

Diplomarbeit

**Die molekulare Uhr und das Ansprechen auf
Stimmungsstabilisierer bei Personen mit Bipolarer
Störung**

eingereicht von

Lisa-Marie Mally

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde
(Drⁱⁿ. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie

unter der Anleitung von

Priv.-Doz. Ass.-Prof. Dr.med. Dr.scient.med. Susanne Bengesser Bakk.rer.nat.

Univ. FÄ Priv.-Doz. Dr.med.univ. Dr.scient.med. Frederike Fellendorf

Graz, am 16.04.2026

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.

Graz, am 16.04.2026

Lisa-Marie Mally eh.

Zusammenfassung

Genetische Faktoren spielen in der Ätiopathogenese der bipolaren Erkrankungen eine große Rolle. Aktuell wird von einer erblichen Komponente von 60-85% ausgegangen. Ebenso ist die Pharmakogenetik im Zentrum der Forschung, um Therapieansprechen personalisiert vorher zu sagen. Ziel dieser Arbeit war es, zu untersuchen, ob genetische Polymorphismen in den CLOCK-Genen CLOCK, ARNTL und PER3 die Wirksamkeit der Phasenprophylaktika Lithium, Valproinsäure und Lamotrigin beeinflussen. Hierzu wurde eine retrospektive Analyse mittels ANCOVAs von 52 Teilnehmenden der BIPLONG-Studie der Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie am Universitätsklinikum Graz durchgeführt. Es erfolgte die Entnahme der DNA am Institut für Humangenetik am LKH Graz und die Genotypisierung am Medizinischen Labor Life & Brain in Bonn. Das Ansprechen auf die Medikation wurde mittels des ALDA-Score quantifiziert.

Die Ergebnisse zeigten einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen den genetischen Varianten des CLOCK-SNP *rs12649507* und dem Ansprechen auf die Prophylaxe mit Lithium und Lamotrigin. Während Patient*innen mit bipolarer Störung und homozygoter Ausprägung ein besseres Ansprechen auf die Medikation zeigten, zeigte sich für Lamotrigin in der heterozygoten Gruppe ein besseres Ansprechen.

In Zukunft könnten Untersuchungen mit größeren Stichprobenumfängen eventuell auch Informationen liefern, welche zur Entwicklung einer personalisierten und optimierten Therapie der bipolaren Störung beitragen könnten.

Abstract

Genetic factors play a role in the etiopathogenesis of bipolar disorder with a heritable component of approximately 60-85%. This thesis investigated the influence of genetic polymorphisms in circadian clock genes (CLOCK, ARNTL, PER3) on the effectiveness of mood stabilizer therapy with lithium, valproic acid and lamotrigine in people with bipolar disorder.

Therefore, the data of 52 participants of the BIPLONG-Study at the clinical department of Psychiatry and Psychotherapy of the University Hospital Graz were analyzed. The DNA was extracted at the Institute of Human Genetics in Graz and genotyped at the medical laboratory Life & Brain in Bonn. The efficiency of the therapy was quantified via ALDA-Score.

The results showed a significant association between the CLOCK-SNP rs12649507 and the effectiveness of the mood stabilizer therapy with lithium and lamotrigine. Patients with a homozygous genotype showed a significantly higher ALDA-score for the lithium treatment whereas in the lamotrigine group the heterozygous genotype showed a higher ALDA-score.

These findings suggest that genetics have an important effect on the therapy of bipolar disorder. For further investigation more studies including a larger sample size are needed.

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	III
Abstract.....	IV
Abkürzungen und deren Erklärung.....	1
Tabellenverzeichnis	3
Einleitung	4
1.1 Klassifikation der bipolaren Störung.....	4
1.2 depressive Episode	4
1.3 hypomanische und manische Episode	5
1.4 Epidemiologie.....	6
1.5 Ätiologie der Bipolaren Störung	7
1.5.1 Neurotransmitter-Dysbalance.....	8
1.5.2 Der Zirkadiane Rhythmus	9
1.5.3 Genetische Hintergründe bei Bipolarer Störung	11
1.6 Therapie	14
1.6.1 Pharmakologische Behandlung	14
1.6.2 Psychotherapeutische Behandlung	21
1.7 Fragestellungen und Hypothesen.....	21
Material und Methoden	22
2.1 Stichprobe.....	22
2.2 Ansprechen auf pharmakologische Phasenprophylaxe	22
2.3 Statistische Auswertung	23
Ergebnisse.....	24
3.1 Deskriptive Statistiken.....	24
3.2 Lithium	25
3.3 Valproinsäure.....	26
3.4 Lamotrigin	26
Diskussion	28
4.1 Limitationen	32
4.2 Konklusio	33
Literaturverzeichnis.....	35

Abkürzungen und deren Erklärung

ACE-Inhibitoren = Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer

ANCOVA = Kovarianzanalyse (Analysis of Covariance)

ARNTL = Aryl-Hydrocarbon-Rezeptor-Nukleär-Translokator-ähnliches Protein (auch BMAL1)

BMAL1 = Brain and Muscle ARNT-Like Protein 1

BMI = Body-Mass-Index

cAMP = zyklisches Adenosinmonophosphat

CLOCK = Circadian Locomotor Output Cycles Kaput

CRH = Corticotropin-Releasing-Hormon

CRY1 /CRY2 = Cryptochrom 1 / Cryptochrom 2

DGPPN = Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde

DNA = Desoxyribonukleinsäure

DSM-IV = Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen, 4. Auflage

E4BP4 = E4-binding protein 4

EEG = Elektroenzephalogramm

GABA = Gamma-Aminobuttersäure

GFR = glomeruläre Filtrationsrate

Gsk3-beta = Glykogensynthase-Kinase 3 Beta

GSNK1E = Casein-Kinase 1 Epsilon

GWAS = genomweite Assoziationsstudie (Genome-Wide Association Study)

HLA-DQB1 = Humanes Leukozytenantigen DQ Beta 1

HLA-DRB1 = Humanes Leukozytenantigen DR Beta 1

ICD-10 = Internationale Klassifikation der Krankheiten, 10. Revision

M = Mittelwert

MAOA = Monoaminoxidase A

MR = Magnetresonanztomografie

mRNA = messenger-Ribonukleinsäure

N = Stichprobengröße

NPAS2 = Neuronal PAS Domain Protein 2

NSAR = Nichtsteroidale Antirheumatika

PER1 / PER2/ PER3 = Period-Gen 1 / 2 / 3

PKA = Proteinkinase A

REM-Schlaf = Rapid-Eye-Movement-Schlaf

REV-ERB α = Nuclear Receptor Subfamily 1, Group D, Member 1

RNA = Ribonukleinsäure

RORA = Retinoid-related Orphan Receptor Alpha

SCID1 = Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV

SCN = Nucleus suprachiasmaticus

SD = Standardabweichung

SNP = Single Nucleotide Polymorphism

SNRI = Serotonin-Noradrenalin-Reuptake-Inhibitoren

SSRI = Selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren

TIM = Timeless Protein

TIMELESS = Timeless Circadian Regulator

VIP = vasoaktives intestinales Peptid

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Demografische und Krankheitsspezifische Stichprobenbeschreibung.....	24
Tabelle 2: Ansprechen auf die Phasenprophylaxe mit Lithium, Valproinsäure und Lamotrigin	25
Tabelle 3: Lithiumansprechen mittels des ALDA-Scores für die untersuchten Genvarianten:.....	25
Tabelle 4: Valproinsäureansprechen mittels des ALDA-Scores für die untersuchten Genvarianten:.....	26
Tabelle 5: Lamotriginansprechen mittels des ALDA-Scores für die untersuchten Genvarianten:.....	26

