

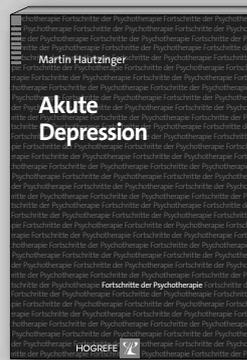


Martin Hautzinger
Thomas D. Meyer

Bipolar affektive Störungen

(Reihe: »Fortschritte der Psychotherapie«, Band 43)
2011, VI/86 Seiten,
€ 19,95 / sFr. 29,90
(Im Reihenabonnement
€ 15,95 / sFr. 23,80)
ISBN 978-3-8017-2146-6

Das Buch stellt das aktuelle Wissen zu Bipolar affektiven Störungen dar, die durch wechselnde, depressive und (hypo-)manische Krankheitsphasen gekennzeichnet sind. Es informiert über die Erscheinungsformen und relevante diagnostische Verfahren. Ausführlich wird die begleitende, unterstützende und rückfallprophylaktische Psychotherapie erläutert, die nach den neuesten Behandlungsleitlinien zusätzlich zur medikamentösen Therapie mit sog. Mood Stabilizern empfohlen wird.

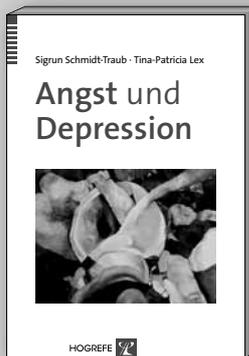


Martin Hautzinger

Akute Depression

(Reihe: »Fortschritte der Psychotherapie«, Band 40)
2010, VI/94 Seiten,
€ 19,95 / sFr. 33,90
(Im Reihenabonnement
€ 15,95 / sFr. 26,80)
ISBN 978-3-8017-2144-2

Der Band stellt ausführlich die Behandlung akuter depressiver Episoden und dysphorischer Zustände in Abgrenzung zur Therapie chronischer Depressionen und rezidivierender Depressionen vor. Dazu werden konkrete Anleitungen und evidenzbasierte Therapieprogramme für verschiedene Alters- und Zielgruppen aufgezeigt. Informiert wird u.a. über die Strukturierung von Therapiesitzungen, den Umgang mit Krisen und Suizidalität, die pharmakologische Behandlung sowie die Prävention depressiver Entwicklungen.



Sigrun Schmidt-Traub
Tina-Patricia Lex

Angst und Depression

Kognitive Verhaltenstherapie bei Angststörungen und unipolarer Depression
2005, 344 Seiten,
€ 29,95 / sFr. 52,50
ISBN 978-3-8017-1906-7

Zahlreiche Patienten leiden gleichzeitig unter Angststörungen und Depressionen. Ziel des Buches ist es, die präzise diagnostische Einschätzung und gezielte Behandlung von Angststörungen und Depressionen zu erleichtern. Störungsübergreifende therapeutische Bausteine werden ausführlich erläutert und durch störungsspezifische Vorgehensweisen ergänzt. Detailliert wird zudem auf die Therapeut-Patient-Beziehung als besonders wichtige therapeutische Wirkvariable eingegangen.



Myrna M. Weissman
John C. Markowitz
Gerald L. Klerman

Interpersonelle Psychotherapie

Ein Behandlungsfaden
Deutsche Bearbeitung
herausgegeben und eingeleitet
von Andreas Maercker.
2009, 205 Seiten,
€ 26,95 / sFr. 44,90
ISBN 978-3-8017-2193-0

Die Interpersonelle Psychotherapie (IPT) der Depression nach Klerman und Weissman hat sich im praktischen Einsatz international außerordentlich bewährt. Sie ist leicht zu erlernen und gehört zu den evidenzbasierten Psychotherapieverfahren. Der Leitfaden vermittelt kompakt und praxisorientiert, wie die IPT zur Behandlung von affektiven und nicht affektiven Störungen eingesetzt werden kann.

HOGREFE



Hogrefe Verlag GmbH & Co. KG

Rohnsweg 25 · 37085 Göttingen · Tel: (0551) 49609-0 · Fax: -88
E-Mail: verlag@hogrefe.de · Internet: www.hogrefe.de

Andreas Menke und Elisabeth B. Binder

Genetik der Depression

Genetics of Major Depression

Zusammenfassung

Der genetische Anteil an der Entstehung einer unipolaren Depression wird auf 35-40% geschätzt; werden Schweregrad, erhöhte Rückfallrate oder frühes Auftreten berücksichtigt, steigt dieser Anteil auf über 70%. Trotzdem konnten Gene, die eine Depression begünstigen, noch nicht zweifelsfrei identifiziert werden. Vielmehr wurden bisher nur Gene mit geringen Effektstärken gefunden, die noch nicht eindeutig bestätigt werden konnten.

Familienbasierte Kopplungsstudien konnten mehrere aussichtsreiche Regionen zeigen, zum Beispiel Regionen auf Chromosom 12 (12q22-24), die auch mit der bipolaren Störung assoziiert wurden, oder Chromosom 2 (2q33) in der Nähe des Transkriptionsfaktors CREB. Fall-kontrollbasierte Assoziationsstudien mit Kandidatengenen versuchten, Gene aus plausiblen biologischen Modellen zu verifizieren. Eine Metaanalyse über solche Studien fand signifikante Assoziationen für Apolipoprotein E (APOE), Guaninnukleotid-Binding-Protein (GNB3), Methyltetrahydrofolat-Reduktase (MTHFR), Dopamin-Transporter (SLC6A3) und Serotonin-Transporter (SLC6A4). Weitere interessante Kandidatengene sind der Dopamin-Rezeptor D4 (DRD4), Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) und sein Rezeptor NTRK2, der purinerge ATP-bindende Calcium-Kanal P2RX7, die Tryptophan-Hydroxylase (TPH2) und das FK506 binding protein 51 (FKBP5). Hypothesenfreie genomweite Assoziationsstudien haben bisher nicht immer konsistente Befunde geliefert. Die bestasoziierten Gene waren meist Gene, die für die ZNS-Entwicklung oder Neurotransmission wichtig sind (PCLO, CCND2, BICC1, DSEL, ADCY3, GAL, CACNA1C, HOMER1, CPM, NLGN1, ATP6V1B2, SP4, GRM7, C5orf20, NPY, TNF, SLC6A2, PBRM1, GNL3 und SLC6A15). Ein möglicher Mechanismus, der die Diskrepanz zwischen dem durch Zwillingsstudien nachgewiesenen großen genetischen Anteil an der Depression und den kleinen Effektstärken der gefundenen Gen-Varianten erklären könnte, sind Gen-x-Umwelt-Interaktionen, da negative Lebensereignisse das Risiko für Depression stark erhöhen. Die am ausführlichsten untersuchten Interaktionen sind für 5-HTTLPR, einem Polymorphismus in der Promotorregion des Serotonin-Transporter-Gens SLC6A4 mit negativen

Summary

The estimated heritability of major depression based on twin studies is between 35 and 40%. After accounting for symptom severity, relapse rate or early onset, heritability estimates an increase to over 70%. However, depression-causing genes with strong effect sizes have not been identified so far. Genetic studies have only yielded candidate loci with small effect sizes which are often not replicated.

Family-based linkage studies have shown promising regions on chromosome 12 (12q22-24), which are also linked to bipolar disorder, and on chromosome 2 (2q33) in the vicinity of the transcription factor CREB. Case control-based association studies with candidate genes have been investigating genes from plausible biological models. A meta-analysis of those studies found significant associations for apolipoprotein E (APOE), guanine nucleotide binding protein (GNB3), methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR), dopamine transporter (SLC6A3) and serotonin transporter (SLC6A4). Other interesting candidate genes are the dopamine receptor D4 (DRD4), brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and its receptor NTRK2, the purinergic ATP-binding calcium channel P2RX7, tryptophan hydroxylase (TPH2) and the FK506 binding protein 51 (FKBP5). Hypothesis-free genome-wide association studies have so far provided mostly inconsistent findings. The best-associated genes have been genes found predominantly in pathways relevant to both neurodevelopment and neurotransmission. These include PCLO, CCND2, BICC1, DSEL, ADCY3, GAL, CACNA1C, HOMER1, CPM, NLGN1, ATP6V1B2, SP4, GRM7, C5orf20, NPY, TNF, SLC6A2, PBRM1, GNL3 and SLC6A15. One possible mechanism that could explain the discrepancy between the high heritability based on twin studies and the lack of strong major genetic effects could be gene x environment interactions, as life events are strong established risk factors for major depression. Interactions of life events with 5-HTTLPR, a polymorphism in the promoter region of the serotonin transporter SLC6A4, have been the most extensively studied. Further gene x environment interactions were reported for the corticotropin receptor 1 (CRHR1) gene as well as for FKBP5 and the glucocorticoid receptor (GR). Although the molecular mechanisms of gene x environment interactions

Lebensereignissen. Gen-x-Umwelt-Interaktionen wurden auch für das Corticotropin-Rezeptor-1(CRHR1)-Gen sowie für das FKBP5-Gen und das Glucocorticoid-Rezeptor(GR)-Gen berichtet. Die Mechanismen, die Gen-x-Umwelt-Interaktionen zugrunde liegen, sind noch nicht genau bekannt. Es werden jedoch allelspezifische Veränderungen der DNA-Struktur durch Umwelteinflüsse, z. B. durch DNA-Methylierung oder Histon-Modifikation, angenommen.

Größere Studien, die erlauben, komplexere genetische Modelle wie Gen-x-Umwelt-Interaktionen oder Gen-x-Gen-Interaktionen zu testen, könnten in der nächsten Zukunft wichtige Erkenntnisse für das bessere Verständnis der Pathophysiologie der Depression bringen.

Schlüsselwörter

Genetik – Gene – unipolare Depression – affektive Störungen – Gen-x-Umwelt-Interaktionen – SLC6A4 – 5-HTTLPR – FKBP5

are not completely clear, possible mechanisms include allele-specific epigenetic alterations caused by DNA methylation or histone modification.

Larger studies allowing for the investigation of more complex genetic models including gene x environment and gene x gene interactions may lead to important discoveries in the near future which could increase our understanding of the pathophysiology of major depression.

Keywords

genetics – gene – major depression – affective disorders – gene x environment interactions – SLC6A4 – 5-HTTLPR – FKBP5

■ Glossar

Allel

Eine mögliche Ausprägung eines Gens, das sich an einem bestimmten Ort auf einem bestimmten Chromosom befindet

Assoziationsstudien

Eine Assoziation zwischen Krankheit und Gen soll in dieser Studie gefunden werden, meist in einem Fall-Kontroll-Design; es wird geprüft, ob sich die Häufigkeiten von bestimmten Allelen signifikant zwischen Kranken und Gesunden unterscheiden

Chromosomale Region/Locus

Gibt die Region auf einem Chromosom an, mit Nummer des Chromosoms, dann p für kurzen und q für den langen Arm des Chromosoms sowie eine Zahl, die vom Centromer aus, welches das Chromosom in zwei Arme teilt, aufwärts zählt (z. B. 3q24)

DNA-Methylierung

Eine Modifikation der DNA durch Methylierung eines Cytosins in Cytosin-/Guanin-Paaren. Die Methylgruppe verhindert das Binden von Transkriptionsfaktoren, was eine Veränderung der Gen-Expression zur Folge haben kann

Endophänotyp

Ein vererbter Phänotyp, der mit objektiven Methoden gemessen werden kann, der in der zu untersuchenden Erkrankung eine Rolle spielt, aber unabhängig vom Erkrankungsstatus untersucht werden kann.

Erblichkeit

Der Anteil der phänotypischen Varianz, die durch die genetische Varianz erklärt werden kann

Genetische Heterogenität

Mehrere Gene können den gleichen Phänotyp hervorrufen

Haplotyp

Eine Kombination von mehreren Allelen auf verschiedenen Positionen des gleichen Chromosoms

Histone

Proteine im Zellkern, die für die Verpackung bzw. Organisation der DNA verantwortlich sind

Kandidatengene

Gene, die entweder aus Hypothesen über die Pathophysiologie einer Erkrankung stammen oder aus Gen-Regionen aus Kopplungsstudien

Kopplungsstudie

Mit der Krankheit gekoppelte Genregionen werden mit Hilfe von DNA-Markern in familienbasierten Studien identifiziert. Ein Marker wird als mit der Erkrankung gekoppelt beschrieben, wenn er mit der Erkrankung weitergegeben wird

Penetranz

Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Phänotyps bei Trägern des Risikogens

Pleiotropie

Ein Gen-Mutation oder eine Gen-Variante können zu mehreren unterschiedlichen Phänotypen führen

Polymorphismus

Sequenz-Varianten eines Gens. Hierzu zählen Mikrosatelliten, in denen kurze Sequenzen, z. B. CAG, in einer unterschiedlichen Wiederholung vorkommen (z. B. 10 x CAG v.s. 12 x CAG), Einzel-Nukleotid-Polymorphismen (SNPs), in denen eine bestimmte Base ausgetauscht ist (CGT[G/C]AA), oder sogenannte Copy number variants, in denen längere Sequenzen, ganze Gene oder sogar Teile von Chromosomen unterschiedlich oft im Genom vorkommen

Promotor-Region

Eine Sequenz auf der DNA, welche die Expression des Gens reguliert

SNP (Single Nucleotide Polymorphism)

Ein einziger Basenunterschied an einer bestimmten Stelle des Genoms, in den meisten Fällen haben die SNPs zwei Allele

■ Einleitung

Die Erblichkeit psychiatrischer Erkrankungen wurde bereits Ende des 19. Jahrhunderts von Emil Kraepelin beschrieben. Zwillings- und Adoptionsstudien konnten mit den ersten Studienergebnissen in den 1930er Jahren (Slater, 1936)

übereinstimmend einen genetischen Einfluss auf alle großen psychiatrischen Störungen zeigen (Plomin, Owen & McGuffin, 1994). Obwohl die Erblichkeit vieler psychiatrischer Erkrankungen klar belegt ist (z. B. für die bipolare affektive Störung, unipolare Depression, Schizophrenie, Autismus), bereitet die Identifizierung der genauen genetischen Basis nach wie vor große Schwierigkeiten. Bisher haben die meisten genetischen Studien die bipolare affektive Störung oder die Schizophrenie untersucht, für die unipolare Depression liegen weit weniger genetische Untersuchungen vor, obwohl deutlich mehr Patienten an einer Depression erkranken; die Prävalenz wird auf 12-20% geschätzt (Belmaker & Agam, 2008) gegenüber der bipolaren Störung mit 1% (Belmaker, 2004) und der Schizophrenie mit 0,5-1% (van Os, Kenis & Rutten, 2010).

Die Studien werden erschwert durch nicht präzise definierte Phänotypen, inkomplette Penetranz, Interaktion mit nichtgenetischen Faktoren, was zu einer geringen Beteiligung einzelner Gene bzw. Allele führt und sich in einem niedrigen relativen Risiko bzw. einer niedrigen Effektstärke (<2) niederschlägt (Lohmueller, Pearce, Pike, Lander & Hirschhorn, 2003). Bereits die Phänotypisierung kann zu Schwierigkeiten führen, da es noch keine biochemischen oder physiologischen Tests zur Diagnose der Depression gibt und depressive Symptome unterschiedlich ausgeprägt sein können. Die Überlappung bestimmter Symptome kann hier ein Problem darstellen, zum Beispiel können psychotische Symptome wie Wahnerleben bei der Schizophrenie, der bipolaren affektiven Störung oder der wahnhaften unipolaren Depression auftreten. Außerdem können die Grenzen der diagnostischen Kategorien verwischen, wenn die Symptome der Patienten nicht eindeutig interpretierbar sind.

