahlreiche, vor allem neurologische Erkrankungsrisiken ergeben sich aus der Tatsache, dass die verkürzte Variante des Gens (S-Allel) offensichtlich mit verringerter 5-HTT-Expression und -Funktion assoziiert ist. Bestimmte Persönlichkeitsmerkmale (z.B. Schüchternheit oder Ängst-

zwischen der Amygdala und dem vorderen subgenualen cingulären Cortex zeigen konnte, die wohl auf eine geringere Ausbildung von Nervenzellen, bzw. geringere Verschaltungen zwischen den Arealen zurückzuführen ist. Beide Hirnbereiche spielen eine wichtige Rolle im Emotionsschaltkreis, die Amygdala bei der Verarbeitung von Angst, das Cingulum bei der emotionalen Dämpfung. Neben dem erhöhten Depressionsrisiko führt das homozygote Auftreten des S-Allels außerdem zu einer verstärkten Nervenzellaktivität der Amygdala und damit zu erhöhter Ängstlichkeit.

Auch eine erhöhte Disposition für



lichkeit), aber auch eine Reihe von Erkrankungen, wie Depression, Angststörungen, manisch-depressiver Störung, Zwangsneurosen, Essstörungen oder Drogenmissbrauch werden mit dem S-Genotyp in Verbindung gebracht. So scheint das Auftreten des S-Allels (S/L, vor allem aber S/S) bei vorangehender Traumatisierung oder bei Stress mit stark erhöhter Anfälligkeit für affektive Störungen, wie unipolare oder bipolare Depressionen, bzw. mit Angststörungen assoziiert zu sein, zusätzlich verbunden mit einer höheren Suizid-Gefährdung [10, 11].

Eine mögliche Erklärung liefert eine Studie [12], die für Personen mit einem homozygoten S/S-Genotyp eine schlechtere Kommunikation

den Missbrauch verschiedener Drogen (z.B. Ecstasy, Heroin), bzw. von Medikamenten (z.B. bei chronischen Kopfschmerzen), sowie eine größere Gefahr für die Abhängigkeit von Alkohol und Nikotin konnte in einzelnen Studien mit einem verstärkten Auftreten des S-Genotyps in Verbindung gebracht werden.

Demgegenüber zeigen Studien vor allem bei Trägern des homozygoten L/L-Genotyps mögliche Anfälligkeiten für neuropsychiatrische Erkrankungen wie Autismus (?), ADHD (Aufmerksamkeitsdefizitstörung mit/ohne Hyperaktivität), Zwangsneurosen (OCD) und das Tourette-Syndrom. Neben diesen psychischen Erkrankungen disponiert das Auftre-

Enzym/Gen	Polymorphismus	Unipolare Major	Bipolare	OCD	Schizophrenie	SSRI
		Depression	Depression	Obsessive compulsive Disorder Zwangsstörungen		
TPH	A218C	**	(*)		*	*
5-HTR2A	rs7997012					**
5-HTT	HTTLPR	*	*	*		*
MAO-A	uVNTR	*		*		
COMT	Val158Met		*		*	

Tab. 1 Genpolymorphismen im Zusammenhang mit psychischen Störungen und Antidepressiva

ten des L-Allels offensichtlich auch für Myokardinfarkt, bzw. für Lungenhochdruck bei Patienten mit COPD, einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung. Interessanterweise zeigt das Ergebnis vieler Studien für Träger des L/L-Genotyps ein überwiegend besseres therapeutisches Ansprechen bei Gabe mit SSRIs, verglichen mit den Trägern des Varianten-Allels. Vor allem ein homozygoter Varianten-Genotyp (S/S) ist nicht nur mit einer schlechteren Antwort auf die Therapie mit SSRIs assoziiert. Auch auf eine alternative Behandlung mit z.B. Lithium scheint der S/S-Genotyp schlechter anzusprechen [13].

Monoaminoxidase A (MAO-A)