Einleitung

1.1 Klassifikation der bipolaren Störung

Die Bipolare Störung ist eine psychiatrische Erkrankung, die durch ihre Symptomatik zu einer hohen Krankheitslast der Betroffenen führt. Durch ihre oft späte Diagnosestellung und multimodale Therapie ist sie oft als Folge akuter Krankheitsepisoden oder durch Residualsymptome mit Einschränkungen im Alltag verbunden. Trotz Bemühungen medikamentöse Therapiemöglichkeiten zu erforschen sprechen manche der Erkrankten nicht ausreichend auf die Therapie an. Die Erkrankung ist charakterisiert durch das Auftreten mindestens einer depressiven Episode und mindestens einer manischen Episode (nach DSM-IV Typ 1) beziehungsweise einer hypomanischen Episode (nach DSM-IV Typ 2) (Rothenhäusler & Täschner, 2013).

Die Verlaufsdiagnose wird mit Ausprägung der aktuellen Episode (manisch, depressiv oder gemischt), dem Schweregrad dieser (leicht, mittel, schwer) und Angabe von Vorhandensein psychotischer Symptome, sowie den Ausheilungsgrad (voll remittiert, teilremittiert) angeführt (Voderholzer & Hohagen, 2022).

1.2 depressive Episode

Die Einteilung einer depressiven Episode erfolgt in leichte (zwei Hauptsymptome und zwei Nebensymptome), mittelschwere (zwei Hauptsymptome und drei bis vier Nebensymptome) und schwere depressive Episode (zwei Hauptsymptome und über vier Nebensymptome), wobei man die schwere depressive Episode ebenso wieder, je nach Vorhandensein psychotischer Symptome, in zwei Kategorien trennen kann. Die Symptomatik der Depression zeigt sich auf somatischer, psychomotorischer und psychischer Ebene. Psychisch zeigen sich Traurigkeit, Grübelneigung, Angst, Verlust von Freude und Interessen, Konzentrations- und Entscheidungsprobleme, Apathie sowie Gereiztheit, innere Unruhe und Anspannung. Es können auch formale Denkstörungen auftreten, zu diesen zählen Denkhemmung, Grübeln, Gedankenarmut oder Ratlosigkeit.

Energielosigkeit, verminderter Antrieb, Hypomimie und Bewegungsarmut zählen zu den psychomotorischen Merkmalen, aber auch Bewegungs- oder Beschäftigungsdrang und Agitiertheit können vorhanden sein. Auf somatischer Ebene sind Schlafstörungen, frühes Erwachen und vegetative Symptome, wie Xerostomie, Lichtempfindlichkeit, Ohrgeräusche, trockene Haut, Obstipation, Libidostörungen, Menstruationsstörungen,

Reflux, Bauchschmerzen und Muskelverspannungen häufig (Rothenhäusler & Täschner, 2013).

Diagnosekriterien einer depressiven Episode nach ICD-10:

- Dauer von mindestens zwei Wochen
- Ausschluss von möglichen zugrundeliegenden organischen Ursachen oder Substanzmissbrauch
- Vorliegen von mindestens zwei Hauptsymptomen:
 - o anhaltende depressive Verstimmung
 - o Interessen- bzw. Freudlosigkeit an ansonsten gemochten Aktivitäten
 - o Müdigkeit und verminderter Antrieb
- Vorliegen von mindestens einem Nebensymptom:
 - o vermindertes Selbstwertgefühl und –vertrauen
 - o Schuldgefühle und Selbstvorwürfe
 - o suizidal Gedanken oder suizidales Verhalten
 - o verminderte Konzentrationsfähigkeit und Unschlüssigkeit
 - o Psychomotorische Hemmung oder Agitation
 - o Schlafstörungen
 - o veränderter Appetit oder Gewichtsveränderung

Unter anderem sind Nährstoffmangel, Neoplasien, endokrinologische Erkrankungen, Infektions-, Autoimmun- und neurologische Erkrankungen als organische Ursache der depressiven Symptomatik auszuschließen. Auch die Einnahme bestimmter Medikamentengruppen kann das Auftreten depressiver Symptome fördern, hierzu zählen Antihypertensiva, typische Antipsychotika, Beta-Blocker, Steroide, Antiepileptika und Antihistaminika sowie viele psychotrope Substanzen wie Alkohol, Kokain oder Amphetamine (Rothenhäusler & Täschner, 2013).

1.3 hypomanische und manische Episode

Für die Diagnosestellung einer manischen Episode müssen die entsprechenden Symptome über eine Dauer von mindestens einer Woche vorliegen, für eine Hypomanie nur vier Tage (DGBS et al., 2013).

Für eine Diagnosestellung einer Manie (F30) nach ICD-10 gelten folgende Kriterien:

Hauptkriterien:

- gehobene und/oder gereizte Stimmung (Dauer: mindestens eine Woche)

mindestens drei der folgenden Kriterien (bzw. vier, wenn die Stimmung gereizt ist):

- Aktivitätssteigerung oder motorische Unruhe
- gesteigerter Rededrang
- Ideenflucht oder Gedankenrasen
- Verlust sozialer Hemmung und unangemessenes Verhalten
- vermindertes Schlafbedürfnis
- Größenwahn und Selbstüberschätzung
- Ablenkbarkeit und ständiger Aktivitätswechsel
- riskante Verhaltensweisen
- gesteigerte Libido

Zusätzlich wird zwischen Manien mit (F30.2) und ohne (F30.1) psychotischen Symptomen unterschieden. Zu möglichen psychotischen Symptomen zählen Größenwahn, Verfolgungswahn sowie religiöser Wahn (DGBS et al., 2013).

Eine Hypomanie (F30.0) umfasst:

das Hauptkriterium:

- gehobene Stimmung für eine Dauer von mindestens vier Tagen

sowie mindestens drei der folgenden Symptome:

- Aktivitätssteigerung
- Rededrang
- Ablenkbarkeit oder Konzentrationsschwäche
- vermindertes Schlafbedürfnis
- gesteigerte Libido
- gesteigerte Geselligkeit
- übertriebene Geldausgaben oder leichtsinniges Verhalten

Schwerwiegende Symptome wie Wahn, Verlust sozialer Hemmung oder der Risikoeinschätzung treten nicht auf (DGBS et al., 2013).

1.4 Epidemiologie

Die Lebenszeitprävalenz, an einer bipolaren Störung zu erkranken, liegt für die Bipolar-I-Störung bei 0.3-1.5% und für die Bipolar-II-Störung bei rund 5.5% (Rothenhäusler & Täschner, 2013).

Das durchschnittliche Lebensalter, in dem es zum Auftreten der ersten hypo- oder manischen oder depressiven Episode kommt, beträgt 18 Jahre (Bipolar-1) beziehungsweise 23 Jahre (Bipolar-2). Angststörungen, Substanzmissbrauch, Persönlichkeitsstörungen und ADHS sind häufige Komorbiditäten bei bipolarer Störung (Voderholzer & Hohagen, 2022).