Der folgende Artikel konzentriert sich auf die Ergebnisse aus Zwillings-, Kopplungs-, und Assoziationsstudien sowie auf epigenetische Untersuchungen zur unipolaren Depression. Pharmakogenetische Analysen wurden nicht berücksichtigt. Weiterführende Informationen können z.B. in dem Artikel von Binder und Cubells in dem Buch „Textbook of Psychopharmacology“ (Binder & Cubells, 2009) oder dem Buch „Psychiatric Genetics“ (Smoller, Sheidley & Tsuang, 2008) nachgelesen werden.

■ Familien-, Adoptions- und Zwillingsstudien

Genetisch-epidemiologische Studien haben gezeigt, dass die meisten psychiatrischen Erkrankungen wie auch viele nicht pathologische Verhaltensmuster eine substanzielle genetische Komponente besitzen (Cadoret, 1986; Kendler, 1993; 2001; Plomin & Kosslyn, 2001). Wichtige Forschungsstrategien in der genetischen Epidemiologie umfassen Familien-, Zwillings- und Adoptionsstudien, um den Beitrag familiärer, umweltbedingter und genetischer Faktoren zu einer Erkrankung zu identifizieren. Die unipolare Depression tritt gehäuft in Familien auf mit einem um 2-3fach erhöhten Risiko für einen Verwandten ersten Grades, an einer depressiven Episode zu erkranken (Sullivan, Neale & Kendler, 2000). Familienstudien können

zeigen, dass eine Krankheit in einer Familie gehäuft auftritt, aber nicht unterscheiden, ob dies an gemeinsamen genetischen oder Umweltfaktoren liegt. Adoptions- und Zwillingsstudien können zwischen genetischen und Umwelteinflüssen unterscheiden, indem sie versuchen, Genetik und Umwelt getrennt zu analysieren. Adoptionsstudien untersuchen, ob das Risiko, an einer psychiatrischen Störung zu erkranken, von den biologischen oder den Adoptiveltern abhängt. Hiermit kann zwischen genetischen Einflüssen (nämlich den biologischen Eltern, die nur wenig oder gar keinen Kontakt zu dem Adoptierten haben) und Umwelteinflüssen (Ähnlichkeit mit den Adoptiveltern, die das familiäre und soziale Umfeld prägen) unterschieden werden (Cadoret, 1986; Tienari et al., 2004; Tienari & Wynne, 1994). Praktische, ethische und juristische Hindernisse erschweren allerdings sehr die Durchführung groß angelegter Adoptionsstudien. Dagegen sind Zwillingsstudien besser durchführbar, und es gibt mittlerweile weltweit große Zwillingsregister, auf die Wissenschaftler für diese Studien zurückgreifen können (Busjahn, 2002).

In Zwillingsstudien wird die Wahrscheinlichkeit bestimmt, mit der ein Zwilling an einer Störung erkrankt bzw. ein definiertes Merkmal aufweist, abhängig von dem Status seines Ko-Zwillings. Das Ausmaß der Korrelation zwischen den Zwillingen für das untersuchte Merkmal wird dann zwischen monozygoten (MZ) und dizygoten (DZ) Zwillingspaaren bestimmt, um den Grad des genetischen und des Umwelteinflusses auf das Merkmal zu identifizieren. Bei MZ-Zwillingen teilt sich die befruchtete Eizelle und führt somit zu zwei genetisch identischen Embryos. DZ-Zwillinge entstehen durch zwei verschiedene Eizellen, die von zwei Spermien innerhalb der gleichen Schwangerschaft befruchtet wurden. DZ-Zwillinge teilen daher nur ca. 50% ihrer Gene, ähnlich den Geschwistern aus verschiedenen Schwangerschaften. Die Korrelation mit der Erkrankung zwischen MZ- und DZ-Zwillingen erlaubt daher eine Einschätzung des Ausmaßes, mit dem additive genetische Effekte, gemeinsame oder individuell-spezifische Umwelteinflüsse zu der Wahrscheinlichkeit einer Erkrankung beitragen.

Zwillingsstudien haben für die meisten psychiatrischen Erkrankungen einen beträchtlichen genetischen Anteil gezeigt mit Schätzungen der Erblichkeit von 30-80%. Für die unipolare Depression konnte der genetische Anteil von ca. 37% (Konfidenzintervall 31-42%) in einer Metaanalyse aus 5 Studien mit mehr als 21.000 Probanden gezeigt werden. Gemeinsame Umwelteinflüsse hatten nur einen sehr geringen Effekt (0%, Konfidenzintervall 0-5%), während individuelle Umweltfaktoren mit 63% einen beträchtlichen Anteil aufwiesen (Konfidenzintervall 58-67%) (Sullivan et al., 2000). Zum Vergleich, der genetische Anteil der bipolaren affektiven Störung wird mit 60-85% angenommen, die der Schizophrenie mit 70-85%, Autismus mit 90%, alkoholbedingte Störungen mit 50-60%, Zwangsstörung mit 60-70% und Angststörungen mit 40-50% (Burmeister, McInnis & Zollner, 2008). Bei Untersuchungen in klinischen Stichproben (McGuffin, Katz, Watkins & Rutherford, 1996) und mit wiederholten Messungen (Kendler, Neale, Kessler, Heath & Eaves, 1993) wurde der genetische Anteil der Depression weit höher eingeschätzt. Werden die Schwere der

Erkrankung, erhöhte Rückfallrate und frühes Auftreten der Depression berücksichtigt, so steigt die genetische Prädisposition auf über 70% (McGuffin, Cohen & Knight, 2007).

Nun können die Zwillingsstudien nur den gesamten genetischen Anteil einer Erkrankung bestimmen, sie geben keine Informationen über einzelne Gene, die das Risiko, an einer Störung zu erkranken, erhöhen. Diese können nur mit Hilfe molekulargenetischer Methoden erbracht werden, insbesondere wenn die zugrunde liegende Neurobiologie bzw. die pathophysiologischen Mechanismen einer Erkrankung identifiziert werden sollen. Generell gilt auch, dass psychiatrische Erkrankungen Phänotypen darstellen, die nicht wie monogene Erkrankungen nach einem bekannten Mendel'schen Erbgang familiär übertragen werden. Vielmehr wird eine Vielzahl an prädisponierenden Genen für die Entstehung einer psychiatrischen Störung verantwortlich gemacht, die jeweils für sich genommen nur einen kleinen oder allenfalls moderaten Effekt ausüben. Hierbei spielen mehrere Phänomene eine Rolle: die Penetranz, nämlich die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Phänotyps bei Trägern des Risikogens; die Variation in der Expressivität, das Ausmaß, in dem Risikopersonen Teile des Genotyps zeigen; Gen-x-Umwelt-Interaktionen, Expression des Genotyps nur unter bestimmten Umweltbedingungen; Pleiotropie, ein Gen kann zu mehreren unterschiedlichen Phänotypen führen; und eine genetische Heterogenität, eine Reihe von Genen kann den gleichen Phänotyp hervorrufen (Lander & Schork, 1994). Schließlich haben genetische Studien über psychiatrische Störungen übereinstimmend belegt, dass mehrere Gene der genetischen Prädisposition dieser Erkrankungen zugrunde liegen müssen, und dies trifft auch für die unipolare Depression zu (Johansson et al., 2001; Kendler, Gatz, Gardner & Pedersen, 2006).

■ Kopplungs- bzw. Linkage-Analysen

Eine Möglichkeit, krankheitsassoziierte Gene zu identifizieren, sind Kopplungsanalysen oder Linkage-Analysen. Hier werden hinreichend große Familien benötigt, von denen mehrere Familienangehörige als erkrankt zu bezeichnen sind und für eine molekulargenetische Untersuchung noch zur Verfügung stehen. Kopplungsanalysen beruhen auf der Grundlage, dass Gene, die auf dem gleichen Chromosom in der Nähe lokalisiert sind, auch gemeinsam vererbt werden, so kann also der untersuchte DNA-Marker, der sich nahe eines krankheitsverursachenden Genes befindet, innerhalb der Familie gemeinsam übertragen werden.

Verglichen mit der bipolaren affektiven Störung oder der Schizophrenie wurden deutlich weniger genomweite Kopplungsstudien mit dem Phänotyp unipolare Depression durchgeführt. Es wurden aber Regionen gefunden, die eine starke Kopplung aufwiesen, die auch der notwendigen Korrektur für multiples Testen standhielten. Eine der interessantesten Regionen liegt auf Chromosom 12. Sie wird als 12q22-24 bezeichnet und war sowohl bei der unipolaren Depression (Abkevich et al., 2003; McGuffin et al., 2005) wie auch bei der

bipolaren Störung signifikant gekoppelt (Ewald, Flint, Kruse, & Mors, 2002; Shink, Morissette, Sherrington & Barden, 2005). Weitere gekoppelte Regionen liegen auf Chromosom 2, 2q33 in der Nähe des Transkriptionsfaktors CREB sowie einigen weiteren Chromosomen (3p 8p, 8q, 15q und 17p) (Camp et al., 2005; Holmans et al., 2007, 2004; Middeldorp et al., 2009; Nurnberger et al., 2001). Manche Regionen waren geschlechtsspezifisch assoziiert, so war zum Beispiel in der Studie von Abkevich das Signal bei 12q nur bei Männern sichtbar, während sich in der Studie von Zubenko das Signal bei 2q nur bei Frauen zeigte (Abkevich et al., 2003; Zubenko et al., 2003). Die meisten dieser Studien haben Fälle aus Familien gewählt, die mit höherer Wahrscheinlichkeit auch genetische Prädisposition aufweisen. Die Erkrankung war in diesen Familien zum Beispiel durch frühes Auftreten, eine hohe Rückfallrate, einen schweren und komplizierten Verlauf gekennzeichnet, und es mussten immer mehrere Personen in der Familie erkrankt sein. Ein großer Nachteil der Kopplungsstudien ist die Schwierigkeit, viele große Familien zu rekrutieren, was für die Entdeckung gesicherter Kopplungsregionen sehr wichtig ist.

■ Assoziationsstudien

Bei den Assoziationsstudien spielen die Übertragungsmodelle einer Krankheit innerhalb einer Familie keine Rolle. Vielmehr werden in einem Fall-Kontroll-Design nicht verwandte erkrankte Patienten mit nicht verwandten gesunden Kontrollen bezüglich einer bestimmten Allelfrequenz für eine Gen-Variante, meistens SNPs (single nucleotide polymorphism) verglichen. Der Vorteil ist die größere Wahrscheinlichkeit, bei geringgradigen Geneffekten ein statistisch signifikantes Ergebnis zu erhalten (Nothen, Propping & Fimmers, 1993). Die genomweite Katalogisierung der hier verwendeten SNPs, die seit etwa 2003 allen Forschern zur Verfügung steht, hat nicht nur die psychiatrische Forschung verändert, sondern diese Varianten werden in fast allen Erkrankungen eingesetzt, um eine genetische Prädisposition zu identifizieren (Altshuler et al., 2000; Sachidanandam et al., 2001). SNPs bestehen aus einem einzigen Basenunterschied an einer bestimmten Stelle des Genoms, was in zwei Dritteln der Fälle ein Austausch von Cytosin gegen Thymidin darstellt. Theoretisch kann ein SNP alle vier Basen aufweisen, in den meisten Fällen haben die SNPs allerdings nur zwei Allele, obwohl auch schon SNPs mit drei und vier verschiedenen Allelen gefunden wurden. Seit September 2010 sind bereits fast 20 Millionen SNPs in öffentlichen Datenbanken gelistet (wie zum Beispiel dbSNP: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/>). SNPs treten durchschnittlich alle 300 Basen auf und sind so geeignet für Hochdurchsatz-Genotypisierungsmethoden (Kim & Misra, 2007; Kwok, 2000). Da SNPs die mittlerweile verbreitetsten genetischen Varianten darstellen (im Wesentlichen besitzt jedes Gen von Interesse eine Anzahl an SNPs) und günstig zu genotypisieren sind, sind sie die Marker der Wahl für die genetischen Studien in der psychiatrischen Forschung geworden.

Da die unipolare Depression wie auch die anderen psychiatrischen Erkrankungen einen Phänotyp mit komplexen Vererbungsmuster darstellen, scheinen Assoziationsstudien das optimale Studiendesign zu sein, um zum Beispiel Kandidatengene zu identifizieren oder zu verifizieren. Seit etwa 1996 werden die meisten Studien in der genetischen Forschung in diesem Design durchgeführt, am Anfang basierend auf der Analyse von Kandidatengenen, seit etwa 2007 genomweit (Burmeister et al., 2008). Kandidatengene stammen entweder aus Hypothesen über die Pathophysiologie der Erkrankung oder aus assoziierten Gen-Regionen aus Kopplungsstudien. Die meisten Kandidatengene der unipolaren Depression spielen eine Rolle in der monoaminergen Neurotransmission, die dem Wirkprofil der gängigen Antidepressiva entspricht. Andere Kandidatengene spielen in neuroendokrinen und neuroimmunologischen Netzwerken eine Rolle. Assoziationsstudien mit Kandidatengenen in der unipolaren Depression wurden kürzlich von Lopez-Leon, Levinson und Goltser-Dubner zusammengefasst (Goltser-Dubner, Galili-Weisstub & Segman, 2010; Levinson, 2006; Lopez-Leon et al., 2008).

Lopez-Leon et al. führten eine Metaanalyse über bis 2007 veröffentlichte Kandidatengenstudien durch. Es wurden 183 Veröffentlichungen mit 393 Polymorphismen aus 102 Genen ausgewertet. 20 Polymorphismen aus 18 Genen erfüllten das Kriterium, in mindestens drei Studien untersucht worden zu sein, und gingen in die Analyse ein. Signifikante Assoziationen mit der unipolaren Depression wurden für Apolipoprotein E (APOE; OR=0,51), Guaninnukleotid-Binding-Protein (GNB3; OR=1,38), Methylentetrahydrofolat-Reduktase (MTHFR; OR=1,20), Dopamin-Transporter (SLC6A3; OR=2,06) und Serotonin-Transporter (SLC6A4; OR=1,11) gefunden (Lopez-Leon et al., 2008). Der Dopamin-Transporter SLC6A3 reguliert die aktive Aufnahme des Dopamins aus der Synapse und ist ein wichtiger Regler der dopaminergen Neurotransmission. Eine frühere Metaanalyse von Lopez-Leon zeigte auch eine signifikante Assoziation mit dem Dopamin-Rezeptor D4 (DRD4) mit einer Effektstärke von 1,73 (Lopez-Leon et al., 2005). Die meisten Antidepressiva beeinflussen mehr oder weniger die dopaminerge Neurotransmission in frontalen Hirnarealen und im Nucleus accumbens (D'Aquila, Collu, Gessa & Serra, 2000). GNB3 kodiert die β -Untereinheit des G-Proteins, die vor allem von trizyklischen Antidepressiva und Monoaminoxidasehemmern moduliert wird (Rasnick, Chaney & Chen, 1996). MTHFR ist ebenfalls ein plausibler Kandidat, da MTHFR Enzyme Folat metabolisieren, und niedrige Folatplasmakonzentrationen wurden mit depressiven Episoden assoziiert (Crellin, Bottiglieri & Reynolds, 1993). Bezüglich der Effektstärke ist APOE am stärksten assoziiert. Es ist verantwortlich für den Lipoproteinstoffwechsel und wird mit kardiovaskulären Erkrankungen, Morbus Alzheimer, kognitiven Funktionen und Immunregulation in Zusammenhang gebracht (Mahley & Rall, 2000). Trotz dieser zum Teil positiven Metaanalysen konnten diese Kandidatengene in den großen genomweiten Studien nicht bestätigt werden (Bosker et al., 2010). Die am häufigsten untersuchten Kandidatengene werden im Folgenden dargestellt.