Die Monoaminoxidasen MAO-A und MAO-B sind mitochondriale Isoenzyme, die verschiedene biogene Monoamine durch Desaminierung zu den entsprechenden Aldehyden degradieren. Der Abbau der Neurotransmitter Serotonin, Noradrenalin und Dopamin macht die Enzyme zu Schlüsselenzymen bei der Regulation des Transmitter-Levels im Zentralen Nervensystem. Die beiden Isoformen der Monoaminoxidase (MAO-A, MAO-B) werden von zwei verschiedenen Genen kodiert, die nahe nebeneinander auf dem kurzen Arm des X-Chromosoms (Xp11.23 und Xp11.4) liegen. Beide Enzyme sind sowohl in der Peripherie als auch im Gehirn exprimiert, zeigen allerdings sowohl unterschiedliche Expressionsverteilung, als auch unterschiedliche Substrat- und Inhibitorspezifitäten. Während MAO-B bevorzugt Phenylethylamin, die Isoform MAO-A Serotonin, Noradrenalin und Nahrungsamine metabolisiert, wird der Neurotransmitter Dopamin (in geringerem Maße)

von beiden Enzymformen desaminiert. Diese Substratspezifität, sowie der Nachweis erhöhter Aktivität in bestimmten Hirnregionen bei Suizidopfern lässt vermuten, dass die im ZNS vorherrschende Enzymvariante MAO-A bei verschiedenen neurologischen Vorgängen oder bei der Pathogenese psychischer Erkrankungen wie der Depression eine wichtige Rolle spielen könnte. Die Wirkung MAO-spezifischer Inhibitoren als Antidepressiva unterstreicht diese Vermutung. Auch verschiedene Polymorphismen im MAO-A-Gen könnten zu einer erhöhten Erkrankungs-Disposition oder neurologischen Veränderungen beitragen. Fünf häufiger auftretende Variationen wurden im MAO-A-Gen, das aus 15 Exons aufgebaut ist und etwa 60 kbp überspannt, identifiziert und charakterisiert: ein Dinukleotid-Repeat in der Nähe von Exon 2 (MAOA-CA), ein 23 bp-Tandem-Repeat in der Nähe von Exon 1 (MAOA-VNTR), zwei stille Restriktionslängen-Polymorphismen (Fnu4H I und EcoR V) im kodierenden Bereich und ein funktioneller 30 bp-VNTR in der regulativen Promotor-Region des Gens (MAOA-uVNTR). Verschiedene dieser Varianten sind offensichtlich auch mit einer veränderten Aktivität des Enzyms verbunden. Die These wurde durch die Identifikation einer heterozygoten Nonsense-Mutation im MAO-A-Gen als wahrscheinliche Ursache des Brunner Syndroms gestützt. Die Gen-Variation ist bei den betroffenen männlichen Mitgliedern einer einzelnen Familie mit milder mentaler Retardierung und erhöhter Aggressionsneigung verbunden und zeigt damit die wichtige Rolle von MAO-A bei der Ausbildung bestimmter Persönlichkeitsmerkmale und beim menschlichen Verhalten [14].

Zahlreiche Studien der letzten Jahre beschäftigten sich deshalb hauptsächlich mit einem Polymorphismus im regulativen Promotor-Bereich des Gens, der etwa 1,2 kbp von der kodierenden Sequenz entfernt lokalisiert ist, dem MAOA-uVNTR. Die Variation besteht aus unterschiedlich häufig wiederholten, 30 bp-langen und tandemartig hintereinander liegenden DNA-Abschnitten, mit 2, 3, 3.5, 4, 5 und 6 repetitiven Einheiten. Dieser Polymorphismus ist funktionell, denn in vitro- und spätere in vivo-Versuche zeigten eine 2-10-fach erhöhte Transkription und damit Enzymaktivität der 3.5- und 4-Kopien-enthaltenden Varianten, verglichen mit den 2R-, 3R-, 5R- und 6R-Varianten. Am häufigsten werden die Allele mit drei (3R, niedrig aktiv) und vier (4R, hoch aktiv) repetitiven Einheiten nachgewiesen (> 97 %), die übrigen Allele treten selten auf.

Obwohl die meisten Studien keine oder eine nur geringe Assoziation mit affektiven Störungen fanden, haben doch einige Arbeiten ein erhöhtes Risiko vor allem für Frauen mit einem höher aktiven MAO-A-Genotyp (4R) gezeigt, eine Depression zu entwickeln, bzw. für manisch-depressive Frauen, einen Suizid zu begehen. Das Ansprechen von SSRI-Antidepressiva wie Fluoxetin ist dagegen wohl nicht vom MAO-A-Genotyp abhängig, auch wenn eine chinesische Studie ebenfalls eine höhere Disposition für Depressionen und zudem ein schlechteres therapeutisches Ansprechen für das aktivere 4R-Allel nachweisen konnte [15].