Bei Frauen äußert sich eine bipolare Erkrankung häufig vermehrt mit depressiven Episoden, zudem zeigen weibliche Patientinnen auch ein erhöhtes Risiko für Rapid Cycling und Suizidversuche. Ein jüngeres Erstmanifestationsalter der ersten manischen Episode und Substanzmissbrauch als Komorbidität zeigen sich häufiger bei männlichen Betroffenen (Dell’Osso et al., 2021).

Begünstigt wird ein schwerer Krankheitsverlauf einer bipolaren Störung durch folgende Faktoren:

- frühes Erkrankungsalter
- weibliches Geschlecht
- das Vorhandensein von gemischten Episoden und/oder Rapid Cycling
- das Auftreten psychotischer Symptome
- schlechtes Ansprechen auf Mood Stabilizer

(DGBS et al., 2013).

1.5 Ätiologie der Bipolaren Störung

Die Bipolare Störung hat eine multifaktorielle Genese. Wichtige Einflussfaktoren sind genetische Faktoren, Neurotransmitterveränderungen, Schlafrhythmus, sowie psychosoziale chronische und akute Stressoren. Ein wichtiges Erklärungsmodell zur Entstehung psychischer Erkrankungen ist das Vulnerabilitäts-Stress-Modell, welches das Vorliegen einer von Person zu Person individuellen Vulnerabilität darstellt. Das Modell beschreibt disponierende Faktoren, welche sowohl protektiv (z.B. persönliche Ressourcen) als auch negativ (genetische, somatische und soziale Risikofaktoren) sein können. Zusätzlich wird von einer angeborenen individuellen Resilienz beziehungsweise Vulnerabilität ausgegangen. Ein Zusammenspiel dieser Faktoren – Stressoren, Umwelteinflüsse, Copingstrategien – können die Manifestation einer psychischen Störung, wie auch der Bipolaren Störung, begünstigen. Im weiteren Verlauf bestimmen diese Faktoren auch, ob es zu einer Chronifizierung der Symptomatik oder einer Bearbeitung und Remission dieser kommt (Mattejat & Quaschner, 2012).

Verglichen mit unipolar depressiven Störungen zeigt sich bei bipolar affektiven Störungen jedoch allgemein ein geringerer Einfluss durch psychosoziale Aspekte und ein stärkerer Einfluss durch genetische Faktoren (Rothenhäusler & Täschner, 2013).

Aktuell wird von einer erblichen Komponente von rund 60-85% ausgegangen, wobei das Risiko einer Vererbung der Bipolar-I-Störung, bei welcher ein erkrankter Verwandter ersten Grades das Risiko einer eigenen Erkrankung um 10% erhöht, nachgewiesen höher ist, als bei der Bipolar-II-Störung (Voderholzer & Hohagen, 2022).

1.5.1 Neurotransmitter-Dysbalance

Neurotransmitter spielen eine zentrale Rolle in der Regulation von Schlaf, Stimmung und Antrieb. Zur Erklärung der Neurotransmitterveränderungen bei affektiven Erkrankungen wurden mehrere Modelle formuliert. Die Monoaminmangel-Hypothese geht davon aus, dass ein Ungleichgewicht von Monoaminen (Serotonin, Noradrenalin oder Dopamin) eine zentrale Rolle in der Entstehung psychischer Erkrankungen spielt (Berger, 2019).

Bei Patient*innen mit depressiver Symptomatik zeigt sich häufig eine verringerte dopaminerge Aktivität, insbesondere bei stark ausgeprägter psychomotorischer Hemmung, während die Dopaminfreisetzung bei manischen Phasen erhöht ist. Dieser Einfluss von Dopamin trägt auch zur Erklärung der typischen Antriebs- und Stimmungsveränderungen bei diesen affektiven Störungen bei (Lee et al., 2022).

Die Wirksamkeit von SSRI (Serotonin-Reuptake-Inhibitoren) und SNRI (selektive Serotonin-Noradrenalin-Aufnahmehemmer) bestätigt diese Hypothese, jedoch erklärt diese nicht die Wirkung von Antidepressiva mit anderen Wirkmechanismen. Ebenso wird dadurch nicht vollständig geklärt, warum eine Einnahmedauer von mehreren Wochen erforderlich ist, um eine optimale Wirkung dieser Psychopharmaka zu erzielen. Ein weiteres Modell stellt die Cholinerg-aminerge Imbalance Hypothese dar, die von einem Überwiegen des cholinergen Systems (Acetylcholin) bei depressiven Phasen und einem Überwiegen des aminergen Systems (Serotonin, Noradrenalin, Dopamin) bei Manien ausgeht. Diese Annahme konnte mittels Studien zu Cholinesterasehemmern belegt werden, die durch die Erhöhung von Acetylcholin auch bei gesunden Personen zu einer depressionsähnlichen Symptomatik führten (Berger, 2019).

Ebenso zeigt sich bei affektiven Störungen häufig eine Dysregulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse. Insbesondere bipolare Patient*innen mit gemischten

Episoden oder vielen depressiven Phasen weisen erhöhte Cortisol- und Corticotropin-Releasing-Hormon-Spiegel (CRH) auf (Lee et al., 2022).

Auch der Neurotransmitter GABA (Gamma-Aminobuttersäure) wirkt in stimmungsbeeinflussenden Hirnregionen wie den Basalganglien und dem cerebralen Cortex. Bei depressiven Patient*innen kann häufig ein herabgesetzter GABA-Spiegel festgestellt werden. Neben den genetischen und molekularbiologischen Prädispositionsfaktoren haben auch Umweltfaktoren, zwischenmenschliche Beziehungen, sozioökonomische Faktoren und Stressfaktoren Einfluss auf die Entstehung psychischer Erkrankungen. Traumatische Erfahrungen in der Kindheit, wie Missbrauch oder Vernachlässigung, erhöhen das Erkrankungsrisiko für viele psychische Störungsbilder. Auch andauernde Belastungsfaktoren, wie Berufsstress, aber auch Trauer sind Risikofaktoren. Diese Einflussfaktoren sind stark individuell unterschiedlich. Ein direkter Einfluss von solchen Stressoren auf die Neurotransmitterverhältnisse konnte nicht direkt nachgewiesen werden, jedoch zeigte sich in Tierversuchen eine Verminderung aminerges sowie eine Erhöhung cholinerges Neurotransmitter (Berger, 2019).

1.5.2 Der Zirkadiane Rhythmus

Die Regulation von Neurotransmittern ist nachweislich eng mit dem zirkadianen Rhythmus verbunden, denn die CLOCK-Gene (ARNTL, CLOCK) haben über die Aktivierung von Transkriptionsfaktoren auch einen Einfluss auf die Expression von Genen des Monoaminstoffwechsels. Diese Zusammenhänge stellen eine Verbindung zwischen zirkadianer Rhythmik, Neurotransmittern und der Wirksamkeit von Mood Stabilizern her (Kiehn et al., 2019).