Serotonin-Transporter SLC6A4

Das Serotonin-Transporter-Gen, das auch Solute Carrier Family 6 member 4 (SLC6A4) genannte Gen auf Chromosom 17q12 kodiert für das Ziel der selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (Routledge & Middlemiss, 1996). Einige Sequenzvarianten des Gens wurden bereits beschrieben, die wohl am meisten untersuchte Variante ist die 5-hydroxytryptamine transporter linked polymorphic region (5-HTTLPR), ein aus 44 Basen bestehender Insertions-/Deletions-lang/kurz(L/S)-Polymorphismus in der Promotorregion (Heils et al., 1996), der die Expression des Serotonin-Transporters in vitro beeinflusst (Lesch et al., 1996). Individuen, die ein oder zwei Kopien des kurzen (S)-Allels tragen, zeigten erhöhte Neurotizismuswerte, ein Persönlichkeitsmerkmal, das mit einer Neigung zur Depression in Zusammenhang gebracht wird (Lesch et al., 1996). Später wurde berichtet, dass S-Allel-Träger eine erhöhte Amygdalaaktivität im funktionellen Kernspintomogramm aufwiesen, wenn sie mit bedrohenden Reizen konfrontiert wurden (Hariri et al., 2002). 2003 konnte gezeigt werden, dass S-Allel-Träger eher depressive Symptome, eine Depression oder akute Suizidalität entwickeln, wenn belastende Lebensereignisse oder Misshandlung in der Kindheit vorausgegangen waren (Caspi et al., 2003). Die Gen-x-Umwelt-Interaktion des 5-HTTLPR-Gens, aber auch einiger anderer Gene wurde daraufhin eingehend untersucht und wird weiter unten dargestellt.

Brain-Derived Neurotrophic Factor und NTRK2

Neurotoxische Effekte, die möglicherweise auf eine erhöhte Corticotropin-Aktivität oder inflammatorische Effekte von Cytokinen zurückzuführen sind, schädigen Hippocampuszellen, die daraufhin depressive Symptome auslösen können, ohne dass neuroprotektive Peptide dies verhindern könnten. Genetische Faktoren könnten die Balance zwischen neuroprotektiven und neurotoxischen Folgen nach Stress verändern, wie zum Beispiel auch für Antidepressiva gezeigt wurde, dass sie neuroprotektive Effekte verstärken können (Manji, Drevets & Charney, 2001). Der Brain-derived Neurotrophic Factor (BDNF) ist ein solches neuroprotektives Protein, das im Serum depressiver Patienten reduziert war (Karege et al., 2002). Für Polymorphismen in BDNF wurden Assoziationen mit der bipolaren affektiven Störung gefunden (Neves-Pereira et al., 2002; Sklar et al., 2002), aber andere Studien haben sowohl für die unipolare wie auch die bipolare Depression keine eindeutigen Ergebnisse gezeigt (Hashimoto, Shimizu & Iyo, 2004; Tsai, Cheng, Yu, Chen & Hong, 2003). Das „receptor tyrosine kinase 2(NTRK2)“-Gen kodiert für den Rezeptor, an den BDNF mit hoher Affinität bindet. Kohli et al. konnten zeigen, dass NTRK2 mit Suizidversuchen von depressiven Patienten assoziiert ist (Kohli et al., 2010).

P2RX7

P2RX7 ist ein purinerger, ATP-bindender Calcium-Kanal, der monozyteninduzierte Entzündungsreaktionen moduliert und auch in Neuronen und Glia exprimiert wird. Polymorphismen

innerhalb von P2RX7 wurden mit unipolarer Depression (Hejjas et al., 2009; Lucae et al., 2006; Nagy et al., 2008), bipolarer affektiver Störung (Barden et al., 2006) oder auch in kombinierten Stichproben mit unipolarer und bipolarer Depression (McQuillin et al., 2009; Soronen et al., 2011) assoziiert, wobei es auch negative Befunde gab (Green et al., 2009; Grigoriou-Serbanescu et al., 2009; Lavebratt, Aberg, Sjöholm & Forsell, 2010; Viikki et al., 2011).

Tryptophan-Hydroxylase 2 (TPH2)

Tryptophan Hydroxylase initiiert die Biosynthese des Serotonins im Gehirn. Die Entdeckung einer neuen gehirnspezifischen Isoform der Tryptophan-Hydroxylase (TPH2) stärkte die Verbindung zwischen serotonerger System und Depression (Walther & Bader, 2003). Zill et al. berichteten über die erste Assoziation von genetischen Varianten der TPH2 mit unipolarer Depression (Zill et al., 2004). Zhang et al. identifizierten einen funktionellen Polymorphismus, der zu einem Aminosäureaustausch im Protein führt, der eine 80%ige Reduktion der Serotoninproduktion zur Folge hat, wenn diese Variante in den Zellen exprimiert wurde (Zhang et al., 2005). Analysen von Haplotypen mit mehreren genetischen Markern über das TPH2-Gen erbrachte auch positive Befunde (Van Den Bogaert et al., 2006), und interessanterweise waren manche Varianten auch mit suizidalem Verhalten (De Luca, Mueller, Tharmalingam, King & Kennedy, 2004; Lopez, Detera-Wadleigh, Cardona, Kassem & McMahon, 2007) sowie einem metabolischen Syndrom bei depressiven Patienten (Kloiber et al., 2010) assoziiert.

FKBP5

Das Heatshock-Protein 90 (hsp90) Co-Chaperon FK506 binding protein 51 (FKBP5) ist ein wichtiger funktioneller Regulator des Glucocorticoid-Rezeptor-Komplexes, in dem es eine schnelle negative Rückkopplung der GR-Aktivität ermöglicht (Binder, 2009). Es wird als kritischer Modulator der Stress-Hormon-Achse, nämlich der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden(HPA)-Achse angesehen (Binder, 2009), die eine entscheidende Rolle in der Entwicklung einer depressiven Episode spielt (Holsboer, 2000). In mehreren Studien konnten signifikante Assoziationen des FKBP5 mit unipolarer Depression gezeigt werden (Lavebratt et al., 2010; Lekman et al., 2008; Velders et al., 2011; Zobel et al., 2010), andere Studien lieferten allerdings negative Befunde (Binder et al., 2004; Papiol et al., 2007). Interessanterweise war FKBP5 auch mit Therapieansprechen auf Antidepressiva (Binder et al., 2004; Horstmann et al., 2010; Kirchheiner et al., 2008; Lekman et al., 2008) und mit Suizidversuchen depressiver Jugendlicher assoziiert (Brent et al., 2010). Im Gehirngewebe von HIV-Patienten mit und ohne komorbide Depression konnte post mortem eine Assoziation einer erhöhten FKBP5 mRNA und Protein-Expression im frontalen Cortex gezeigt werden (Tatro et al., 2009).

■ Genomweite Assoziationsstudien (GWAS)

Mit der technischen Entwicklung in der Genomik, das heißt der Entwicklung von effizienten Genotypisierungsmethoden von jetzt bis zu 5 Millionen SNPs über das gesamte Genom, haben genomweite Assoziationsstudien (GWAS) seit 2005 aussagekräftige Befunde geliefert. Es konnte gezeigt werden, dass spezifische DNA-Sequenzvarianten die genetische Suszeptibilität von mehr als 40 verschiedenen Krankheiten nachhaltig beeinflussen (Manolio, Brooks & Collins, 2008). Das GWAS-Design hat den Vorteil, dass keine Gen-Vorauswahl erfolgt wie in den Kandidatengenstudien, sondern eine hypothesenfreie Untersuchung durchgeführt wird, um neue Gene und Netzwerke zu finden, die mit der Erkrankung assoziiert sind. Ein Schlüsselfaktor für valide Befunde sind ausreichend große Stichproben, um die Wahrscheinlichkeit zu erhöhen, SNPs mit geringen Effekten auf das Erkrankungsrisiko zu finden. Bei Erkrankungen mit einer genetischen Effektstärke von 1.1 bis 1.4, wie zum Beispiel bei der unipolaren Depression, sind Stichproben von 8.000 bis 20.000 erkrankten Fällen plus den dazu notwendigen gesunden Kontrollen notwendig, um assoziierte Gene überhaupt zu entdecken (Cichon et al., 2009). Um bei der großen Anzahl der statistischen Tests die falsch positiven Ergebnisse zu minimieren, ist eine Korrektur für multiples Testen erforderlich. Es gibt keine definitive p-Wert-Grenze, die einen wahren positiven Befund einer GWAS kenntlich macht. Die Interpretation solcher Befunde hängt von der konsistenten Replikation und/oder einer Metaanalyse von mehreren Studien ab. Eine gängige p-Wert-Grenze, die für alle möglichen Varianten im Genom korrigiert, wird bei 5×10^{-8} gesetzt (Dudbridge & Gusnanto, 2008; Hoggart, Clark, De Iorio, Whittaker & Balding, 2008; Pe'er, Yelensky, Altshuler & Daly, 2008).

Die ersten psychiatrischen GWAS haben bereits annehmbare Ergebnisse geliefert. Genomweite Signifikanz war allerdings nur zu erreichen, wenn mehrere Studiensamples zusammen untersucht wurden, wie für die bipolare affektive Störung (Ferreira et al., 2008) oder die Schizophrenie (O'Donovan et al., 2008). Um solche Ergebnisse weiter zu ermöglichen und große, zusammengelegte Samples zu untersuchen, wurde das Psychiatric-GWAS-Consortium (<http://pgc.unc.edu>) gegründet, es soll Metaanalysen innerhalb einer Erkrankung koordinieren, aber auch Analysen mit Phänotypen bzw. Syndromen aus mehreren verschiedenen Störungen und zuletzt auch komorbide Erkrankungen wie Alkohol-, Nikotin- und Drogenmissbrauch mit einbeziehen (Cichon et al., 2009). Mittlerweile verwaltet das GWAS-Consortium neun Samples zur unipolaren Depression mit 12.926 Fällen und 9.618 Kontrollen.

Bisher wurden acht GWAS zur unipolaren Depression veröffentlicht (siehe Tab. 1). Sullivan et al. publizierten eine GWAS im Rahmen des Genetic Association Information Network (GAIN), hierfür wurden 1.738 depressive Patienten und 1.802 gesunde Kontrollen rekrutiert (Sullivan et al., 2009). Kein SNP hielt der Korrektur für multiples Testen stand. 11 der 200 topassozierten Marker fanden sich in einer Region, in der das Gen *Piccolo* liegt (PCLO, dessen Proteinprodukt als Teil der

präsynaptischen Cytomatrix die monoaminerge Neurotransmission beeinflusst). Eine Replikation in fünf unabhängigen Stichproben mit 6.079 Fällen und 5.893 Kontrollen konnte aber keine signifikanten Ergebnisse zeigen. Zwischen den Replikationsstichproben gab es allerdings größere Unterschiede, daher haben die Autoren das Originalsample zusammen mit dem am ähnlichsten Sample aus der Replikation kombiniert untersucht und eine signifikante Assoziation mit einem kodierenden SNP gefunden (rs2522833, $p=6.4 \times 10^{-8}$), der zu einem Aminosäureaustausch im PCLO-Protein führt.

Muglia et al. verglichen zwei europäische Fall-Kontrollstudien mit Patienten, die unter einer rezidivierenden depressiven Störung litten (Muglia et al., 2010). In München wurden 1.022 Patienten und 1.000 Kontrollen eingeschlossen, in Lausanne 492 Patienten und 1.052 Kontrollen. Es wurde in beiden Stichproben keine genomweite Signifikanz erreicht.

Eine Studie von Lewis et al. untersuchte 1.636 depressive Patienten und 1.594 gesunde Kontrollen in Großbritannien (Lewis et al., 2010). Eine genomweite Signifikanz wurde auch hier nicht erreicht. SNPs des „bicaudal C homologue 1 (BICC1)“-Gens, das ein RNA-bindendes Protein ist und bereits mit Neurogenese und Plastizität in Zusammenhang gebracht wurde, zeigten die besten Assoziationsergebnisse. Eine Metaanalyse mit den Daten aus München und Lausanne (siehe Muglia et al., 2010) erbrachte Hinweise auf eine Assoziation mit dem Neuroligin-1-(NLGN1)-Gen, das ein Protein für die Oberfläche von Neuronen kodiert und mit der Bildung und Modulierung neuronaler Synapsen im ZNS in Zusammenhang gebracht wird.

Das „Genetics of Recurrent Early-Onset Depression (GenRED)“-Projekt ist Teil eines Programms des National Institute of Mental Health, das die Genetik der unipolaren Depression untersuchen soll. Hierfür wurden Patienten mit einer rezidivierenden depressiven Störung rekrutiert, bei denen bereits in jungen Jahren (vor dem 31. Lebensjahr) die erste Episode auftrat und die erkrankte Familienangehörige haben. Somit soll die Wahrscheinlichkeit eines erhöhten genetischen Risikos verbessert werden. Für die GWAS wurden 1.020 Patienten rekrutiert, 1.636 gesunde Kontrollen stammen aus der „Molecular Genetics of Schizophrenia (MGS)“-Studie (Shi et al., 2011). Auch in dieser Studie konnte keine genomweite Signifikanz erreicht werden. Die stärkste Assoziation lag auf dem Chromosom 18q22.1 (rs17077540, $p=1.83 \times 10^{-7}$) in einer Region, die bereits mit der bipolaren affektiven Störung assoziiert wurde (Fallin et al., 2004; McMahon et al., 1997) und in der Nähe des im Gehirn exprimierten „dermatan sulfat epimerase-like (DSEL)“-Gens liegt.

Shyn et al. führten eine GWAS mit 1.221 depressiven Patienten aus der „Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR*D)“-Studie sowie 1.636 gesunden Kontrollen aus dem MGS-Projekt durch (Shyn et al., 2011). Es konnte keine genomweite Signifikanz gezeigt werden. Zusätzlich wurde eine Metaanalyse mit den Daten aus STAR*D, dem GenRED-Projekt und GAIN durchgeführt. Insgesamt

wurden 3.957 Patienten und 3.428 Kontrollen untersucht. Hier gab es ebenfalls keine genomweite Signifikanz, die besten Ergebnisse erreichten SNPs aus den Genen ATP6V1B2 ($p=6.78 \times 10^{-7}$), SP4 ($p=7.68 \times 10^{-7}$) und GRM7 ($p=1.11 \times 10^{-6}$). ATP6V1B2 kodiert eine Untereinheit für eine ATPase einer Protonenpumpe, die bereits mit der bipolaren affektiven Störung assoziiert wurde (Sklar et al., 2008). SP4 kodiert den gehirnspezifischen Sp4-zinc-finger-Transkriptionsfaktor. Für SP4 wurden ebenfalls schon Assoziationen mit der bipolaren Störung gefunden (Zhou et al., 2009). GRM7 kodiert den metabotropen Glutamatrezeptor 7, der bereits in Zusammenhang mit Stimmungsregulation gebracht wurde (Pilc, Chaki, Nowak & Witkin, 2008; Witkin, Marek, Johnson & Schoepp, 2007). Ein Antagonist des metabotropen Glutamatrezeptors 7 konnte im Tiermodell antidepressive Effekte auslösen (Palucha et al., 2007). Eine Assoziation von GRM7 mit der bipolaren Störung konnte in der GWAS des Wellcome Trust Case-Control Consortiums gezeigt werden (Wellcome Trust Case Control Consortium, 2007). Abschließend bewerteten die Autoren GRM7 als wichtiges Kandidatengen für die unipolare Depression.