Niedrig-aktive Enzymvarianten (3R) scheinen dagegen mit einem gewalttätigen, kriminellen und impulsiven Verhalten, sowie Tendenzen zu Alkohol- und Nikotin-Missbrauch as-

soziiert zu sein. In der Kindheit misshandelte Männer haben umgekehrt ein geringeres Risiko, im Erwachsenenalter ein antisoziales Verhalten zu entwickeln, wenn sie höher aktive 3.5R- oder 4R-Varianten tragen [16]. Abweichend davon zeigte eine Untersuchung eine Assoziation des höher aktiven Allels mit größerer Aggressivität und Impulsivität, was wohl auf eine unterschiedliche Zusammensetzung der untersuchten Populationen zurückzuführen ist.

Möglicherweise könnte ein verringertes Volumen grauer Substanz und erhöhte Aktivität in der Amygdala, in der Insula, im Hypothalamus und im Cingulum bei einem niedrig-aktiven MAO-A-Genotyp der Grund für das Auftreten einer erhöhten Impulsivität, Aggressivität und Gewaltbereitschaft vor allem bei Männern sein [17]. Widersprüchlich wirkt zunächst ein abweichendes soziales Verhalten MAO-A-defizienter Männer (z.B. aufgrund eines MAO-A-Polymorphismus) und die Beobachtung, dass eine Therapie mit MAO-A-Inhibitoren zu antidepressiven Effekten, aber nicht zu aggressivem Verhalten führt. Es wird

spekuliert, dass als Reaktion auf die verringerte MAO-Aktivität es bei der Gehirnbildung zu Änderungen im Monoamin-Stoffwechsel und damit zu neuroadaptiven Veränderungen kommt. Träger der niedrig-aktiven Varianten (3R) scheinen zudem ein erhöhtes Risiko, bzw. eine Disposition zu Zwangsstörungen und Spielsucht zu besitzen [18]. Zudem wird eine Beteiligung einer MAO-A-Defizienz beim Norrie-Syndrom angenommen, z.B. aufgrund einer Mikrodeletion des kodierenden Genabschnitts. Beim Norrie-Syndrom wird ein X-chromosomaler, rezessiver Erbgang und u. a. mentale Retardierung der Betroffenen beobachtet [19].

Die höher aktiven 3.5R- und 4R-Varianten sind dagegen wohl mit einem erhöhten Risiko für Erkrankungen wie Anorexia nervosa, Angststörung und ADHD assoziiert. Teilweise kontrovers wird der Zusammenhang zwischen dem Auftreten der übrigen MAO-A-Polymorphismen mit aggressivem Verhalten, Selbstmordgefährdung und Verhaltensstörungen diskutiert, auch wenn Studien vereinzelt Assoziationen zu unipolaren und bipolaren

Störungen (vor allem beim Auftreten des EcoR V-Polymorphismus), sowie ADHD zeigen konnten.

Catechol-O-Methyltransferase (COMT)

Die Catechol-O-Methyltransferase (COMT) ist ein wichtiges Enzym des Östrogenstoffwechsels, das in der Peripherie für die Inaktivierung von Catechol-Östrogenen durch Transfer einer Methylgruppe verantwortlich ist. Im ZNS ist die COMT vor allem für die schnelle Metabolisierung und damit Inaktivierung von Katecholamin-Neurotransmittern (Dopamin, Noradrenalin, Adrenalin) zuständig, die nach Signalübertragung am synaptischen Spalt freigesetzt wurden. Eine rasche Inaktivierung, bzw. Wiederaufnahme der ausgeschütteten Katecholamin-Neurotransmitter in die Nervenenden ist wichtig für die Fokussierung sympathischer Nervensignale. Damit hat die COMT zusammen mit den für die Serotonin-Metabolisierung zuständigen Monoaminoxidasen (MAO) und dem synaptischen Reuptakemechanismus eine herausragende Bedeutung.

Neurostress

Diagnostik und Therapie

bei

Burnout • Depression • Schlafstörungen AD(H)S

Ein innovatives und ganzheitliches Konzept

Messung der Stresshormone und der Neurotransmitter in Speichel und Urin

gezielte Aminosäuretherapie

Informationen bei **ANT•OX**

Tel 089-543 21 70

Fax 089-543 21 755

info@antox.de www.antox.de



Bei der Catechol-O-Methyltransferase (COMT) sind verschiedene genetische Varianten bekannt, die eine Enzymaktivität modifizieren. Besonders verbreitet ist die Variation Val158Met, ein Aminosäureaustausch von Valin durch Methionin in einem wichtigen Bereich des Proteins, der eine vier- bis fünffache Abnahme der Enzymaktivität zur Folge hat. In der mitteleuropäischen Bevölkerung treten der homozygote Val/Val-Genotyp, der für das schnelle Enzym und der homozygote Varianten-Genotyp (Met/Met), der die niedrig-aktive Variante kodiert, fast gleich häufig auf. Jeweils etwa 25 % sind homozygot, die Hälfte der Bevölkerung ist dagegen heterozygot für diesen COMT-Polymorphismus.