Der Schlaf ist während akuten Krankheitsepisoden häufig gestört. Bei Depressionen zeigen sich Veränderungen des REM-Schlafs, die REM-Phasen treten früher auf und dauern länger. Zudem zeigt der Neurotransmitter Adenosin bei kurzzeitigem Schlafentzug antidepressive Wirkung, da dieser während längerer Wachphasen akkumuliert und anschließend eine Hemmung cholinerges Neuronen bewirken kann, was auch wiederum der cholinerg-aminergen-Imbalance-Hypothese entsprechen würde (Berger, 2019). Der Schlafrythmus ist zudem auch ein wesentlicher Schutz- beziehungsweise Risikofaktor für die Entwicklung bipolarer Krankheitsepisoden. Die zentrale Regulation des Zirkadianen Rhythmus findet im Nucleus suprachiasmaticus (SCN) im anterioren Hypothalamus statt, welcher über dem Chiasma opticum seitlich des Dritten Ventrikel liegt, und erfolgt durch

einen molekularbiologischen Regelkreis, welcher auch die CLOCK-Gene umfasst (Abrahamson & Moore, 2001; Cermakian & Boivin, 2003).

Lichtimpulse von der Retina kommen über den Tractus retinohypothalamicus zum SCN, welcher anschließend die zirkadianen Abläufe im Körper an die Helligkeits-/Dunkelheitsverhältnisse im Laufe des Tages angepasst reguliert. So erfolgt auch eine Hemmung der Melatoninsynthese in der Hypophyse durch den SCN bei Tageslicht beziehungsweise eine Stimulation der Synthese bei Dunkelheit. Rückwirkend beeinflusst das Melatonin über Melatonin-1b und -1a Rezeptoren die Aktivität des SCN (Dallasperzia, & Benedetti, 2009).

Beteiligt an der Steuerung auf molekularer Ebene sind das CLOCK-Gen, BMAL1/ARNTL-Gene („brain and muscle ARNT like 1“ und „aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator like“), PER-Gene (PER1, PER2, PER3) und CRY1 und 2 (Cytochrom-Gene). Es kommt zu einer periodischen Heterodimerisierung von CLOCK und ARNTL, was zu einer Aktivierung von Transkriptionsfaktoren für PER- (PER1, PER2, PER3) und CRY-Genen (Cry1, Cry2) führt, die in weiterer Folge ebenso durch Heterodimerisierung die Funktion von CLOCK und ARNTL über einen negativen Feedbackloop hemmen. Außerdem führt das CLOCK/ARNTL-Heterodimer zu einer Aktivierung von ROR und REV-ERB α , wobei zuletzt genanntes wiederum die Transkription von ARNTL inhibiert (Guillaumond F, 2005 zitiert nach Kim et al., 2019).

RORA, welches kompetitiv mit REV-ERB α an den Promotor von ARNTL bindet, führt im Gegensatz zu REV-ERB α zu einer Aktivierung von ARNTL, sodass diese durch ihre Oszillation ebenso zur Regulation des Zirkadianen Rhythmus beitragen (Sato TK et al., 2005, Kim et al., 2019).

Wie Eide E. et. al. in einem Versuch zeigen konnten, tragen die Caseinkinasen ϵ und δ mittels Phosphorylierung von PER1, PER 2, Cry1, Cry2 und ARNTL zur Regulation dieser genannten Mechanismen bei (Cermakian & Boivin, 2003; Eide et al., 2002).

Schlafstörungen treten bei rund 90% aller Patient*innen vor und während depressiver Episoden auf (Wirz-Justice A., 2006; Dallasperzia, & Benedetti, 2009).

Bei Personen, die an einer Bipolaren Erkrankung leiden, kommen Schlafstörungen auch während euthymen Phasen vor, und bilden einen Risikofaktor, in eine weitere Episode zu kippen. Eine zu geringe Schlafdauer kann somit sowohl als Symptom als auch Ursache einer Manie bezeichnet werden (Plante DT, Winkelman JW, 2008; Harvey AG, 2008; Dallasperzia, & Benedetti, 2009).

Lithium und Valproat greifen nachweislich über eine Hemmung von GSK-3- β in den zirkadianen Signalkreis ein. Über Phosphorylierung reguliert diese den Abbau und die Stabilität von Proteinen des zirkadianen Regelkreises. Eine Hemmung der GSK-3- β bewirkt eine Verlängerung des zirkadianen Rhythmus, die wird mit einem stabilisierenden Effekt auf den Schlaf-Wach-Rhythmus in Verbindung gebracht. Diese Erkenntnis deutet darauf hin, dass die Wirksamkeit von Mood Stabilizern auch durch unterschiedliche genotypische Varianten der CLOCK-Gene beeinflusst werden könnte (J. Li et al., 2012).

Wie bekannt ist, entstehen affektive Störungen auf Basis einer Dysbalance der Neurotransmitter im Gehirn. Der Abbau von Monoaminen (Serotonin, Dopamin, Noradrenalin) erfolgt über die Monoaminoxidase-A (MAOA). Studien konnten belegen, dass die Expression dieser ebenso einer zirkadianen Rhythmik unterliegt. CLOCK-Gene (ARNTL, NPAS2, PER2, CLOCK) binden nachweislich an E-Box-Sequenzen des Promotors des MAOA-Gens und beeinflussen deren Aktivität. Eine Studie von Hampp et al. 2008 zu diesem Zusammenhang erzielte entsprechende Ergebnisse: Bei Mäusen mit mutiertem PER2 zeigte sich eine verminderte MAOA Expression und folglich erhöhte Dopaminspiegel. Dies belegt erneut einen Zusammenhang zwischen den molekularbiologischen Mechanismen der zirkadianen Uhr und der bipolaren Störung, und legt nahe, dass auch die Wirksamkeit der Medikation davon beeinflusst werden könnte (Hampp et al., 2008).

1.5.3 Genetische Hintergründe bei Bipolarer Störung

Wie bereits genannt, wird von einer genetischen Komponente des Erkrankungsrisikos von rund 60-85% ausgegangen (Voderholzer & Hohagen, 2022).

Eine aktuelle GWAS aus dem Jahre 2025 von O'Connell et al. mit dem bisher größten Umfang an internationalen Proband*innen zu genetischen Einflüssen bei bipolarer Erkrankung, durchgeführt durch das Psychiatric Genomics Consortium (PGC) umfasste insgesamt 153 036 bipolare Teilnehmer*innen sowie 2 796 499 psychisch gesunde Kontrollproband*innen. Insgesamt konnten in dieser Studie 298 Genloci mit der bipolaren Erkrankung assoziiert werden, darunter einige bereits aus früheren Studien beschriebene, jedoch auch einige neue Genvarianten (O'Connell et al., 2025).

Auch in den in dieser Arbeit untersuchten Uhr-Genen (CLOCK; ARNTL; PER3) wurden bereits SNPs entdeckt und in Studien untersucht, die vermutlich mit einem erhöhten Risiko einer Bipolaren Störung assoziiert sind. Hierzu zählen die SNPs *rs3789327* und *rs2278749*

im ARNTL-Gen, *rs10462028*, *rs1801260* und *rs11932595* im CLOCK-Gen und am PER3-Gen befinden sich insbesondere im 21. Exon einige SNPs, die zur Entstehung der Bipolaren Erkrankung beitragen. (Nievergelt et al. 2006; Dmitrzak-Weglarz et al. 2015; Oliveira et al., 2018).

1.5.3.1 CLOCK-Gen

Viele Studien konnten bereits eine Assoziation zwischen genotypischen Varianten des CLOCK-SNP *rs1801260* und dem Krankheitsverlauf bei bipolarer Störung herstellen.