Das MDD2000+-Projekt untersuchte 2.431 depressive Patienten und 3.673 gesunde Kontrollen aus verschiedenen Samples (siehe Tab. 1; Wray et al., 2010). Kein SNP des MDD2000+-Projektes oder einer Metaanalyse mit zwei anderen Studien (mit insgesamt 5.763 Fällen und 6.901 Kontrollen (Lewis et al., 2010; Sullivan et al., 2009) hielt der Korrektur für multiples Testen stand. Die Autoren fanden Hinweise für eine Assoziation für das Adenylatcyclase-3(ADCY3)-Gen, für Galanin (GAL) und für das „calcium channel, voltage dependent, L type, α -1C subunit(CACNA1C)“-Gen. ADCY3 ist ein interessanter Kandidat, da depressive Patienten eine reduzierte Adenylatcyclase-Aktivität zeigten (Hines & Tabakoff, 2005). GAL wurde bereits mit dem Entstehen depressiver Störungen in Zusammenhang gebracht (Weiss, Bonsall, Demetrikopoulos, Emery & West, 1998). Das Neuropeptid GAL reguliert die serotonerge Neurotransmission (Ogren et al., 1998), und GAL-Rezeptor-Agonisten sollen potenzielle Ziele für antidepressive Medikamente sein (Ogren, Kuteeva, Hokfelt & Kehr, 2006). Interessanterweise stehen die Aktivität der Adenylatcyclase und Galanin in Verbindung (Karelson & Langel, 1998). CACNA1C wurde bereits mit der bipolaren Störung (Ferreira et al., 2008), Schizophrenie und unipolaren Depression (Green et al., 2010) assoziiert.

Rietschel et al. führten eine GWAS mit 604 depressiven Patienten aus einem Bonner Sample mit 1.364 gesunden Kontrollen durch (Rietschel et al., 2010). Ein Replikations-sample umfasste 409 Patienten und 541 Kontrollen. Es gab auch hier keine genomweite Signifikanz, zwei SNPs zeigten im ersten wie auch im Replikationssample eine nominelle signifikante Assoziation, nämlich rs9943849 ($p=3.24 \times 10^{-6}$) in der Nähe des Carboxypeptidase-M(CPM)-Gens und rs7713917 ($p=1.48 \times 10^{-6}$) im HOMER1-Gen. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass HOMER1-transgene Mäuse, die dieses Gen nicht exprimieren, depressionsähnliches Verhalten zeigten und Homer1-Varianten eine Dysregulation kortikal-limbischer

Bahnen in der funktionellen Kernspintomografie (fMRT) zur Folge hatten. Ebenso konnte gezeigt werden, dass rs7713917-Polymorphismen einen Einfluss auf die präfrontale Aktivität bei Belohnung haben.

In unserer GWAS (Kohli et al., 2011) konnten wir einen Locus auf Chromosom 12q21.31 in mehreren Stichproben bestätigen. Eine Metaanalyse über alle Stichproben (3.742 Fälle/2.465 Kontrollen) ergab eine genomweite Signifikanz mit einem $p=2,34 \times 10^{-8}$ für das rezessive Modell von rs1545843. Homozygote Träger des A-Allels hatten ein 1,42fach erhöhtes Risiko, an einer Depression zu erkranken, verglichen mit Trägern der zwei anderen Genotypen. Eine zweite Replikation mit 1.636 Fällen und 7.246 Kontrollen konnte diese Assoziation weiter unterstützen. Eine Analyse über alle Daten erbrachte eine Effektstärke von 1,398 mit einem kombinierten zweiseitigen p-Wert von $1,41 \times 10^{-9}$. Das dem SNP rs15458443 nächstgelegene Gen ist das neuronenspezifische Aminosäuretransporter-SLC6A15-Gen. Der Risikogenotyp war in Menschen und im chronischen Stressmodell im Tierversuch mit einer verminderten Expression des Gens im Hippocampus assoziiert. Der gleiche Polymorphismus sagte auch eine verstärkte Atrophie des Hippocampus in depressiven Patienten vorher sowie eine reduzierte neuronale Integrität dieser Gehirnregion in gesunden Kontrollen. Eine reduzierte SLC6A15-Expression aufgrund genetischer oder umweltbedingter Faktoren könnte somit neuronale Netzwerke verändern, die mit dem Entstehen einer depressiven Störung assoziiert sind (Kohli et al., 2011).

Eine Metaanalyse zu affektiven Störungen mit unipolarer und bipolarer Depression über fünf Fall-Kontrollstudien mit 13.600 Teilnehmern erbrachte SNPs in der Region 3p21.1 mit genomweiter Signifikanz ($p=3,63 \times 10^{-8}$) und einer gepoolten Effektstärke von 0,87 (McMahon et al., 2010). Hier konnte gezeigt werden, dass bipolare und unipolare Störungen gemeinsame genetische Risikofaktoren teilen.

■ Diskrepanz zwischen genetischem Anteil der Depression und gefundenen Genen?

Wie bereits dargestellt zeigten Zwillingsstudien einen genetischen Anteil an der Entstehung einer unipolaren Depression von etwa 37% (Konfidenzintervall 31%-42%; Sullivan et al., 2000). Werden noch bestimmte Faktoren wie Schwere, Rückfallrate und junges Alter bei Erstmanifestation berücksichtigt, kann der Anteil auf über 70% steigen (McGuffin et al., 2007). In den großen genomweiten Assoziationsstudien wie auch in den selektiveren Kandidatengenstudien konnten bisher aber keine Gene mit einem sehr großen Krankheitsrisiko identifiziert werden. Die Vererbung von Risikogenen mit sehr großen Effektstärken würde auch im Widerspruch zu der genetischen Selektion stehen (Keller & Miller, 2006; Uher, 2009). Die Depression tritt oft früh, in jungen Jahren auf und ist mit einer reduzierten Reproduktionsfähigkeit verknüpft (Williams, Marsh & Rasgon, 2007). Des Weiteren besteht eine erhöhte Mortalität (Murphy et al., 2008), insbesondere auch eine erhöhte Suizidrate (Harris & Barraclough, 1998)

mit Suiziden, die oft in jungem Alter auftreten und die Reproduktionszeit weiter verkürzen. Daher sollten Gene mit starken Effekten, die die Reproduktionsfähigkeit senken, schnell aus dem Genpool verschwinden. Einige Hypothesen versuchen, diesen Widerspruch aufzulösen. Eine davon ist die balancierende Selektion (Keller & Miller, 2006). Es wird eine Balance zwischen genetischem Vorteil, z. B. kreative Intelligenz, und Nachteil, z. B. Symptome aus dem psychotischen Spektrum, angenommen, daher bleibt das Gen über die Generationen erhalten (Karlsson, 1978). Das vorteilhafte Merkmal kann in einer großen Anzahl an Risiko-Allel-Trägern ausgebildet sein, die nicht erkrankt sind und somit die genetische Variante weitervererben. So wurde für die Suszeptibilität für Depression das balancierende Merkmal, Sympathie und Zuwendung auszulösen, beschrieben (Nesse, 2004). Eine Alternativhypothese geht davon aus, dass die genetischen Varianten während der meisten Zeit der Evolution entweder adaptiv oder zumindest neutral waren und sich erst relativ kürzlich schädlich auswirken konnten (Keller & Miller, 2006; Uher, 2009).

Keller und Miller favorisieren die Hypothese der polygenetischen Mutations-Selektions-Balance (Keller & Miller, 2006). Psychiatrische Erkrankungen spiegeln den unvermeidbaren Anteil von Mutationen vieler Gene wider, die menschliches Verhalten beeinflussen. Üblicherweise werden schädliche Mutationen langsam aus dem Genpool entfernt. Eine Mutation, die zum Beispiel 1% der Fitness reduziert, verbleibt etwa 100 Generationen in der Population. Mutationen mit den schädlichsten Effekten werden am schnellsten entfernt, wenn also eine auftritt, ist sie meist selten und erst kürzlich entstanden. Mutationen mit geringen Effekten werden sehr viel langsamer entfernt, sind also verbreiteter, älter und verbleiben sehr viel länger in der Population.

Ein weiterer Mechanismus, der das Fortbestehen von schädlichen genetischen Varianten erklärt, sind Interaktionen zwischen Genen und Umwelt (Boyce & Ellis, 2005; Moffitt, Caspi & Rutter, 2005). Dieser Mechanismus steht auch im Einklang mit den Eigenschaften komplexer biologischer Systeme (Edelman & Gally, 2001; Uher, 2008).

■ Gen-x-Umwelt-Interaktionen

Wie bereits erwähnt sprechen viele Zwillings-, Familien- und epidemiologische Studien sowohl für genetische als auch für umweltbedingte Faktoren (z.B. belastende Lebensereignisse oder frühe Kindheitstraumata), die zusammen die Entstehung einer depressiven Störung begünstigen (Kendler, Gardner & Prescott, 2006; Kendler et al., 1995; Newton-Cheh & Hirschhorn, 2005; Sullivan et al., 2000). Studien über Gen-x-Umwelt-Interaktionen untersuchen den gemeinsamen Beitrag von genetischen und umweltbedingten Faktoren zur Entwicklung einer bestimmten Erkrankung. Im Gegensatz zu anderen genetischen Ansätzen, die eine direkte Beziehung zwischen Genen und der psychiatrischen Erkrankung annehmen, übernehmen Gen-x-Umwelt-Interaktions-Studien Informationen über die Umwelt und berücksichtigen, dass die

Anfälligkeit für umweltbedingte Krankheitsauslöser durch genetische Faktoren verändert wird. Im weiteren Sinne bilden Gen-x-Umwelt-Interaktionen jede Form des Zusammenspiels zwischen genetischen und umweltbedingten Komponenten ab. Für komplexe Erkrankungen sind in der Regel keine der Risikofaktoren alleine ausreichend oder notwendig, um die Erkrankung auszulösen, vielmehr sind additive Modelle etablierter Risikofaktoren bei psychiatrischen Erkrankungen weit verbreitet (Clarke, Tanskanen, Huttunen, Whittaker & Cannon, 2009; van Os, Rutten & Poulton, 2008).

Zwillings-, Familien- und Adoptionsstudien sprechen für ein Zusammenspiel von genetischen und umweltbedingten Faktoren für die Pathogenese psychiatrischer Erkrankungen, insbesondere affektiven Störungen und Angststörungen (Merikangas & Swendsen, 1997). Während epidemiologische Studien bereits lange die Bedeutung von Gen-x-Umwelt-Interaktionen bei psychiatrischen Erkrankungen verteidigt haben (Cadoret, Yates, Troughton, Woodworth & Stewart, 1995; Kendler & Eaves, 1986), wurden Studien zur Untersuchung dieser Interaktionen auf molekularer Ebene erst seit 2003 veröffentlicht.

Der erste molekulare Nachweis einer Gen-x-Umwelt-Interaktion in der Pathogenese von depressiven Episoden kam von einem bahnbrechenden Aufsatz der Avshalom-Caspis-Gruppe (Caspi et al., 2003). Im Jahr 2003 untersuchten Caspi et al. Varianten der Promotor-Region des Serotonin-Transporter-Gens (5-HTTLPR), welche die Transporterfunktion beeinflussen. Es konnte eine Assoziation des kurzen (S)-Allels mit der Abnahme der Transporter-Funktion gezeigt werden (Caspi et al., 2003; Lesch et al., 1996). Caspi et al. haben belastende Lebensereignisse in der Analyse berücksichtigt. Sie konnten zeigen, dass es zwar keine reinen genetischen Effekte dieses Polymorphismus gab, dass aber Träger des S-Allels ein höheres Risiko für depressive Symptome und Suizidalität hatten, wenn sie belastenden Lebensereignissen und Misshandlungen in der Kindheit ausgesetzt waren (Caspi, Hariri, Holmes, Uher & Moffitt, 2010; Caspi et al., 2003). Die Gen-x-Umwelt-Interaktion zwischen 5-HTTLPR und Stress ist eine der am meisten replizierten Befunde in der psychiatrischen Genetik in unterschiedlichen Populationen und verschiedenen Designs geworden (Caspi et al., 2010; Karg, Burmeister, Shedden & Sen, 2011). Allerdings waren nicht alle Studien in der Lage, eine signifikante Interaktion zu belegen, und negative Metaanalysen (Munafò, Durrant, Lewis & Flint, 2009; Risch et al., 2009) richteten die Aufmerksamkeit auf wichtige Aspekte des Studiendesigns der Gen-x-Umwelt-Interaktionen (Caspi et al., 2010; Karg et al., 2011; Rutter, 2010).

Es war nun deutlich geworden, dass die Analyse und Bewertung der Umweltstressoren genauso detailliert erfolgen müsse wie für die genetischen Polymorphismen. Tatsächlich können die Depression bzw. depressive Symptome konsistent vorhergesagt werden, wenn Polymorphismen des 5-HTTLPR mit Misshandlungen in der Kindheit oder schweren Krankheiten interagieren (Antypa & Van der Does, 2010; Brown & Harris, 2008; Caspi et al., 2010; Karg et al., 2011; Kaufman et al., 2004; Ritchie et al., 2009; Uher & McGuffin, 2010).

Wenn dagegen generell belastende Lebensereignisse als Umweltvariable gewählt werden, lieferte dies häufig kontroverse Ergebnisse, was möglicherweise auf die weitere Definition des Stressors bzgl. Quantität, Qualität, Dauer und Zeitpunkt zurückzuführen ist (Caspi et al., 2010; Karg et al., 2011; Rutter, 2010). Dies konnte nun auch in einer Metaanalyse gezeigt werden (Karg et al., 2011). Die 5-HTTLPR-Gen-x-Umwelt-Interaktionen können nicht nur depressive Syndrome vorher-sagen, zahlreiche Studien unterstützen nun ihre Auswirkungen auf andere stressbedingte Erkrankungen und Phänotypen wie posttraumatische Belastungsstörung (PTSD), Suizidalität, Alkoholkonsum, Drogenkonsum, Schlafstörungen und Angst.

Zwar ist der Polymorphismus im Serotonin-Transporter der bekannteste, er ist aber nicht der einzige genetische Polymorphismus, der mit der Interaktion mit belastenden Lebensereignissen eine Depression vorhersagen kann. Einige Studien haben Gen-x-Umwelt-Interaktionen von Polymorphismen in Genen untersucht, die ebenfalls mit der Pathophysiologie der Depression in Zusammenhang stehen, einschließlich des Stress-Hormon-Systems und der Gene, die an der Neurogenese beteiligt sind. Unsere Gruppe fand Interaktionen von Polymorphismen in dem Corticotropin-Rezeptor-1 (CRHR1)-Gen mit Kindesmissbrauch, die bei Erwachsenen depressive Symptome in einer innerstädtischen afroamerikanischen Stichprobe von über 400 Personen vorhersagen konnten (Bradley et al., 2008). Wir zeigten eine protektive Wirkung zweier CRHR1 Haplotypen, Personen mit besonders schwerem Kindesmissbrauch und homozygot für diese protektiven Haplotypen hatten signifikant weniger depressive Symptome als missbrauchte Personen, die andere Haplotypen aufwiesen. Dieser Befund konnte in zwei weiteren Kohorten mit unterschiedlichen Ethnien repliziert werden (Bradley et al., 2008; Polanczyk et al., 2009).

Über den Einfluss von Gen-x-Umwelt-Interaktionen auf depressive Symptome wurde auch für andere Gene des Stresshormon-Systems berichtet, zum Beispiel für den Glucocorticoid-Rezeptor (GR) (Bet et al., 2009; Binder et al., 2008; Xie et al., 2010). Weitere Hinweise konnten für das Oxytocin-Rezeptor-Gen (Thompson, Parker, Hallmayer, Waugh & Gotlib, 2011) und das Dopamin-D2-Rezeptor-Gen (Vaske, Makarios, Boisvert, Beaver & Wright, 2009) gefunden werden.