Das Auftreten der COMT-Variation (Met) mit einer verringerten Enzymaktivität ist offensichtlich mit verschiedenen psychiatrischen Störungen assoziiert, u. a. mit bipolaren Erkrankungen und erhöhter Suizidgefährdung [20, 21]. COMT-Effekte scheinen zudem zu beschleunigtem kognitivem Abbau im Alter zu disponieren (bei einem Val-Genotyp, [22]) und steigern das Risiko von Psychosen, möglicherweise Schizophrenie, ADHD, größerer Ängstlichkeit, bis hin zu Angststörungen (durch überschießende Noradrenalineffekte) [23] und anscheinend Alkohol-Missbrauch bei Kaukasiern. Dagegen hat der COMT-Genotyp wohl keinen Einfluss auf die Entwicklung von Essstörungen oder Nikotin-Missbrauch. In den wenigen bisher durchgeführten Studien zeigte sich kein Zusammenhang von COMT-Genotyp und der Wirksamkeit von SSRIs bei Behandlung von Depressionen. Träger des höher aktiven Val-Allels sprachen jedoch besser auf ein Mittel aus der Gruppe der tetrazyklische Antidepressiva (Mirtazapin) an.

Das gemeinsame Auftreten mit genetischen Varianten des Serotoninsystems (5-HTT) erhöht die Erkrankungsgefahr. Eine Genotypisierung dieser Enzymvariationen ist heute in der Praxis etabliert. Die Kenntnis der genetischen Ausstattung erlaubt eine bessere Abschätzung des Patienten-Risikos, unipolare bzw. bipolare Depressionen, Winterdepressionen,

PMS, Psychosen oder Angststörungen zu entwickeln.

Die molekulare Analyse kann aber auch dabei helfen, eine erhöhte Anfälligkeit des Patienten für Drogen-, Alkohol- oder Medikamenten-Missbrauch zu erkennen. Sie kann zudem bei der Auswahl des geeigneten Medikamentes oder bei der Interpretation einer Therapie mit Antidepressiva helfen.