Bipolar-Erkrankte mit dem Genotypen 3111C im Vergleich zu 3111T an diesem Locus (also einer Substitution von Cytosin mit Thymin an der Position 3,111 der DNA) weisen deutlich verspätetes Einschlafen auf (Dallasperia, & Benedetti, 2009).

In weiteren Studien zeigten sich zudem ein erhöhtes Risiko für Insomnie und verringertes Schlafbedürfnis bei dieser genotypischen Ausprägung (Serretti et al., 2005), sowie eine signifikante Prävalenz des C-Allels bei Abendtypen. In einer Studie von Lee et. al. zeigte das C-Allel zeigte signifikant erhöhtes Vorkommen bei Personen mit einer bipolaren Erkrankung im Vergleich zu den Kontrollen (Lee et al., 2010).

Ebenso zeigte sich eine Neigung zu einer höheren Krankheitsaktivität der bipolaren Störung bei Vorhandensein dieses Genotyps (Benedetti et al., 2003). Träger*innen des C-Allels zeigten in Studien zusätzlich ein signifikant erhöhtes Risiko für Suizidalität auf (Oliveira et al., 2018).

Roybal et al. untersuchten diese Variante des CLOCK Gens an Mäusen. Die Mäuse mit mutiertem CLOCK-Gen zeigten stark hyperaktives Verhalten und ein verstärktes Ansprechen des Belohnungssystems auf bestimmte Stimuli, insbesondere auf Kokain, wie in diesem Versuch getestet wurde. Des Weiteren wurden weniger Angst und depressives Verhalten bei den Tieren mit der entsprechenden Mutation beobachtet. Diese Symptome und Verhaltensweisen zeigten starke Ähnlichkeit zu Patient*innen mit einer manischen Episode im Rahmen einer bipolaren Störung. Eine Verabreichung von Lithium über einen längeren Zeitraum zeigte bei den betroffenen Mäusen eine Besserung der Symptomatik (Roybal et al., 2007).

Eine Studie von Soria et. al. zeigte des Weiteren ein geringeres Risiko für die Entstehung einer Bipolaren Störung bei Vorliegen der heterozygoten AG-Variante des CLOCK-SNP *rs10462028* im Kombination mit einem bestimmten VIP-Allel (Soria et al., 2010).

1.5.3.2 PER-Gene

Ebenso als wahrscheinlich zeigt sich ein Einfluss der PER-Gene auf Erkrankungsrisiko und –verlauf einer Bipolaren Störung. Eine Studie von Nievergelt et. al. untersuchte acht zirkadiane Gene und zeigte Hinweise auf eine mögliche Assoziation der PER3-SNPs *rs228729*, *rs228642*, *rs228666*, *rs2859388* und *rs228697* und dem Erkrankungsrisiko einer Bipolar-I-Störung. Auch wenn die Signifikanz nach multiplen Korrekturen nicht mehr nachweisbar war, legen diese Befunde nahe, dass Folgestudien zu diesen Loci sinnvoll sein könnten (Nievergelt et al., 2006).

Trägern des SNPs *rs6753456* des PER2-Gens wurde eine durchschnittlich 20 Minuten kürzere REM-Schlafphase nachgewiesen. Ebenso zeigten weitere Genvarianten in diesem Gen ein erhöhtes Risiko für Schlafstörungen (Chang et al. 2016; Oliveira et al., 2018).

Yegin Zeynep et. al konnten in einer Studie von 2017-2019 zu fünf Polymorphismen von Uhrgenen ebenso statistisch signifikante Zusammenhänge bezüglich des Risikos einer bipolaren Erkrankung feststellen. Das PER3-SNP *rs57875989* 5/5 repeat zeigte sich als protektiver Faktor bei der Entstehung einer Bipolaren Störung verglichen mit dem 4/4 repeat dieses SNP, zudem zeigte sich bei Träger*innen des 5/5 repeat Genotypen ein vermehrtes Auftreten von Hypomanien. Auch das PER2-SNP *rs2304672* zeigte eine Assoziation mit erhöhtem Erkrankungsrisiko (Yegin et al., 2021).

Eine weitere Studie zu dem PER3-SNP *rs57875989* von Aytac et. al. zeigte statistisch signifikante Unterschiede in der Verteilung der Genotypen 4/4, 4/5 und 5/5 des entsprechenden SNPs sowohl zwischen der erkrankten Gruppe und der Kontrollgruppe als auch zwischen erkrankten Personen mit und ohne familiärer Vorbelastung. Im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigte sich ein höheres Vorkommen der 4/5 Allelkombination bei den bipolar erkrankten Personen, insbesondere unter denen, die eine positive Familienanamnese hatten (Aytac et al., 2022).

1.5.3.3 ARNTL-Gen

Nievergelt et. al. konnten in ihrer Studie nicht nur zu den oben genannten PER3-SNPs wichtige Befunde erzielen, sondern auch für die ARNTL-SNPs *rs3789327* und *rs2278749* zeigte sich mögliche Assoziation zum Erkrankungsrisiko (Nievergelt et al., 2006).

Eine Studie von Dmitrzak-Weglarz et. al. untersuchte ebenso vier bestimmte CLOCK-Gene - ARNTL, CLOCK, TIM und PER3 – auf eine mögliche Assoziation mit Affektiven Störungen. Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer spezifischen SNP-Abfolge des ARNTL-Gens (*rs1160996C/rs11022779G/rs1122780T*) und dem

gesteigerten Risiko der Entwicklung affektiver Störungen. Einige der untersuchten SNPs der vier Gene zeigten zudem einen Einfluss auf das Auftreten von Schlafstörungen. Dazu zählten die homozygote TT-Variante des ARNTL-SNPs *rs11022778* und *rs1562438* beziehungsweise der homozygoten AA-Variante von *rs1982350*. Außerdem zeigte sich bei den PER3-SNPs ebenso ein Zusammenhang der homozygoten CC-Ausprägung des SNP *rs836755* und dem Risiko für Schlafstörungen (Dmitrzak-Weglarz et al., 2014).

1.6 Therapie

Die Behandlung der bipolaren Störung setzt sich aus einer pharmakologischen Therapie zur Prävention neuerlicher Krankheitsepisoden sowie zur Akutbehandlung und begleitender Psychoedukation, Psychotherapie und bedarfsweise weiteren Therapieformen zusammen.

1.6.1 Pharmakologische Behandlung

Die Bipolare Störung kann mittels Phasenprophylaktika („Mood Stabilizer“) und Interventionsmedikation bei spezifischen Beschwerden (Antipsychotika, Antidepressiva, Benzodiazepine) behandelt werden (Benkert & Hippus, 2021).

Für die Akuttherapie der Manie und Hypomanie kann Lithium verwendet werden, allerdings führen atypische Antipsychotika in vielen Fällen zu besseren Ergebnissen, da Lithium einige Wochen braucht, um seine vollständige Wirkung zu entfalten. Bei euphorischen Manien ist Lithium die erste Wahl, überwiegt Gereiztheit oder sind psychotische Symptome vorhanden, sind Antipsychotika wirksamer. Eine Kombination von beiden kann bei schweren Episoden sinnvoll sein. Bei Kombinationstherapien sollte immer zuerst eine Monotherapie mit einem dieser Wirkstoffgruppen versucht werden, sollte der Patient gut auf eine Kombinationstherapie ansprechen, kann diese auch als Phasenprophylaxe so weitergeführt werden (Benkert & Hippus, 2021).