Da in der Entwicklung einer Depression wohl viele Gene eine Rolle spielen, ist es nicht verwunderlich, dass Gen-x-Gen-x-Umwelt-Interaktionen festgestellt wurden. So konnten Interaktionen des 5-HTTLPR mit Polymorphismen in BDNF, COMT sowie CRHR1 mit belastenden Lebensereignissen depressive Symptome vorhersagen (Aguilera et al., 2009; Conway, Hammen, Brennan, Lind & Najman, 2010; Ressler et al., 2010). Yang et al. (2010) berichteten über interaktive Effekte von BDNF- und GSK3B-Polymorphismen mit belastenden Lebensereignissen, die eine depressive Episode beeinflussen, und weitere Gen-x-Gen-x-Umwelt-Interaktionen sind durchaus wahrscheinlich (Yang et al., 2010).

In den letzten Jahren hat sich gezeigt, dass reine genetische Effekte in der Depression schwach ausgeprägt sind (Lewis et

al., 2010), Gen-x-Umwelt-Interaktionen könnten dafür möglicherweise die stärkeren Prädiktoren bei dieser Erkrankung darstellen (Uher, 2008). Es ist zudem bemerkenswert, dass das gleiche Allel, das in Verbindung mit negativen Lebensereignissen wie Missbrauch in der Kindheit das Erkrankungsrisiko erhöht, in einem positiven Umfeld durchaus vorteilhaft sein kann (Belsky et al., 2009; Caspi et al., 2007).

Daten aus diesen Studien untermauern nun die Hypothese, dass Gene und Umweltfaktoren signifikante Interaktionseffekte in der Entstehung einer Depression haben können, ohne dass dabei reine genetische Effekte eine grundlegende Rolle spielen. Dies wurde bereits durch Daten aus Zwillingsstudien unterstützt. Es wurde gezeigt, dass Gen und Umweltfaktoren multiplikativ, nicht additiv an der Entstehung einer Depression beteiligt sind (Uher, 2008). Darüber hinaus wurden für die meisten der berichteten Gen-x-Umwelt-Interaktionen keine reinen Gen-Effekte gefunden. Es ist daher wahrscheinlich, dass Umweltfaktoren in diesen Interaktionen durch genetische Faktoren reguliert werden.

Während die biologischen/molekularen Mechanismen, die den Gen-x-Umwelt-Interaktionen zugrunde liegen, noch nicht geklärt sind, impliziert ein plausibles Modell, dass Umweltfaktoren lang andauernde Effekte auf die DNA-Struktur haben können, und dies in einer allelspezifischen Art und Weise. Diese DNA-Strukturveränderungen sind DNA-Methylierung oder Histon-Modifikation. Die Auswirkungen von Kindheitstraumata auf DNA-Methylierung und Histon-Modifikation mit anschließender Änderung der Genexpression und Verhalten konnten in Mausmodellen mit depressivem Phänotyp gezeigt werden (Murgatroyd et al., 2009; Tsankova, Renthal, Kumar & Nestler, 2007) und werden durch Daten aus menschlichem post-mortem Hirngewebe (McGowan et al., 2009) sowie aus lymphoblastoiden Zelllinien (Beach, Brody, Todorov, Gunter & Philibert, 2011) unterstützt. Darüber hinaus kann die epigenetische Erinnerung an Umwelterfahrungen allelspezifisch sein und daher dazu dienen, genetische Anfälligkeit mit Umwelteinflüssen zu verbinden, um Phänotypen des Verhaltens besser zu definieren (Meaburn, Schalkwyk & Mill, 2010).

■ Schlussfolgerung und Ausblick

Genetische Analysen sind mit die wichtigsten Untersuchungsmethoden der modernen psychiatrischen Forschung geworden. Gerade nach der Entschlüsselung des menschlichen Genoms im Februar 2001 stieg die Anzahl der genetischen Studien in der psychiatrischen Forschung deutlich an (Lander et al., 2001; Venter et al., 2001). Verglichen mit der bipolaren affektiven Störung oder der Schizophrenie, wurden zur unipolaren Depression aber verhältnismäßig wenige Studien durchgeführt. Es wurden biologisch plausible Kandidatengene untersucht, ebenso wie hypothesenfreie genomweite Analysen durchgeführt. Die meisten Studien konnten allerdings bisher keine Gene zweifelsfrei identifizieren, die das Risiko, an einer Depression zu erkranken, erhöhen oder einen wichtigen Pathomechanismus erklären. Eine Ausnahme könnte das

von uns identifizierte SLC6A15 sein (Kohli et al., 2011), das sowohl von der humangenetischen Seite als auch zusammen mit Endophänotypen und Tiermodellen ein schlüssiges Bild bietet. Eine genetisch oder durch Umweltfaktoren ausgelöste verminderte Expression dieses Gens im Hippocampus kann zu einer gestörten Funktion dieser für die Depression wichtigen Hirnstruktur und damit zu depressiven Symptomen führen. Da dieses Gen zu der Genfamilie zählt, zu der auch die Monoamintransporter zählen, könnte es eine neue Zielstruktur für Antidepressiva sein.

Trotz dieses positiven Befundes ist es klar, dass sich psychiatrische Störungen wie die unipolare Depression durch eine Komplexität auf mehreren Ebenen auszeichnet. Allein die verschiedenen genetischen Mechanismen, aber auch die genetische und phänotypische Heterogenität und nicht zuletzt die beeinflussenden Umweltfaktoren erschweren die Suche nach den der Depression zugrunde liegenden Genen.

Es ist daher unwahrscheinlich, dass eine einzelne Strategie, genetische Risikofaktoren zu identifizieren, ausreichen wird. Vielmehr werden verschiedene Strategien bzw. Ansatzpunkte notwendig sein, um die Komplexität wenigstens annähernd zu erfassen. In diesem Sinne könnte zum Beispiel eine genomweite Assoziationsstudie mit Gen-Expressions-Analysen, funktionellen Daten wie funktionelle Kernspintomografie und Tiermodellen kombiniert werden, wie dies in unserer GWAS-Studie erfolgte (Kohli et al., 2011). Da die Umweltfaktoren wohl einen erheblichen Anteil an der Entstehung einer Depression haben, wird sich die Aufmerksamkeit noch mehr auf Gen-x-Umwelt-Interaktionen richten, insbesondere da starke rein genetische Effekte immer unwahrscheinlicher werden. Zusätzlich wird man versuchen, die Stichprobengrößen der GWAS durch Metaanalysen zu erhöhen. Eine Optimierung der Phänotypisierung wird ebenso angestrebt werden müssen. Nach wie vor fehlen objektive Laborwerte, wie zum Beispiel der Blutzuckerwert beim Diabetes mellitus, und depressive Symptome können sehr unterschiedlich ausgeprägt sein. Dies erschwert eine einheitliche Phänotypisierung. Ein Ausweg wäre, sich auf Subgruppen mit einer bestimmten depressiven Symptomatik zu konzentrieren, oder spezifische Endophänotypen, wie zum Beispiel die Stress-Hormon-Achse (Holsboer, 2000), zu untersuchen.

Wenn man die geringe individuelle Effektstärke der wenigen identifizierten Risiko-Gene und den erheblichen Einfluss der Umweltfaktoren bedenkt, so ist es sehr unwahrscheinlich, dass genetische Tests in kurzer Zeit diagnostisch wertvolle Ergebnisse liefern würden (Annes, Giovanni & Murray, 2010; Couzin, 2008; Maher, 2008). Andererseits sollte das Ziel sein, durch die genetischen Befunde die diagnostischen Kategorien zu überprüfen und gegebenenfalls anzupassen, auch auf der Basis eines verbesserten pathophysiologischen Verständnisses. Insbesondere sollten die genetischen Analysen auch neue biologische Netzwerke identifizieren, die neue Therapiemöglichkeiten und letztendlich eine individuelle personalisierte Medizin ermöglichen (Holsboer, 2008).

■ Literatur

- Abkevich, V., Camp, N.J., Hensel, C.H., Neff, C.D., Russell, D.L., Hughes, D.C., Plenk, A.M., Lowry, M.R., Richards, R.L., Carter, C., Frech, G.C., Stone, S., Rowe, K., Chau, C.A., Cortado, K., Hunt, A., Luce, K., O'Neil, G., Poarch, J., Potter, J., Poulsen, G.H., Saxton, H., Bernat-Sestak, M., Thompson, V., Gutin, A., Skolnick, M.H., Shattuck, D. & Cannon-Albright, L. (2003). Predisposition locus for major depression at chromosome 12q22-12q23.2. *American Journal of Human Genetics*, 73, 1271-81.
- Aguilera, M., Arias, B., Wichers, M., Barrantes-Vidal, N., Moya, J., Villa, H., van Os, J., Ibanez, M.I., Ruiperez, M.A., Ortet, G. & Fananas, L. (2009). Early adversity and 5-HTT/BDNF genes: new evidence of gene-environment interactions on depressive symptoms in a general population. *Psychological Medicine*, 39, 1425-32.
- Altshuler, D., Pollara, V.J., Cowles, C.R., Van Etten, W.J., Baldwin, J., Linton, L. & Lander, E.S. (2000). An SNP map of the human genome generated by reduced representation shotgun sequencing. *Nature* 407, 513-6.
- Annes, J.P., Giovanni, M.A., & Murray, M.F. (2010). Risks of pre-symptomatic direct-to-consumer genetic testing. *New England Journal of Medicine*, 363, 1100-1.
- Antypa, N. & Van der Does, A.J. (2010). Serotonin transporter gene, childhood emotional abuse and cognitive vulnerability to depression. *Genes, Brain and Behavior*, 9, 615-20.
- Barden, N., Harvey, M., Gagne, B., Shink, E., Tremblay, M., Raymond, C., Labbe, M., Villeneuve, A., Rochette, D., Bordeleau, L., Stadler, H., Holsboer, F. & Muller-Myhsok, B. (2006). Analysis of single nucleotide polymorphisms in genes in the chromosome 12Q24.31 region points to P2RX7 as a susceptibility gene to bipolar affective disorder. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 141B, 374-82.
- Beach, S.R., Brody, G.H., Todorov, A.A., Gunter, T.D. & Philibert, R.A. (2011). Methylation at 5HTT mediates the impact of child sex abuse on women's antisocial behavior: an examination of the Iowa adoptee sample. *Psychosomatic Medicine*, 73, 83-7.
- Belmaker, R.H. (2004). Bipolar Disorder. *New England Journal of Medicine*, 351, 476-486.
- Belmaker, R.H. & Agam, G. (2008). Major depressive disorder. *New England Journal of Medicine*, 358, 55-68.
- Belsky, J., Jonassaint, C., Pluess, M., Stanton, M., Brummett, B. & Williams, R. (2009). Vulnerability genes or plasticity genes? *Molecular Psychiatry*, 14, 746-54.
- Bet, P.M., Penninx, B.W., Bochdanovits, Z., Uitterlinden, A.G., Beekman, A.T., van Schoor, N.M., Deeg, D.J. & Hoogendijk, W.J. (2009). Glucocorticoid receptor gene polymorphisms and childhood adversity are associated with depression: New evidence for a gene-environment interaction. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 150B, 660-9.
- Binder, E.B. (2009). The role of FKBP5, a co-chaperone of the glucocorticoid receptor in the pathogenesis and therapy of affective and anxiety disorders. *Psychoneuroendocrinology*, 34 Suppl 1, S186-95.
- Binder, E.B., Bradley, R.G., Liu, W., Epstein, M.P., Deveau, T.C., Mercer, K.B., Tang, Y., Gillespie, C.F., Heim, C.M., Nemeroff, C.B., Schwartz, A.C., Cubells, J.F. & Ressler, K.J. (2008). Association of FKBP5 polymorphisms and childhood abuse with risk of posttraumatic stress disorder symptoms in adults. *JAMA* 299, 1291-305.
- Binder, E.B. & Cubells, J.F. (2009). Genetics and Genomics. In A.F. Schatzberg & C. Nemeroff (Eds.), *Textbook of Psychopharmacology: American Psychiatric Publishing*.
- Binder, E.B., Salyakina, D., Lichtner, P., Wochnik, G.M., Ising, M., Putz, B., Papiol, S., Seaman, S., Lucae, S., Kohli, M.A., Nickel, T., Kunzel, H.E., Fuchs, B., Majer, M., Pfennig, A., Kern, N., Brunner, J., Modell, S., Baghai, T., Deiml, T., Zill, P., Bondy, B., Rupprecht, R., Messer, T., Kohnlein, O., Dabitz, H., Bruckl, T., Muller, N., Pfister, H., Lieb, R., Mueller, J.C., Lohmussaar, E., Strom, T.M., Bettecken, T., Meitinger, T., Uhr, M., Rein, T., Holsboer, F. & Muller-Myhsok, B. (2004). Polymorphisms in FKBP5 are associated with increased recurrence of depressive episodes and rapid response to antidepressant treatment. *Nature Genetics*, 36, 1319-25.
- Bosker, F.J., Hartman, C.A., Nolte, I.M., Prins, B.P., Terpstra, P., Posthuma, D., van Veen, T., Willemsen, G., Derijk, R.H., de Geus, E.J., Hoogendijk, W.J., Sullivan, P.F., Penninx, B.W., Boomsma, D.I., Snieder, H. & Nolen, W.A. (2010). Poor replication of candidate genes for major depressive disorder using genome-wide association data. *Molecular Psychiatry*.
- Boyce, W.T. & Ellis, B.J. (2005). Biological sensitivity to context: I. An evolutionary-developmental theory of the origins and functions of stress reactivity. *Development and Psychopathology*, 17, 271-301.
- Bradley, R.G., Binder, E.B., Epstein, M.P., Tang, Y., Nair, H.P., Liu, W., Gillespie, C. F., Berg, T., Evces, M., Newport, D.J., Stowe, Z.N., Heim, C.M., Nemeroff, C.B., Schwartz, A., Cubells, J.F. & Ressler, K.J. (2008). Influence of child abuse on adult depression: moderation by the corticotropin-releasing hormone receptor gene. *Archives of General Psychiatry*, 65, 190-200.
- Brent, D., Melhem, N., Ferrell, R., Emslie, G., Wagner, K.D., Ryan, N., Vitiello, B., Birmaher, B., Mayes, T., Zelazny, J., Onorato, M., Devlin, B., Clarke, G., DeBar, L. & Keller, M. (2010). Association of FKBP5 polymorphisms with suicidal events in the Treatment of Resistant Depression in Adolescents (TORDIA) study. *American Journal of Psychiatry*, 167, 190-7.
- Brown, G.W., & Harris, T.O. (2008). Depression and the serotonin transporter 5-HTTLPR polymorphism: a review and a hypothesis concerning gene-environment interaction. *Journal of Affective Disorders*, 111, 1-12.
- Burmeister, M., McInnis, M.G. & Zollner, S. (2008). Psychiatric genetics: progress amid controversy. *Nature Reviews Genetics*, 9, 527-40.
- Busjahn, A. (2002). Twin registers across the globe: what's out there in 2002? *Twin Research and Human Genetics*, 5, v-vi.
- Cadoret, R.J. (1986). Adoption studies: historical and methodological critique. *Psychiatric Developments*, 4, 45-64.
- Cadoret, R.J., Yates, W.R., Troughton, E., Woodworth, G. & Stewart, M.A. (1995). Genetic-environmental interaction in the genesis of aggressivity and conduct disorders. *Archives of General Psychiatry*, 52, 916-24.
- Camp, N.J., Lowry, M.R., Richards, R.L., Plenk, A.M., Carter, C., Hensel, C.H., Abkevich, V., Skolnick, M.H., Shattuck, D., Rowe, K.G., Hughes, D.C. & Cannon-Albright, L.A. (2005). Genome-wide linkage analyses of extended Utah pedigrees identifies loci that influence recurrent, early-onset major depression and anxiety disorders. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 135, 85-93.