Priv.-Doz. Dr. med. Wilfried P. Bieger
Goethestraße 4
80336 München/Deutschland

Literatur

- [1] Hautzinger M, de Jong-Meyer R. Depressionen. In: Reinecker, H. (Hrsg.). Lehrbuch der Klinischen Psychologie und Psychotherapie. Göttingen: Hogrefe; 2003
- [2] Aghajanian GK, Sanders-Bush E. Chapter 2: Serotonin, Section 1: Neurotransmitter and Signal Transduction. In Neuropsychopharmacology: The fifth Generation of Progress. Eds: Davis KL, Charney D, Coyle JT, Nemeroff C. American College of Neuropsychopharmacology 2002
- [3] Mann JJ. The medical management of depression. NEJM 2005; 353: 1819-34
- [4] Zhang X, Gainetdinov RR, Beaulieu J-M, Sotnikova TD, Burch LH, Williams RB, Schwartz DA, Krishnan KRR, Caron MG. Loss-of-function mutation in tryptophan hydroxylase-2 identified in unipolar major depression. Neuron 2005; 45:11-16
- [5] Bellivier F, Chaste P, Malafosse A. Association between the TPH gene A218C polymorphism and suicidal behavior: a meta-analysis. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 2004; 124(1): 87-91
- [6] Hong CJ, Tsai SJ, Wang YC. Association between tryptophan hydroxylase gene polymorphism (A218C) and schizophrenic disorders. Schizophr Res. 2001; 49(1-2):59-63
- [7] Serretti A, Zanardi R, Rossini D, Cusin C, Lilli R, Smeraldi E. Influence of tryptophan hydroxylase and serotonin transporter genes on fluvoxamine antidepressant activity. Mol Psychiatry. 2001; 6(5):586-92
- [8] McMahon FJ, Buerenich S, Charney D, Lipsky R, Rush AJ, Wilson AF, Sorant AJ, Papanicolaou GJ, Laje G, Fava M, Trivedi MH, Wisniewski SR, Manji H. Variation in the gene encoding the serotonin 2A receptor is associated with outcome of antidepressant treatment. Am J Hum Genet 2006; 78(5):804-14
- [9] Murphy DL, Lerner A, Rudnick G, Lesch KP. Serotonin transporter: gene, genetic disorders, and pharmacogenetics. Mol Interv. 2004; 4(2):109-23
- [10] Caspi, A.; Sugden, K.; Moffitt, T. E.; Taylor, A.; Craig, I. W.; Harrington, H.; McClay, J.; Mill, J.; Martin, J.; Braithwaite, A.; Poulton, R. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. Science 2003; 301: 386-389
- [11] Cervilla JA, Rivera M, Molina E, Torres-Gonzales F, Bellon JA, Moreno B, de Dios Luna J, Lorente JA, de Diego-Otero Y, King M, Nazareth I, Gutierrez B. 5-HTTLPR s/s genotype at the serotonin transporter gene (SLC6A4) increases the risk for depression in a large cohort of primary care attendees: the PREDICT-gene study. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2006; 141(8):912-7.
- [12] Pezawas L, Meyer-Lindenberg A, Drabant EM, Verchinski BA, Munoz KE, Kolachana BS, Egan MF, Mattay VS, Hairi AR, Weinberger DR. 5-HTTLPR polymorphism impacts human cingulate-amygdala interactions: a genetic susceptibility mechanism for depression. Nat Neurosci. 2005; 8(6):828-34
- [13] Serretti A, Benedetti F, Zanardi R, Smeraldi E. Influence of Serotonin Transporter Promoter Polymorphism (SERTPR) and other polymorphisms of the serotonin pathway on the efficacy of antidepressant treatments. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2005; 29(6):1074-84
- [14] Brunner H G, Nelen M R, van Zandvoort P, Abeling NGGM, van Gennip AH, Wolters EC, Kuiper MA, Ropers HH, van Oost BA. X-linked borderline mental retardation with prominent behavioral disturbance: phenotype, genetic localization, and evidence for disturbed monoamine metabolism. Am. J. Hum. Genet. 1993; 52: 1032-1039
- [15] Schulze TG, Müller DJ, Krauss H, Scherk H, Ohlraun S, Sygailo YV, Windemuth C, Neidt H, Grassele M, Papassotiropoulos A, Heun R, Nothen MM, Maier W, Lesch KP, Rietschel M. Association between a functional polymorphism in the monoamine oxidase A gene promoter and major depressive disorder. Am J Med Genet. 2000; 96(6):801-3.
- [16] Caspi A, McClay J, Moffitt TE, Mill J, Martin J, Craig IW, Taylor A, Poulton R. Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children. Science 2002; 297: 851-854
- [17] Meyer-Lindenberg A, Buckholtz JW, Kolachana B, Hariri A, Pezawas L, Blasi G, Wabnitz A, Honea R, Verchinski B, Callicott JH, Egan M, Mattay V, Weinberger DR. Neural mechanisms of genetic risk for impulsivity and violence in humans. Proc Natl Acad Sci U S A. 2006, 103(16):6269-74
- [18] Lochner C, Hemmings SM, Kinnear CJ, Moolman-Smook JC, Corfield VA, Knowles JA, Niehaus DJ, Stein DJ. Gender in obsessive-compulsive disorder: clinical and genetic findings. Eur Neuropsychopharmacol. 2004; 14(2):105-13
- [19] Lan NC, Heinzmann C, Gal A, Klisak I, Orth U, Lai E, Grimsby J, Sparkes RS, Mohandas T, Shih JC. Human monoamine oxidase A and B genes map to Xp11.23 and are deleted in a patient with Norrie disease. Genomics 1989; 4: 552-559
- [20] Lachman HM, Papolos DF, Saito T, Yu YM, Szumlanski CL, Weinshilboum RM. Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders. Pharmacogenetics 1996; 6: 243-250
- [21] Rotondo A, Mazzanti C, Dell'Osso L, Rucci P, Sullivan P, Bouanani S, Gonnelli C, Goldmann D, Cassano GB. Catechol o-methyltransferase, serotonin transporter, and tryptophan hydroxylase gene polymorphisms in bipolar disorder patients with and without comorbid panic disorder. Am J Psychiatry 2002; 159(1):23-9
- [22] Bruder, G. E.; Keilp, J. G.; Xu, H.; Shikhman, M.; Schori, E.; Gorman, J. M.; Gilliam, T. Catechol-O-methyltransferase (COMT) genotypes and working memory: associations with differing cognitive operations. Biol. Psychiat. 2005; 58: 901-907
- [23] Egan, M. F.; Goldberg, T. E.; Kolachana, B. S.; Callicott, J. H.; Mazzanti, C. M.; Straub, R. E.; Goldman, D.; Weinberger, D. R. Effect of COMT val(108/158)met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. Proc. Nat. Acad. Sci. 2001; 98: 6917-6922