Depressive Episoden im Zuge einer Bipolaren Erkrankung erfordern eine andere Therapie als unipolare Depressionen. Bei leichten Episoden sollten Antidepressiva zurückhaltend verwendet werden, da diese immer das Risiko mit sich bringen, eine Manie zu triggern oder Rapid Cycling auszulösen. Sollte bei mittleren bis schweren depressiven Episoden dennoch eine antidepressive Therapie notwendig sein, so bilden SSRI oder Bupropion die erste Wahl, aber auch dies immer nur in Kombination mit einem Stimmungsstabilisator.

Auf trizyklische Antidepressiva oder Venlafaxin sollte verzichtet werden. Das atypische Antipsychotikum Quetiapin ist ebenfalls zur Therapie schwerer depressiver Episoden bei Bipolarer Störung zugelassen, die EMBOLDEN II Studie von Young Allan H. et al. 2010 empfahl hier eine Dosierung von 300mg/Tag als wirksam, da auch bei einer Steigerung keine bessere Wirksamkeit mehr nachgewiesen werden konnte. In einigen Studien konnte ebenso ein antidepressiver Effekt der Antikonvulsiva Carbamazepin und Lamotrigin gezeigt werden, jedoch sind diese nicht für diese Indikation zugelassen (Benkert & Hippus, 2021).

Bei gemischten Episoden gelten dieselben Therapieempfehlungen wie für manische Episoden. Bei einem Verlauf mit Rapid Cycling erfolgt keine Differenzierung von Akut- und Erhaltungstherapie. Die Gabe von Lithium oder Lamotrigin zeigte sich als wirksam, bei Bedarf kann dies mit atypischen Antipsychotika kombiniert werden. Antidepressiva sollten jedoch immer vermieden werden (Benkert & Hippus, 2021).

1.6.1.1 Phasenprophylaktika

Nach der Akuttherapie einer manischen oder depressiven Episode im Rahmen einer bipolaren Störung, ist eine weitere Erhaltungstherapie mit einem Stimmungsstabilisierer empfohlen, um das Rückfallsrisiko zu senken. Die Erhaltungstherapie sollte für mindestens zwölf Monate erfolgen. Die Einleitung einer Phasenprophylaxe ist bei Auftreten von zwei Phasen innerhalb von 4 Jahren empfohlen, kann jedoch aufgrund des hohes Rezidivrisikos der Bipolaren Erkrankung bereits nach der ersten manischen Episode eingeleitet werden (Lieb & Frauenknecht, 2019).

Auch wenn viele Genomweite Assoziationsstudien bereits dazu beigetragen haben, den genetischen Hintergrund der bipolaren Erkrankung besser zu verstehen, ist es ebenso relevant und herausfordernd, diese Erkenntnisse im klinischen Alltag anwenden zu können. Wirkstoffe, die zur Prophylaxe angewandt werden, greifen teilweise in diese zirkadianen Regelkreise ein und können durch unterschiedliche genetische Varianten in ihrer Wirksamkeit beeinflusst werden.

1.6.1.1.1 Lithium

Aktuelle Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN) empfehlen Lithium als einziges

Medikament mit Empfehlungsgrad A als erste Wahl zur Phasenprophylaxe bei bipolarer Störung (DGBS & DGPPN, 2019).

An der Regulation der Neurotransmitterausschüttung sind mehrere molekulare Signalwege beteiligt. Einer davon ist der Gs-cAMP-Signalweg, bei welchem es zur Bildung von cAMP durch die Adenylatcyclase kommt. cAMP aktiviert in weiterer Folge die Proteinkinase A (PKA), welche die Freisetzung von Botenstoffen reguliert. Durch Lithium und auch Valproinsäure kommt es zu einem Eingriff in diesen Regelkreis. Lithium kann sowohl die Produktion von cAMP erhöhen, als auch vermindern, was ein Hinweis darauf ist, warum Lithium sowohl bei manischen als auch bei depressiven Episoden bei einer Bipolaren Erkrankung Wirkung zeigt (Lee et al., 2022).

Ebenso bewirkt Lithium im Gehirn eine Beeinflussung des Inositolphosphat-Stoffwechsels. Inositoltriphosphat und Diacylglycerol sind intrazelluläre second messenger, die zu einer Kalziumfreisetzung induzieren, welche wiederum die Produktion und Ausschüttung von Neurotransmittern steuert. Lithium, aber auch Valproinsäure und Carbamazepin, greift durch Hemmung der Inositolmonophosphatase regulatorisch ein, sodass weniger Phosphatidyldiphosphat synthetisiert wird, welches den Ausgangsstoff dieses Signalwegs darstellt (Benkert & Hippus, 2021).

Auch Roybal et. al. beschrieb einen erhöhten intrazellulären Kalziumspiegel als Folge des gesteigerten Inositol-Phosphat-Signalwegs bei bipolarer Störung, der durch eine Therapie mit Lithium gesenkt werden konnte (Roybal et al., 2007).

Weiters wirkt Lithium neuroprotektiv und fördert die Neurogenese, sowie die GABAerge Transmission durch Hemmung des Abbaus und Förderung der Bildung von GABA. Über eine gesteigerte Tryptophanaufnahme in die Zellen kann Lithium außerdem die Serotoninproduktion steigern und wirkt somit auch leicht antidepressiv und suizidprophylaktisch (Benkert & Hippus, 2021).

Indiziert ist Lithium in der Akutbehandlung von Manien, als Phasenprophylaxe bei bipolarer Störung, sowie auch bei Depressionen und schizoaffektiven Störungen. Ein Plasmaspiegel zwischen 0,5 und 0,8 mmol/l ist als Prophylaxe ideal, für die Therapie einer akuten Manie sollte er zwischen 0,9 und 1,2 mmol/l liegen. Die Messung des Spiegels sollte zwölf Stunden nach der letzten Einnahme und vor der morgendlichen Einnahme erfolgen. Häufige Nebenwirkungen sind Gewichtszunahme, Müdigkeit, Tremor, Diarrhoe und Polyurie. Die Ausscheidung erfolgt renal. Vor Beginn der Therapie muss die

Nierenfunktion überprüft werden, bei einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) <30 ml/min ist Verordnung kontraindiziert (Lieb & Frauenknecht, 2019).

Ebenso ist die Verabreichung von Lithium kontraindiziert bei schweren Elektrolytstörungen, Leberinsuffizienz und Morbus Addison (Benkert & Hippus, 2021).

Häufig kommt es zu Lithiumintoxikationen durch Überdosierung, Diuretika, Diarrhoe und Flüssigkeitsverlust, eingeschränkte Nierenfunktion oder die Einnahme von ACE-Inhibitoren oder nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAR). Das klinische Erscheinungsbild umfasst Erbrechen, Übelkeit, Diarrhoe, neurologische Symptome (Tremor, Schwindel, Ataxie) Arrhythmien, QT-Zeit-Verlängerung, Hyperreflexie und Krämpfe, sowie Bewusstseinsstörungen bis Koma (Lieb & Frauenknecht, 2019).