- Caspi, A., Hariri, A. R., Holmes, A., Uher, R., & Moffitt, T. E. (2010). Genetic sensitivity to the environment: the case of the serotonin transporter gene and its implications for studying complex diseases and traits. *American Journal of Psychiatry*, 167, 509-27.
- 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, 386-9.
- Caspi, A., Williams, B., Kim-Cohen, J., Craig, I.W., Milne, B.J., Poulton, R., Schalkwyk, L.C., Taylor, A., Werts, H. & Moffitt, T.E. (2007). Moderation of breastfeeding effects on the IQ by genetic variation in fatty acid metabolism. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 104, 18860-5.
- Cichon, S., Craddock, N., Daly, M., Faraone, S.V., Gejman, P.V., Kelsoe, J., Lehner, T., Levinson, D.F., Moran, A., Sklar, P. & Sullivan, P.F. (2009). Genomewide association studies: history, rationale, and prospects for psychiatric disorders. *American Journal of Psychiatry*, 166, 540-56.
- Clarke, M.C., Tanskanen, A., Huttunen, M., Whittaker, J.C. & Cannon, M. (2009). Evidence for an interaction between familial liability and prenatal exposure to infection in the causation of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 166, 1025-30.
- Conway, C.C., Hammen, C., Brennan, P.A., Lind, P.A. & Najman, J.M. (2010). Interaction of chronic stress with serotonin transporter and catechol-O-methyltransferase polymorphisms in predicting youth depression. *Depression and Anxiety*, 27, 737-45.
- Couzin, J. (2008). Science and commerce. Gene tests for psychiatric risk polarize researchers. *Science*, 319, 274-7.
- Crellin, R., Bottiglieri, T. & Reynolds, E.H. (1993). Foliates and psychiatric disorders. Clinical potential. *Drugs*, 45, 623-36.
- D'Aquila, P.S., Collu, M., Gessa, G.L. & Serra, G. (2000). The role of dopamine in the mechanism of action of antidepressant drugs. *European Journal of Pharmacology*, 405, 365-73.
- De Luca, V., Mueller, D.J., Tharmalingam, S., King, N. & Kennedy, J.L. (2004). Analysis of the novel TPH2 gene in bipolar disorder and suicidality. *Molecular Psychiatry*, 9, 896-7.
- Dudbridge, F. & Gusnanto, A. (2008). Estimation of significance thresholds for genomewide association scans. *Genetic Epidemiology*, 32, 227-34.
- Edelman, G.M. & Gally, J.A. (2001). Degeneracy and complexity in biological systems. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 98, 13763-8.
- Ewald, H., Flint, T., Kruse, T.A. & Mors, O. (2002). A genome-wide scan shows significant linkage between bipolar disorder and chromosome 12q24.3 and suggestive linkage to chromosomes 1p22-21, 4p16, 6q14-22, 10q26 and 16p13.3. *Molecular Psychiatry*, 7, 734-44.
- Fallin, M.D., Lasseter, V.K., Wolyniec, P.S., McGrath, J.A., Nestadt, G., Valle, D., Liang, K.Y. & Pulver, A.E. (2004). Genomewide linkage scan for bipolar-disorder susceptibility loci among Ashkenazi Jewish families. *American Journal of Human Genetics*, 75, 204-19.
- Ferreira, M.A., O'Donovan, M.C., Meng, Y.A., Jones, I.R., Ruderfer, D.M., Jones, L., Fan, J., Kirov, G., Perlis, R.H., Green, E.K., Smoller, J.W., Grozeva, D., Stone, J., Nikolov, I., Chambert, K., Hamshere, M.L., Nimgaonkar, V.L., Moskvina, V., Thase, M.E., Caesar, S., Sachs, G.S., Franklin, J., Gordon-Smith, K., Ardlie, K.G., Gabriel, S.B., Fraser, C., Blumentiel, B., Defelice, M., Breen, G., Gill, M., Morris, D.W., Elkin, A., Muir, W.J., McGhee, K.A., Williamson, R., MacIntyre, D.J., MacLean, A.W., St, C.D., Robinson, M., Van Beck, M., Pereira, A.C., Kandaswamy, R., McQuillin, A., Collier, D.A., Bass, N.J., Young, A.H., Lawrence, J., Ferrier, I.N., Anjorin, A., Farmer, A., Curtis, D., Scolnick, E. M., McGuffin, P., Daly, M.J., Corvin, A.P., Holmans, P.A., Blackwood, D.H., Gurling, H.M., Owen, M.J., Purcell, S.M., Sklar, P. & Craddock, N. (2008). Collaborative genome-wide association analysis supports a role for ANK3 and CACNA1C in bipolar disorder. *Nature Genetics*, 40, 1056-8.
- Goltser-Dubner, T., Galili-Weisstub, E. & Segman, R.H. (2010). Genetics of unipolar major depressive disorder. *Israel Journal of Psychiatry & Related Sciences*, 47, 72-82.
- Green, E.K., Grozeva, D., Jones, I., Jones, L., Kirov, G., Caesar, S., Gordon-Smith, K., Fraser, C., Forty, L., Russell, E., Hamshere, M.L., Moskvina, V., Nikolov, I., Farmer, A., McGuffin, P., Holmans, P.A., Owen, M.J., O'Donovan, M.C. & Craddock, N. (2010). The bipolar disorder risk allele at CACNA1C also confers risk of recurrent major depression and of schizophrenia. *Molecular Psychiatry*, 15, 1016-22.
- Green, E.K., Grozeva, D., Raybould, R., Elvidge, G., Macgregor, S., Craig, I., Farmer, A., McGuffin, P., Forty, L., Jones, L., Jones, I., O'Donovan, M.C., Owen, M.J., Kirov, G. & Craddock, N. (2009). P2RX7: A bipolar and unipolar disorder candidate susceptibility gene? *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 150B, 1063-9.
- Grigoriou-Serbanescu, M., Herms, S., Muhleisen, T.W., Georgi, A., Diaconu, C.C., Strohmaier, J., Czerski, P., Hauser, J., Leszczynska-Rodziewicz, A., Jamra, R. A., Babadjanova, G., Tiganov, A., Krasnov, V., Kapiletti, S., Neagu, A.I., Vollmer, J., Breuer, R., Rietschel, M., Nothen, M.M., Cichon, S. & Propping, P. (2009). Variation in P2RX7 candidate gene (rs2230912) is not associated with bipolar I disorder and unipolar major depression in four European samples. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 150B, 1017-21.
- Hariri, A.R., Mattay, V.S., Tessitore, A., Kolachana, B., Fera, F., Goldman, D., Egan, M.F. & Weinberger, D.R. (2002). Serotonin transporter genetic variation and the response of the human amygdala. *Science*, 297, 400-3.
- Harris, E.C. & Barraclough, B. (1998). Excess mortality of mental disorder. *British Journal of Psychiatry*, 173, 11-53.
- Hashimoto, K., Shimizu, E. & Iyo, M. (2004). Critical role of brain-derived neurotrophic factor in mood disorders. *Brain Research Reviews*, 45, 104-14.
- Heils, A., Teufel, A., Petri, S., Stober, G., Riederer, P., Bengel, D. & Lesch, K.P. (1996). Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *Journal of Neurochemistry*, 66, 2621-4.
- Hejjas, K., Szekely, A., Domotor, E., Halmai, Z., Balogh, G., Schilling, B., Sarosi, A., Faludi, G., Sasvari-Szekely, M. & Némoda, Z. (2009). Association between depression and the Gln460Arg polymorphism of P2RX7 gene: a dimensional approach. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 150B, 295-9.
- Hines, L.M. & Tabakoff, B. (2005). Platelet adenylyl cyclase activity: a biological marker for major depression and recent drug use. *Biological Psychiatry*, 58, 955-62.
- Hoggart, C.J., Clark, T.G., De Iorio, M., Whittaker, J.C. & Balding, D.J. (2008). Genome-wide significance for dense SNP and resequencing data. *Genetic Epidemiology*, 32, 179-85.

- 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, 248-58.
- 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, 1154-67.
- Holsboer, F. (2000). The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology*, 23, 477-501.
- Holsboer, F. (2008). How can we realize the promise of personalized antidepressant medicines? *Nature Reviews Neuroscience*, 9, 638-46.
- Horstmann, S., Lucae, S., Menke, A., Hennings, J.M., Ising, M., Roeske, D., Muller-Myhsok, B., Holsboer, F. & Binder, E.B. (2010). Polymorphisms in GRIK4, HTR2A, and FKBP5 show interactive effects in predicting remission to antidepressant treatment. *Neuropsychopharmacology*, 35, 727-40.
- Johansson, C., Jansson, M., Linner, L., Yuan, Q.P., Pedersen, N.L., Blackwood, D., Barden, N., Kelsoe, J. & Schalling, M. (2001). Genetics of affective disorders. *European Neuropsychopharmacology*, 11, 385-94.
- Karege, F., Perret, G., Bondolfi, G., Schwald, M., Bertschy, G. & Aubry, J.M. (2002). Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients. *Psychiatry Research*, 109, 143-8.
- Karelson, E. & Langel, U. (1998). Galaninergic signalling and adenylyl cyclase. *Neuropeptides*, 32, 197-210.
- Karg, K., Burmeister, M., Shedden, K. & Sen, S. (2011). The Serotonin Transporter Promoter Variant (5-HTTLPR), Stress, and Depression Metaanalysis Revisited: Evidence of Genetic Moderation. *Archives of General Psychiatry*.
- Karlsson, J.L. (1978). *Inheritance of Creative Intelligence*. Chicago: Nelson-Hall.
- 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 USA*, 101, 17316-21.
- Keller, M.C. & Miller, G. (2006). Resolving the paradox of common, harmful, heritable mental disorders: which evolutionary genetic models work best? *Behavioral and Brain Sciences*, 29, 385-404; discussion 405-52.
- Kendler, K.S. (1993). Twin studies of psychiatric illness. Current status and future directions. *Archives of General Psychiatry*, 50, 905-15.
- Kendler, K.S. (2001). Twin studies of psychiatric illness: an update. *Archives of General Psychiatry*, 58, 1005-14.
- Kendler, K.S. & Eaves, L.J. (1986). Models for the joint effect of genotype and environment on liability to psychiatric illness. *American Journal of Psychiatry*, 143, 279-89.
- Kendler, K.S., Gardner, C.O. & Prescott, C.A. (2006). Toward a comprehensive developmental model for major depression in men. *American Journal of Psychiatry*, 163, 115-24.
- Kendler, K.S., Gatz, M., Gardner, C.O. & Pedersen, N.L. (2006). A Swedish national twin study of lifetime major depression. *American Journal of Psychiatry*, 163, 109-14.
- Kendler, K.S., Kessler, R.C., Walters, E.E., MacLean, C., Neale, M.C., Heath, A.C. & Eaves, L.J. (1995). Stressful life events, genetic liability, and onset of an episode of major depression in women. *American Journal of Psychiatry*, 152, 833-42.
- Kendler, K.S., Neale, M.C., Kessler, R.C., Heath, A.C. & Eaves, L.J. (1993). The lifetime history of major depression in women. Reliability of diagnosis and heritability. *Archives of General Psychiatry*, 50, 863-70.
- Kim, S. & Misra, A. (2007). SNP genotyping: technologies and biomedical applications. *Annual Review of Biomedical Engineering*, 9, 289-320.
- Kirchheiner, J., Lorch, R., Lebedeva, E., Seeringer, A., Roots, I., Sasse, J. & Brockmoller, J. (2008). Genetic variants in FKBP5 affecting response to antidepressant drug treatment. *Pharmacogenomics*, 9, 841-6.
- Kloiber, S., Kohli, M.A., Brueckl, T., Ripke, S., Ising, M., Uhr, M., Menke, A., Unschuld, P.G., Horstmann, S., Salyakina, D., Muller-Myhsok, B., Binder, E. B., Holsboer, F. & Lucae, S. (2010). Variations in tryptophan hydroxylase 2 linked to decreased serotonergic activity are associated with elevated risk for metabolic syndrome in depression. *Molecular Psychiatry*, 15, 736-47.
- Kohli, M.A., Lucae, S., Saemann, P., Schmidt, M.V., Demirkan, A., Hek, K., Roeske, D., Alexander, M., Salyakina, D., Ripke, S., Hoehn, D., Specht, M., Menke, A., Hennings, J.M., Heck, A., Wolf, C., Ising, M., Schreiber, S., Czisch, M., Müller, M.B., Uhr, M., Bettecken, T., Becker, A., Schramm, J., Rietschel, M., Maier, W., Bradley, B., Ressler, K.J., Nöthen, M., Cichon, S., Craig, I. W., Breen, G., Lewis, C.M., Hofman, A., Tiemeier, H., van Duijn, C., Holsboer, F., Müller-Myhsok, B. & Binder, E.B. (2011). The neuronal transporter gene SLC6A15 confers risk to major depression. *Neuron*, 70, 252-265.
- Kohli, M.A., Salyakina, D., Pfennig, A., Lucae, S., Horstmann, S., Menke, A., Kloiber, S., Hennings, J., Bradley, B.B., Ressler, K.J., Uhr, M., Muller-Myhsok, B., Holsboer, F. & Binder, E.B. (2010). Association of genetic variants in the neurotrophic receptor-encoding gene NTRK2 and a lifetime history of suicide attempts in depressed patients. *Archives of General Psychiatry*, 67, 348-59.
- Kwok, P.Y. (2000). High-throughput genotyping assay approaches. *Pharmacogenomics*, 1, 95-100.
- Lander, E.S., Linton, L.M., Birren, B., Nusbaum, C., Zody, M. C., Baldwin, J., Devon, K., Dewar, K., Doyle, M., FitzHugh, W., Funke, R., Gage, D., Harris, K., Heaford, A., Howland, J., Kann, L., Lehoczky, J., LeVine, R., McEwan, P., McKernan, K., Meldrim, J., Mesirov, J.P., Miranda, C., Morris, W., Naylor, J., Raymond, C., Rosetti, M., Santos, R., Sheridan, A., Sougnez, C., Stange-Thomann, N., Stojanovic, N., Subramanian, A., Wyman, D., Rogers, J., Sulston, J., Ainscough, R., Beck, S., Bentley, D., Burton, J., Clee, C., Carter, N., Coulson, A., Deadman, R., Deloukas, P., Dunham, A., Dunham, I., Durbin, R., French, L., Grafham, D., Gregory, S., Hubbard, T., Humphray, S., Hunt, A., Jones, M., Lloyd, C., McMurray, A., Matthews, L., Mercer, S., Milne, S., Mullikin, J.C., Mungall, A., Plumb, R., Ross, M., Shownkeen, R., Sims, S., Waterston, R.H., Wilson, R.K., Hillier, L.W., McPherson, J.D., Marra, M.A.,

- Mardis, E.R., Fulton, L.A., Chinwalla, A.T., Pepin, K.H., Gish, W.R., Chissole, S.L., Wendl, M.C., Delehaunty, K.D., Miner, T.L., Delehaunty, A., Kramer, J. B., Cook, L.L., Fulton, R.S., Johnson, D.L., Minx, P.J., Clifton, S.W., Hawkins, T., Branscomb, E., Predki, P., Richardson, P., Wenning, S., Slezak, T., Doggett, N., Cheng, J.F., Olsen, A., Lucas, S., Elkin, C., Uberbacher, E., Frazier, M. et al. (2001). Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*, 409, 860-921.
- Lander, E.S. & Schork, N.J. (1994). Genetic dissection of complex traits. *Science*, 265, 2037-48.
- Lavebratt, C., Aberg, E., Sjöholm, L.K. & Forsell, Y. (2010). Variations in FKBP5 and BDNF genes are suggestively associated with depression in a Swedish population-based cohort. *Journal of Affective Disorders*, 125, 249-55.
- Lekman, M., Laje, G., Charney, D., Rush, A.J., Wilson, A.F., Sorant, A.J., Lipsky, R., Wisniewski, S.R., Manji, H., McMahon, F.J. & Paddock, S. (2008). The FKBP5-gene in depression and treatment response--an association study in the Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR*D) Cohort. *Biological Psychiatry*, 63, 1103-10.
- 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, 1527-31.
- Levinson, D.F. (2006). The genetics of depression: a review. *Biological Psychiatry*, 60, 84-92.
- Lewis, C.M., Ng, M.Y., Butler, A.W., Cohen-Woods, S., Uher, R., Pirlo, K., Weale, M. E., Schosser, A., Paredes, U.M., Rivera, M., Craddock, N., Owen, M.J., Jones, L., Jones, I., Korszun, A., Aitchison, K.J., Shi, J., Quinn, J.P., Mackenzie, A., Vollenweider, P., Waeber, G., Heath, S., Lathrop, M., Muglia, P., Barnes, M. R., Whittaker, J.C., Tozzi, F., Holsboer, F., Preisig, M., Farmer, A.E., Breen, G., Craig, I.W. & McGuffin, P. (2010). Genome-wide association study of major recurrent depression in the U.K. population. *American Journal of Psychiatry*, 167, 949-57.
- Lohmueller, K.E., Pearce, C.L., Pike, M., Lander, E.S. & Hirschhorn, J.N. (2003). Metaanalysis of genetic association studies supports a contribution of common variants to susceptibility to common disease. *Nature Genetics*, 33, 177-82.
- Lopez-Leon, S., Janssens, A.C., Gonzalez-Zuloeta Ladd, A.M., Del-Favero, J., Claes, S.J., Oostra, B.A. & van Duijn, C.M. (2008). Metaanalyses of genetic studies on major depressive disorder. *Molecular Psychiatry*, 13, 772-85.
- Lopez-Leon, S., Croes, E.A., Sayed-Tabatabaei, F.A., Claes, S., Van Broeckhoven, C. & van Duijn, C.M. (2005). The dopamine D4 receptor gene 48-base-pair-repeat polymorphism and mood disorders: a Metaanalysis. *Biological Psychiatry*, 57, 999-1003.
- Lopez, V.A., Detera-Wadleigh, S., Cardona, I., Kassem, L. & McMahon, F.J. (2007). Nested association between genetic variation in tryptophan hydroxylase II, bipolar affective disorder, and suicide attempts. *Biological Psychiatry*, 61, 181-6.
- Luca, S., Salyakina, D., Barden, N., Harvey, M., Gagne, B., Labbe, M., Binder, E.B., Uhr, M., Paez-Pereda, M., Sillaber, I., Ising, M., Bruckl, T., Lieb, R., Holsboer, F. & Muller-Myhsok, B. (2006). P2RX7, a gene coding for a purinergic ligand-gated ion channel, is associated with major depressive disorder. *Human Molecular Genetics*, 15, 2438-45.
- Maher, B. (2008). Personal genomes: The case of the missing heritability. *Nature*, 456, 18-21.
- Mahley, R. W., & Rall, S. C., Jr. (2000). Apolipoprotein E: far more than a lipid transport protein. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, 1, 507-37.
- Manji, H.K., Drevets, W.C. & Charney, D.S. (2001). The cellular neurobiology of depression. *Nature Medicine*, 7, 541-7.
- Manolio, T.A., Brooks, L.D. & Collins, F.S. (2008). A HapMap harvest of insights into the genetics of common disease. *Journal of Clinical Investigation*, 118, 1590-605.
- McGowan, P.O., Sasaki, A., D'Alessio, A.C., Dymov, S., Labonte, B., Szyf, M., Turecki, G. & Meaney, M.J. (2009). Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nature Neuroscience*, 12, 342-8.
- McGuffin, P., Cohen, S. & Knight, J. (2007). Homing in on depression genes. *American Journal of Psychiatry*, 164, 195-7.
- McGuffin, P., Katz, R., Watkins, S. & Rutherford, J. (1996). A hospital-based twin register of the heritability of DSM-IV unipolar depression. *Archives of General Psychiatry*, 53, 129-36.
- 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, 3337-45.
- McMahon, F.J., Akula, N., Schulze, T.G., Muglia, P., Tozzi, F., Detera-Wadleigh, S. D., Steele, C.J., Breuer, R., Strohmaier, J., Wendland, J.R., Mattheisen, M., Muhleisen, T.W., Maier, W., Nothen, M.M., Cichon, S., Farmer, A., Vincent, J. B., Holsboer, F., Preisig, M. & Rietschel, M. (2010). Metaanalysis of genome-wide association data identifies a risk locus for major mood disorders on 3p21.1. *Nature Genetics*, 42, 128-31.
- McMahon, F.J., Hopkins, P.J., Xu, J., McInnis, M.G., Shaw, S., Cardon, L., Simpson, S.G., MacKinnon, D.F., Stine, O.C., Sherrington, R., Meyers, D.A. & DePaulo, J.R. (1997). Linkage of bipolar affective disorder to chromosome 18 markers in a new pedigree series. *American Journal of Human Genetics*, 61, 1397-404.
- McQuillin, A., Bass, N.J., Choudhury, K., Puri, V., Kosmin, M., Lawrence, J., Curtis, D. & Gurling, H.M. (2009). Case-control studies show that a non-conservative amino-acid change from a glutamine to arginine in the P2RX7 purinergic receptor protein is associated with both bipolar- and unipolar-affective disorders. *Molecular Psychiatry*, 14, 614-20.
- Meaburn, E.L., Schalkwyk, L.C. & Mill, J. (2010). Allele-specific methylation in the human genome Implications for genetic studies of complex disease. *Epigenetics*, 5, 578-82.
- Merikangas, K.R. & Swendsen, J.D. (1997). Genetic epidemiology of psychiatric disorders. *Epidemiologic Reviews*, 19, 144-55.
- Middeldorp, C.M., Sullivan, P.F., Wray, N.R., Hottenga, J.J., de Geus, E.J., van den Berg, M., Montgomery, G.W., Coventry, W.L., Statham, D.J., Andrews, G., Slagboom, P.E., Boomsma, D.I. & Martin, N.G. (2009). Suggestive linkage on chromosome 2, 8, and 17 for lifetime major depression. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 150B, 352-8.
- Moffitt, T.E., Caspi, A. & Rutter, M. (2005). Strategy for investigating interactions between measured genes and measured environments. *Archives of General Psychiatry*, 62, 473-81.

- Muglia, P., Tozzi, F., Galwey, N.W., Francks, C., Upmanyu, R., Kong, X.Q., Antoniadis, A., Domenici, E., Perry, J., Rothen, S., Vandeleur, C.L., Mooser, V., Waeber, G., Vollenweider, P., Preisig, M., Lucae, S., Muller-Myhsok, B., Holsboer, F., Middleton, L.T. & Roses, A.D. (2010). Genome-wide association study of recurrent major depressive disorder in two European case-control cohorts. *Molecular Psychiatry*, 15, 589-601.
- Munafò, M.R., Durrant, C., Lewis, G. & Flint, J. (2009). Gene X environment interactions at the serotonin transporter locus. *Biological Psychiatry*, 65, 211-9.
- Murgatroyd, C., Patchev, A.V., Wu, Y., Micale, V., Bockmuhl, Y., Fischer, D., Holsboer, F., Wotjak, C.T., Almeida, O.F. & Spengler, D. (2009). Dynamic DNA methylation programs persistent adverse effects of early-life stress. *Nature Neuroscience*, 12, 1559-66.
- Murphy, J.M., Burke, J.D., Jr., Monson, R.R., Horton, N.J., Laird, N.M., Lesage, A., Sobol, A.M. & Leighton, A.H. (2008). Mortality associated with depression: a forty-year perspective from the Stirling County Study. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 43, 594-601.
- Nagy, G., Ronai, Z., Somogyi, A., Sasvari-Szekely, M., Rahman, O.A., Mate, A., Varga, T. & Nemoda, Z. (2008). P2RX7 Glu460Arg polymorphism is associated with depression among diabetic patients. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 32, 1884-8.
- Nesse, R.M. (2004). Natural selection and the elusiveness of happiness. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 359, 1333-47.
- 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, 651-5.
- Newton-Cheh, C. & Hirschhorn, J.N. (2005). Genetic association studies of complex traits: design and analysis issues. *Mutation Research*, 573, 54-69.
- Nothen, M.M., Propping, P. & Fimmers, R. (1993). Association versus linkage studies in psychosis genetics. *Journal of Medical Genetics*, 30, 634-7.
- Nurnberger, J.I., Jr., Foroud, T., Flury, L., Su, J., Meyer, E.T., Hu, K., Crowe, R., Edenberg, H., Goate, A., Bierut, L., Reich, T., Schuckit, M. & Reich, W. (2001). Evidence for a locus on chromosome 1 that influences vulnerability to alcoholism and affective disorder. *American Journal of Psychiatry*, 158, 718-24.
- O'Donovan, M.C., Craddock, N., Norton, N., Williams, H., Peirce, T., Moskvina, V., Nikolov, I., Hamshere, M., Carroll, L., Georgieva, L., Dwyer, S., Holmans, P., Marchini, J.L., Spencer, C.C., Howie, B., Leung, H.T., Hartmann, A.M., Moller, H.J., Morris, D.W., Shi, Y., Feng, G., Hoffmann, P., Propping, P., Vasilescu, C., Maier, W., Rietschel, M., Zammit, S., Schumacher, J., Quinn, E.M., Schulze, T.G., Williams, N.M., Giegling, I., Iwata, N., Ikeda, M., Darvasi, A., Shifman, S., He, L., Duan, J., Sanders, A.R., Levinson, D.F., Gejman, P.V., Cichon, S., Nothen, M.M., Gill, M., Corvin, A., Rujescu, D., Kirov, G., Owen, M. J., Buccola, N.G., Mowry, B.J., Freedman, R., Amin, F., Black, D.W., Silverman, J.M., Byerley, W.F. & Cloninger, C.R. (2008). Identification of loci associated with schizophrenia by genome-wide association and follow-up. *Nature Genetics*, 40, 1053-5.
- Ogren, S.O., Kuteeva, E., Hokfelt, T. & Kehr, J. (2006). Galanin receptor antagonists: a potential novel pharmacological treatment for mood disorders. *CNS Drugs*, 20, 633-54.
- Ogren, S.O., Schott, P.A., Kehr, J., Yoshitake, T., Misane, I., Mannstrom, P. & Sandin, J. (1998). Modulation of acetylcholine and serotonin transmission by galanin. Relationship to spatial and aversive learning. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 863, 342-63.
- Palucha, A., Klak, K., Branski, P., van der Putten, H., Flor, P.J. & Pilc, A. (2007). Activation of the mGlu7 receptor elicits antidepressant-like effects in mice. *Psychopharmacology (Berl)*, 194, 555-62.
- Papiol, S., Arias, B., Gasto, C., Gutierrez, B., Catalan, R. & Fananas, L. (2007). Genetic variability at HPA axis in major depression and clinical response to antidepressant treatment. *Journal of Affective Disorders*, 104, 83-90.
- Pe'er, I., Yelensky, R., Altshuler, D. & Daly, M.J. (2008). Estimation of the multiple testing burden for genomewide association studies of nearly all common variants. *Genetic Epidemiology*, 32, 381-5.
- Pilc, A., Chaki, S., Nowak, G. & Witkin, J.M. (2008). Mood disorders: regulation by metabotropic glutamate receptors. *Biochemical Pharmacology*, 75, 997-1006.
- Plomin, R. & Kosslyn, S.M. (2001). Genes, brain and cognition. *Nature Neuroscience*, 4, 1153-4.
- Plomin, R., Owen, M.J. & McGuffin, P. (1994). The genetic basis of complex human behaviors. *Science*, 264, 1733-9.
- Polanczyk, G., Caspi, A., Williams, B., Price, T.S., Danese, A., Sugden, K., Uher, R., Poulton, R. & Moffitt, T.E. (2009). Protective effect of CRHR1 gene variants on the development of adult depression following childhood maltreatment: replication and extension. *Archives of General Psychiatry*, 66, 978-85.
- Rasnick, M.M., Chaney, K.A. & Chen, J. (1996). G protein-mediated signal transduction as a target of antidepressant and antibipolar drug action: evidence from model systems. *Journal of Clinical Psychiatry*, 57, Suppl 13, 49-55; discussion 56-8.
- Ressler, K.J., Bradley, B., Mercer, K.B., Deveau, T.C., Smith, A.K., Gillespie, C.F., Nemeroff, C.B., Cubells, J.F. & Binder, E.B. (2010). Polymorphisms in CRHR1 and the serotonin transporter loci: gene x gene x environment interactions on depressive symptoms. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 153B, 812-24.
- Rietschel, M., Mattheisen, M., Frank, J., Treutlein, J., Degenhardt, F., Breuer, R., Steffens, M., Mier, D., Esslinger, C., Walter, H., Kirsch, P., Erk, S., Schnell, K., Herms, S., Wichmann, H.E., Schreiber, S., Jockel, K.H., Strohmaier, J., Roeske, D., Haenisch, B., Gross, M., Hoefels, S., Lucae, S., Binder, E.B., Wienker, T.F., Schulze, T.G., Schmal, C., Zimmer, A., Juraeva, D., Brors, B., Bettecken, T., Meyer-Lindenberg, A., Muller-Myhsok, B., Maier, W., Nothen, M.M. & Cichon, S. (2010). Genome-wide association-, replication-, and neuroimaging study implicates HOMER1 in the etiology of major depression. *Biological Psychiatry*, 68, 578-85.
- Risch, N., Herrell, R., Lehner, T., Liang, K. Y., Eaves, L., Hoh, J., Griem, A., Kovacs, M., Ott, J. & Merikangas, K.R. (2009). Interaction between the serotonin transporter gene (5-HTTLPR), stressful life events, and risk of depression: a Metaanalysis. *JAMA*, 301, 2462-71.