Zu einem sehr guten Ergebnis mit guter Wirksamkeit von Lithium kommt es nur in etwa 20-30% der behandelten Erkrankten, bei rund 30% kommt es zu einem mäßigen Ansprechen, jedoch bei über 40% der Behandelten bewirkt die Therapie mit Lithium keine Verbesserung der Symptomatik (Papiol et al., 2022).

Das maximale Wirkungspotenzial von Lithium ist in den meisten Fällen erst nach mehrmonatiger regelmäßiger Einnahme nachweisbar. Bekannt ist außerdem, dass Lithium bei Patient*innen effektiver ist, die bis zum Therapiebeginn nur wenige affektive Episoden im Rahmen ihrer Bipolaren Erkrankung hatten, und die Wirksamkeit mit der Anzahl der Episoden abnimmt. Dies ist auch bei Wiedereinleiten nach dem Absetzen einer Lithiumtherapie zu beachten (Benkert & Hippus, 2021).

Da in Untersuchungen der Zusammenhang zwischen einer gesteigerten Wirkung von Lithium und dem gehäuften Auftreten der Erkrankung in der Familie nachgewiesen werden konnte, deutet dies darauf hin, dass die Wirksamkeit durch genetische Faktoren beeinflusst wird (Papiol et al., 2022).

Bereits bekannt ist, dass Polymorphismen der Glykogen-Synthase-Kinase-3-beta (GSK3 β), welche durch Lithium und Valproinsäure gehemmt wird, den Therapieerfolg beeinflussen (Benkert & Hippus, 2021).

Eine weitere Studie identifizierte auch die Gene HLA-DRB1 und HLA-DQB1 als mögliche Einflussfaktoren auf die Lithiumwirkung (Papiol et al., 2022).

Das CRY-Gen wurde bereits mit einem Rapid Cycling Verlauf der Bipolaren Störung assoziiert. Außerdem wurden einige Gene, die an der Regulation des Zirkadianen

Rhythmus beteiligt sind, mit dem Ansprechen auf eine Therapie mit Lithium in Verbindung gebracht. Das TIMELESS-Gen, zwei Polymorphismen von CLOCK, sowie PER2, CRY1 und REV-ERB α wurden mit einem Einfluss auf den Erfolg der Lithiumbehandlung assoziiert und zeigen somit einen Zusammenhang zwischen der Genetik der zirkadianen Uhr und dem Therapieeffekt (Kim et al., 2019).

Wie Roybal K., Theobald D. und Graham A. in einer Studie zeigten, kam es bei an manischen Zuständen leidenden Mäusen mit einer spezifischen Mutation im CLOCK-Gen zu einer besonders erfolgreichen Therapie mit Lithium. Diese Beobachtung konnte unter Übertragung dieser Genvariante auf andere Mäuse reproduziert werden (Dall'aspezia, & Benedetti, 2009) (Roybal et al., 2007).

In Studien wurde ein Zusammenhang mit dem Ansprechen auf die Lithiumtherapie nicht nur mit den Genen, sondern auch mit Krankheitscharakteristiken festgestellt. Bipolare Personen mit einem für diese Erkrankung typischen Verlauf (Melancholische Depressionen, die sich mit typischen Manien abwechseln und wenige zusätzliche Komorbiditäten), sowie auch ein familiäres Auftreten der Bipolaren Störung, zeigten vermehrt ein gutes Ansprechen (Alda M., 2005; Papiol et al., 2022).

Auch eine späte Manifestation der Erkrankung konnte mit einer guten Wirksamkeit von Lithium in Verbindung gebracht werden. Psychosen, Rapid Cycling, gemischte Episoden, zahlreiche Komorbiditäten, Angststörungen und Suizidalität wurden in Studien mit einem schlechten Ansprechen assoziiert (Nunes et. al., 2021; Papiol et al., 2022).

1.6.1.1.2 Valproinsäure

Valproinsäure zählt zur Gruppe der Antikonvulsiva und kann neben der Epilepsitherapie auch zur Therapie von akuten Manien sowie als Prophylaxe bei Bipolaren Erkrankungen eingesetzt werden. Als prophylaktische Therapie ist die Anwendung bei Kontraindikation von Lithium und als Weiterbehandlung nach gutem Ansprechen während einer manischen Episode indiziert. Initial wird eine tägliche Dosis von 750 mg empfohlen, nach Steigerung kann eine Erhaltungsdosis von 1000-2000 mg angestrebt werden. Bei Schwangerschaft ist die Einnahme von Valproinsäure kontraindiziert, weitere relative Kontraindikationen sind Niereninsuffizienz, Lupus erythematodes sowie einige Stoffwechselerkrankungen und Knochenmarksschäden. Eine Therapie mit Valproat bei Frauen im gebärfähigen Alter ist nur nach strengen Bedingungen zulässig. Es müssen eine Untersuchung hinsichtlich der Gebärfähigkeit, ein Schwangerschaftstest, Beratung und Aufklärung der Patientin, sowie

eine durchgehende wirksame Kontrazeption unter regelmäßigen Facharztkontrollen erfolgen (Benkert & Hippus, 2021).

Der Wirkmechanismus von Valproinsäure beruht auf einer Steigerung des Botenstoffs GABA. Dies geschieht zum einen über eine Anregung der GABA-Produktion, aber auch über eine Modulation von GABA-Rezeptoren und Transportern sowie eine Hemmung des GABA-Abbaus. Zusätzlich ist vorrangig der antikonvulsive Effekt auch über einen Einfluss auf Glutamatrezeptoren bedingt. Bei einer Langzeiteinnahme von Valproinsäure zeigen sich zusätzliche Effekte. Zum einen kommt es zu einer Downregulation der Expression von gewissen AMPA-Rezeptoren insbesondere im Hippocampus, was auch bei Lithiumgabe zu beobachten ist. Eine weitere Gemeinsamkeit im Wirkmechanismus von Valproinsäure und Lithium ist ein Einfluss auf den Inositolphosphatweg, auch wenn beide Stoffe an unterschiedlichen Enzymen angreifen, haben sie eine Verminderung der Aktivität dieses Signalwegs zur Folge. Zusätzlich wirken beide Wirkstoffe wie bereits erwähnt auch auf die Glykogen-Synthase-Kinase 3 (GSK3-beta) (Tursunov et al., 2023).

Ebenso zeigte sich in manchen Studien nach langfristiger Einnahme auch eine Senkung des GABA-Spiegels, was seine antimaniische Wirkung erklären könnte (Berger, 2019).

Häufige Nebenwirkungen, die unter einer Therapie mit Valproinsäure auftreten, sind Tremor, Sedierung, Kopfschmerzen, Hyperammonämie, Gastrointestinale Störungen, Thrombo- und Leukozytopenie (Lieb & Frauenknecht, 2019).

Ein idealer Spiegel für Valproinsäure beträgt 50-100 µg/ml. Spiegelkontrollen sollten ca. zwölf Stunden nach der letzten und vor der morgendlichen Einnahme der Medikation stattfinden. Während zu Beginn der Einstellung engmaschigere Kontrollen empfohlen sind, reicht bei guter Einstellung eine Frequenz von zweimal jährlich (Rothenhäusler & Täschner, 2013).

Im Vergleich mit Lithium zeigte sich Valproinsäure durchschnittlich weniger effektiv in der Behandlung Bipolarer Störungen, jedoch kommt es unter Valproinsäureeinnahme zu weniger Nebenwirkungen (Benkert & Hippus, 2021).