- Ritchie, K., Jaussent, I., Stewart, R., Dupuy, A.M., Courtet, P., Ancelin, M.L. & Malafosse, A. (2009). Association of adverse childhood environment and 5-HTTLPR Genotype with late-life depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, 70, 1281-8.
- Routledge, C. & Middlemiss, D.N. (1996). The 5-HT hypothesis of depression revisited. *Molecular Psychiatry*, 1, 437.
- Rutter, M. (2010). Gene-environment interplay. *Depression and Anxiety*, 27, 1-4.
- Sachidanandam, R., Weissman, D., Schmidt, S.C., Kakol, J.M., Stein, L.D., Marth, G., Sherry, S., Mullikin, J.C., Mortimore, B.J., Willey, D.L., Hunt, S.E., Cole, C.G., Coggill, P.C., Rice, C.M., Ning, Z., Rogers, J., Bentley, D.R., Kwok, P.Y., Mardis, E.R., Yeh, R.T., Schultz, B., Cook, L., Davenport, R., Dante, M., Fulton, L., Hillier, L., Waterston, R.H., McPherson, J.D., Gilman, B., Schaffner, S., Van Etten, W.J., Reich, D., Higgins, J., Daly, M.J., Blumenstiel, B., Baldwin, J., Stange-Thomann, N., Zody, M.C., Linton, L., Lander, E.S. & Altshuler, D. (2001). A map of human genome sequence variation containing 1.42 million single nucleotide polymorphisms. *Nature*, 409, 928-33.
- Shi, J., Potash, J.B., Knowles, J.A., Weissman, M.M., Coryell, W., Scheftner, W.A., Lawson, W.B., DePaulo, J.R., Jr., Gejman, P.V., Sanders, A.R., Johnson, J.K., Adams, P., Chaudhury, S., Jancic, D., Evgrafov, O., Zvinyatskovskiy, A., Ertman, N., Gladis, M., Neimanas, K., Goodell, M., Hale, N., Ney, N., Verma, R., Mirel, D., Holmans, P. & Levinson, D.F. (2011). Genome-wide association study of recurrent early-onset major depressive disorder. *Molecular Psychiatry*, 16, 193-201.
- Shink, E., Morissette, J., Sherrington, R. & Barden, N. (2005). A genome-wide scan points to a susceptibility locus for bipolar disorder on chromosome 12. *Molecular Psychiatry*, 10, 545-52.
- Shyn, S.I., Shi, J., Kraft, J.B., Potash, J.B., Knowles, J.A., Weissman, M.M., Garriock, H.A., Yokoyama, J.S., McGrath, P.J., Peters, E.J., Scheftner, W.A., Coryell, W., Lawson, W.B., Jancic, D., Gejman, P.V., Sanders, A.R., Holmans, P., Slager, S.L., Levinson, D.F. & Hamilton, S.P. (2011). Novel loci for major depression identified by genome-wide association study of Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression and Metaanalysis of three studies. *Molecular Psychiatry*, 16, 202-15.
- 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, 579-93.
- Sklar, P., Smoller, J.W., Fan, J., Ferreira, M.A., Perlis, R.H., Chambert, K., Nimgaonkar, V.L., McQueen, M.B., Faraone, S.V., Kirby, A., de Bakker, P.I., Ogdie, M.N., Thase, M.E., Sachs, G.S., Todd-Brown, K., Gabriel, S.B., Sougnez, C., Gates, C., Blumenstiel, B., Defelice, M., Ardlie, K.G., Franklin, J., Muir, W.J., McGhee, K.A., MacIntyre, D.J., McLean, A., VanBeck, M., McQuillin, A., Bass, N.J., Robinson, M., Lawrence, J., Anjorin, A., Curtis, D., Scolnick, E.M., Daly, M.J., Blackwood, D.H., Gurling, H.M. & Purcell, S.M. (2008). Whole-genome association study of bipolar disorder. *Molecular Psychiatry*, 13, 558-69.
- Slater, E. (1936). The Inheritance of Manic-depressive Insanity: (Section of Psychiatry). *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 29, 981-90.
- Smoller, J.W., Sheidley, B.R. & Tsuang, M.T. (2008). *Psychiatric Genetics: Applications in Clinical Practice*: American Psychiatric Publishing.
- Soronen, P., Mantere, O., Melartin, T., Suominen, K., Vuorilehto, M., Rytala, H., Arvilommi, P., Holma, I., Holma, M., Jylha, P., Valtonen, H. M., Haukka, J., Isometsa, E. & Paunio, T. (2011). P2RX7 gene is associated consistently with mood disorders and predicts clinical outcome in three clinical cohorts. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*.
- Sullivan, P.F., de Geus, E.J., Willemsen, G., James, M.R., Smit, J.H., Zandbelt, T., Arolt, V., Baune, B.T., Blackwood, D., Cichon, S., Coventry, W.L., Domschke, K., Farmer, A., Fava, M., Gordon, S.D., He, Q., Heath, A.C., Heutink, P., Holsboer, F., Hoogendijk, W.J., Hottenga, J.J., Hu, Y., Kohli, M., Lin, D., Lucae, S., Macintyre, D.J., Maier, W., McGhee, K.A., McGuffin, P., Montgomery, G.W., Muir, W.J., Nolen, W.A., Nothen, M.M., Perlis, R.H., Pirlo, K., Posthuma, D., Rietschel, M., Rizzu, P., Schosser, A., Smit, A.B., Smoller, J.W., Tzeng, J.Y., van Dyck, R., Verhage, M., Zitman, F.G., Martin, N.G., Wray, N.R., Boomsma, D.I. & Penninx, B.W. (2009). Genome-wide association for major depressive disorder: a possible role for the presynaptic protein piccolo. *Molecular Psychiatry*, 14, 359-75.
- Sullivan, P.F., Neale, M.C. & Kendler, K.S. (2000). Genetic epidemiology of major depression: review and Metaanalysis. *American Journal of Psychiatry*, 157, 1552-62.
- Tatro, E.T., Everall, I.P., Masliah, E., Hult, B.J., Lucero, G., Chana, G., Soontornniyomkij, V. & Achim, C.L. (2009). Differential expression of immunophilins FKBP51 and FKBP52 in the frontal cortex of HIV-infected patients with major depressive disorder. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, 4, 218-26.
- Thompson, R.J., Parker, K.J., Hallmayer, J.F., Waugh, C.E. & Gotlib, I.H. (2011). Oxytocin receptor gene polymorphism (rs2254298) interacts with familial risk for psychopathology to predict symptoms of depression and anxiety in adolescent girls. *Psychoneuroendocrinology*, 36, 144-7.
- Tienari, P., Wynne, L.C., Sorri, A., Lahti, I., Laksy, K., Moring, J., Naarala, M., Nieminen, P. & Wahlberg, K.E. (2004). Genotype-environment interaction in schizophrenia-spectrum disorder. Long-term follow-up study of Finnish adoptees. *British Journal of Psychiatry*, 184, 216-22.
- Tienari, P.J. & Wynne, L.C. (1994). Adoption studies of schizophrenia. *Annals of Medicine*, 26, 233-7.
- Tsai, S.J., Cheng, C.Y., Yu, Y.W., Chen, T.J. & Hong, C.J. (2003). Association study of a brain-derived neurotrophic-factor genetic polymorphism and major depressive disorders, symptomatology, and antidepressant response. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 123B, 19-22.
- Tsankova, N., Renthal, W., Kumar, A. & Nestler, E.J. (2007). Epigenetic regulation in psychiatric disorders. *Nature Reviews Neuroscience*, 8, 355-67.
- Uher, R. (2008). The implications of gene-environment interactions in depression: will cause inform cure? *Molecular Psychiatry*, 13, 1070-8.
- Uher, R. (2009). The role of genetic variation in the causation of mental illness: an evolution-informed framework. *Molecular Psychiatry*, 14, 1072-82.
- Uher, R. & McGuffin, P. (2010). The moderation by the serotonin transporter gene of environmental adversity in the etiology of depression: 2009 update. *Molecular Psychiatry*, 15, 18-22.

- Van Den Bogaert, A., Slegers, K., De Zutter, S., Heyrman, L., Norrback, K.F., Adolfsson, R., Van Broeckhoven, C. & Del-Favero, J. (2006). Association of brain-specific tryptophan hydroxylase, TPH2, with unipolar and bipolar disorder in a Northern Swedish, isolated population. *Archives of General Psychiatry*, 63, 1103-10.
- van Os, J., Kenis, G. & Rutten, B.P. (2010). The environment and schizophrenia. *Nature*, 468, 203-12.
- van Os, J., Rutten, B.P. & Poulton, R. (2008). Gene-environment interactions in schizophrenia: review of epidemiological findings and future directions. *Schizophrenia Bulletin*, 34, 1066-82.
- Vaske, J., Makarios, M., Boisvert, D., Beaver, K.M. & Wright, J.P. (2009). The interaction of DRD2 and violent victimization on depression: an analysis by gender and race. *Journal of Affective Disorders*, 112, 120-5.
- Velders, F.P., Kuningas, M., Kumari, M., Dekker, M.J., Uitterlinden, A.G., Kirschbaum, C., Hek, K., Hofman, A., Verhulst, F.C., Kivimaki, M., Van Duijn, C.M., Walker, B.R. & Tiemeier, H. (2011). Genetics of cortisol secretion and depressive symptoms: A candidate gene and genome wide association approach. *Psychoneuroendocrinology*.
- Venter, J.C., Adams, M.D., Myers, E.W., Li, P.W., Mural, R.W., Sutton, G.G., Smith, H.O., Yandell, M., Evans, C.A., Holt, R.A., Gocayne, J.D., Amanatides, P., Ballew, R.M., Huson, D.H., Wortman, J.R., Zhang, Q., Kodira, C.D., Zheng, X.H., Chen, L., Skupski, M., Subramanian, G., Thomas, P.D., Zhang, J., Gabor Miklos, G.L., Nelson, C., Broder, S., Clark, A.G., Nadeau, J., McKusick, V.A., Zinder, N., Levine, A.J., Roberts, R.J., Simon, M., Slayman, C., Hunkapiller, M., Bolanos, R., Delcher, A., Dew, I., Fasulo, D., Flanigan, M., Florea, L., Halpern, A., Hannenhalli, S., Kravitz, S., Levy, S., Mobarry, C., Reinert, K., Remington, K., Abu-Threideh, J., Beasley, E., Biddick, K., Bonazzi, V., Brandon, R., Cargill, M., Chandramouliswaran, I., Charlab, R., Chaturvedi, K., Deng, Z., Di Francesco, V., Dunn, P., Eilbeck, K., Evangelista, C., Gabrielian, A.E., Gan, W., Ge, W., Gong, F., Gu, Z., Guan, P., Heiman, T.J., Higgins, M.E., Ji, R.R., Ke, Z., Ketchum, K.A., Lai, Z., Lei, Y., Li, Z., Li, J., Liang, Y., Lin, X., Lu, F., Merkulov, G.V., Milshina, N., Moore, H.M., Naik, A.K., Narayan, V.A., Neelam, B., Nusskern, D., Rusch, D.B., Salzberg, S., Shao, W., Shue, B., Sun, J., Wang, Z., Wang, A., Wang, X., Wang, J., Wei, M., Wides, R., Xiao, C., Yan, C., et al. (2001). The sequence of the human genome. *Science*, 291, 1304-51.
- Viikki, M., Kampman, O., Anttila, S., Illi, A., Setälä-Soikkeli, E., Huuhka, M., Mononen, N., Lehtimäki, T. & Leinonen, E. (2011). P2RX7 polymorphisms Gln460Arg and His155Tyr are not associated with major depressive disorder or remission after SSRI or ECT. *Neuroscience Letters*, 493, 127-30.
- Walther, D.J. & Bader, M. (2003). A unique central tryptophan hydroxylase isoform. *Biochemical Pharmacology*, 66, 1673-80.
- Weiss, J.M., Bonsall, R.W., Demetrikopoulos, M.K., Emery, M.S. & West, C.H. (1998). Galanin: a significant role in depression? *Annals of the New York Academy of Sciences*, 863, 364-82.
- Wellcome Trust Case Control Consortium. (2007). Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature*, 447, 661-78.
- Williams, K.E., Marsh, W.K. & Rasgon, N.L. (2007). Mood disorders and fertility in women: a critical review of the literature and implications for future research. *Human Reproduction Update*, 13, 607-16.
- Witkin, J.M., Marek, G.J., Johnson, B.G. & Schoepp, D.D. (2007). Metabotropic glutamate receptors in the control of mood disorders. *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets*, 6, 87-100.
- Wray, N.R., Pergadia, M.L., Blackwood, D.H., Penninx, B.W., Gordon, S.D., Nyholt, D.R., Ripke, S., Macintyre, D.J., McGhee, K.A., Maclean, A.W., Smit, J.H., Hottenga, J.J., Willemsen, G., Middeldorp, C.M., de Geus, E. J., Lewis, C.M., McGuffin, P., Hickie, I.B., van den Oord, E.J., Liu, J.Z., Macgregor, S., McEvoy, B.P., Byrne, E.M., Medland, S.E., Statham, D.J., Henders, A.K., Heath, A.C., Montgomery, G.W., Martin, N.G., Boomsma, D.I., Madden, P.A. & Sullivan, P.F. (2010). Genome-wide association study of major depressive disorder: new results, Metaanalysis, and lessons learned. *Molecular Psychiatry*.
- Xie, P., Kranzler, H.R., Poling, J., Stein, M.B., Anton, R.F., Farrer, L.A. & Gelernter, J. (2010). Interaction of FKBP5 with childhood adversity on risk for post-traumatic stress disorder. *Neuropsychopharmacology*, 35, 1684-92.
- Yang, C., Xu, Y., Sun, N., Ren, Y., Liu, Z., Cao, X. & Zhang, K. (2010). The combined effects of the BDNF and GSK3B genes modulate the relationship between negative life events and major depressive disorder. *Brain Research*, 1355, 1-6.
- Zhang, X., Gainetdinov, R.R., Beaulieu, J.M., Sotnikova, T.D., Burch, L.H., Williams, R.B., Schwartz, D.A., Krishnan, K.R. & Caron, M.G. (2005). Loss-of-function mutation in tryptophan hydroxylase-2 identified in unipolar major depression. *Neuron*, 45, 11-6.
- Zhou, X., Tang, W., Greenwood, T.A., Guo, S., He, L., Geyer, M.A. & Kelsoe, J.R. (2009). Transcription factor SP4 is a susceptibility gene for bipolar disorder. *PLoS One*, 4, e5196.
- Zill, P., Baghai, T.C., Zwanzger, P., Schule, C., Eser, D., Rupprecht, R., Moller, H.J., Bondy, B. & Ackenheil, M. (2004). SNP and haplotype analysis of a novel tryptophan hydroxylase isoform (TPH2) gene provide evidence for association with major depression. *Molecular Psychiatry*, 9, 1030-6.
- Zobel, A., Schuhmacher, A., Jessen, F., Hofels, S., von Widdern, O., Metten, M., Pfeiffer, U., Hanses, C., Becker, T., Rietschel, M., Scheef, L., Block, W., Schild, H. H., Maier, W., & Schwab, S. G. (2010). DNA sequence variants of the FKBP5 gene are associated with unipolar depression. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 13, 649-60.
- Zubenko, G.S., Maher, B., Hughes, H.B., 3rd, Zubenko, W.N., Stiffler, J.S., Kaplan, B.B. & Marazita, M.L. (2003). Genome-wide linkage survey for genetic loci that influence the development of depressive disorders in families with recurrent, early-onset, major depression. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 123, 1-18.

■ Korrespondenzadresse:

Dr. med. Andreas Menke
 Max-Planck-Institut für Psychiatrie
 Kraepelinstr. 2-10
 80804 München
 Tel.: +49-89-30622-1
 Fax: +49-89-30622-605
 E-Mail: menke@mpipsy.kl.mpg.de

GWAS-Tabelle

Studie	Sample	Fälle	Kontrollen	Genomweite Signifikanz	Top Hits
Sullivan et al. 2009	Genetic Association Information Network (GAIN)	1.738	1.802		PCLO
	Netherlands Study of Depression (NESDA)				
	Netherlands Twin Registry (NTR)				
	NEMESIS				
	ARIADNE				
	Replikation	6.079	5.893		
Muglia et al. 2010	GSK Munich	1.022	1.000		CCND2
	GSK Lausanne	492	1.052		
Lewis et al. 2010	UK	1.636	1.594		BICC1
	Depression Case Control (DeCC)				
	Depression Network (DeNT)				
	Genome-Based Therapeutic Drugs for Depression (GEN-DEP)				
Shi et al. 2011	Genetics of Recurrent Early-Onset Depression (GenRED)	1.020	1.636		DSEL
	Molecular Genetics of Schizophrenia (MGS)				
Shyn et al. 2011	Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR*D)	1.221	1.636		rs12462886
	Molecular Genetics of Schizophrenia (MGS)				
Wray et al. 2010	MDD2000+ project	2.431	3.673		ADCY3
	Queensland Institute of Medical Research (QIMR)				GAL
	NESDA				
	NTR				
	University of Edinburgh				
	MGS				
Rietschel et al. 2010	University of Bonn	604	1.364		HOMER1
	PopGen				CPM
	Kora				
	Heinz Nixdorf Recall (HNR)				
	Replikation	409	541		
Kohli et al. 2011	Munich Antidepressant Response Signature (MARS)	353	366	SLC6A15	
	Replikation I	3.389	2.099		
	Replikation II	1.636	7.246		