Die BALANCE-Studie von Geddes et al. zeigte, dass innerhalb von zwei Jahren eine erneute affektive Episode bei 69 % der Patient*innen unter Valproat-Monotherapie auftrat, verglichen mit 59 % unter Lithium-Monotherapie und 54 % unter Kombinationstherapie (Geddes et al., 2010).

Bei klassisch episodischem Verlauf, euphorischer Manie und positiver Familienanamnese mit gutem Ansprechen auf Lithium zeigt Lithium häufig eine höhere Wirksamkeit als

Valproat. Dahingegen zeigt Valproat insbesondere bei hoher Rezidivfrequenz, dysphorischer Manie, Rapid Cycling oder gemischten Episoden oftmals bessere Wirksamkeit (Crapanzano et al., 2022).

Der Vergleich verschiedener Polygenic Risk Scores konnte auch innerhalb der bipolaren Störung unterschiedliche genetische Risikoprofile darstellen, die mit bestimmten klinischen Phänotypen assoziiert sind (Bipolar Disorder and Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2018).

1.6.1.1.3 Lamotrigin

Lamotrigin zählt ebenso zu den Antikonvulsiva und dessen Wirksamkeit bei bipolarer Störung beruht vermutlich auf der Interaktion mit spannungsabhängigen Natriumkanälen. Es ist nur als Rezidivprophylaxe, bei der bipolar-II-Störung sowie augmentativ antidepressiv indiziert. Für einen therapeutischen Effekt sollte eine Plasmakonzentration von 1-6 mg/l erzielt werden. Initial sollte mit einer täglichen Dosis von 25 mg gestartet werden, es kann auf bis zu maximal 400 mg pro Tag gesteigert werden. Zu den Nebenwirkungen von Lamotrigin zählen Kopfschmerzen, Sedierung, Übelkeit und Erbrechen, Doppelbilder und Hautreaktionen. Bei einer Intoxikation kann es zu Bewusstseinsstörungen und Ataxie kommen. Bei starker Einschränkung der Leber- oder Nierenfunktion ist Lamotrigin mit Vorsicht zu verwenden. Die Wirksamkeit kann weiters durch orale Kontrazeptiva mit Ethinylestradiol vermindert werden, eine Kombination mit Valproinsäure kann den Lamotriginspiegel deutlich erhöhen. Auch bei einer Kombination mit Quetiapin sind regelmäßige Kontrollen notwendig, da Lamotrigin den Quetiapinspiegel durchschnittlich um bis zu 58% senken kann (Benkert & Hippus, 2021).

1.6.1.1.4 Antipsychotika

Zur Therapie kommen ebenso Medikamente aus der Gruppe der atypischen Antipsychotika zum Einsatz. Sie zeigen phasenprophylaktische sowie antimanische Wirkung. Zur Phasenprophylaxe werden Aripiprazol, Quetiapin und Olanzapin eingesetzt. Ziprasidon ist zur Behandlung von leichten manischen oder gemischten Episoden zugelassen, Risperidon kann bei schweren Manien eingesetzt werden. Bei einem Verlauf mit Rapid Cycling oder gemischten Episoden gelten Olanzapin oder Quetiapin als am effektivsten. Typische Antipsychotika, beispielsweise Haloperidol, die ebenso antimanisch wirksam sind, sind mit

erhöhten Nebenwirkungsraten verbunden, und daher nur bei einer Kontraindikation der atypischen Antipsychotika empfohlen (Benkert & Hippus, 2021).

1.6.2 Psychotherapeutische Behandlung

Psychoedukation stellt eine wichtige Basis dar, um dem Patient*in genügend Wissen über die eigene Erkrankung zu vermitteln, um die Selbstwirksamkeit der Person zu fördern. Dies ermöglicht den Betroffenen eine Erkennung von Frühsymptomen, sowie den Aufbau eines geeigneten Stressmanagements oder einer passenden Tagesstruktur. Anschließend kann eine begleitende kognitive Verhaltenstherapie sinnvoll sein. Zur interpersonellen Problembewältigung kann ebenso eine systemische Familientherapie oder Interpersonelle und soziale Rhythmustherapie herangezogen werden (Meyer, 2010).

1.7 Fragestellungen und Hypothesen

Die starke Variation der Wirksamkeit von Mood Stabilizern deutet in manchen Studien auch auf einen Einfluss genotypischer Polymorphismen auf die Wirksamkeit und den Metabolismus dieser Medikamente hin. Daher soll diese Arbeit untersuchen, ob es Unterschiede im Ansprechen auf die Therapie mit den Stimmungsstabilisierern Lithium, Valproinsäure und Lamotrigin zwischen unterschiedlichen genotypischen Ausprägungen von Uhrgenen gibt.

Hypothesen:

1. Unterschiedliche Genotyp-Träger von Clock-Genen (ARNTL, PER3, CLOCK) unterscheiden sich in den ALDA Scores für das Ansprechen auf Valproinsäure
2. Unterschiedliche Genotyp-Träger von Clock-Genen (ARNTL, PER3, CLOCK) unterscheiden sich in den ALDA Scores für das Ansprechen auf Lithium
3. Unterschiedliche Genotyp-Träger von Clock-Genen (ARNTL, PER3, CLOCK) unterscheiden sich in den ALDA Scores für das Ansprechen auf Lamotrigin

Material und Methoden

In dieser Arbeit wurden die Daten von 52 Teilnehmenden der seit 2013 bestehenden BIPLONG-Studie an der Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie am Universitätsklinikum des Landeskrankenhauses Graz analysiert. Im Rahmen dieser Studie werden bei Patient*innen mit bipolar affektiver Störung sowie psychisch gesunden Kontrollpersonen Nüchtern-Blutproben, Genotypisierungen, kognitive Untersuchungen, bildgebende Verfahren (MR; EEG), soziodemographische-, sowie Krankheits- und Anamneseerhebung durchgeführt. Die Kontrolltermine finden für die Patient*innen alle sechs Monate und für die Kontrollen einmal jährlich statt. Die DNA wurde am Institut für Humangenetik am LKH Graz mit QiaSymphony isoliert und mittels des Array Omniexpress 1.1 von Illumina am Medizinischen Labor Life & Brain in Bonn genotypisiert. Nach der Genotypisierung erfolgte die Qualitätskontrolle und Bereinigung der GWAS-Daten mit dem Commandline-Programm PLINK.

Es erfolgte eine Zustimmung der Patient*innen zu einer Verwendung der Daten zu Studienzwecken, sodass die für diese Berechnung benötigten Daten aus Dokumentationen der Krankengeschichte und Studientestungen der Patient*innen erhoben werden konnten.

2.1 Stichprobe

Die Patient*innen der Studie wurden mittels strukturierten klinischen Interviews (SCID-1) mit einer bipolar affektiven Störung diagnostiziert. Für die Auswertung dieser Arbeit wurden die Daten von Personen verwendet, die über einen Zeitraum von mindestens zwei Jahren Lithium, Valproinsäure oder Lamotrigin einnahmen und sich zum Zeitpunkt der Datenerhebung in einem euthymen Zustandsbild befanden. Eine gesunde Kontrollgruppe wurde nicht in die Analyse integriert.

2.2 Ansprechen auf pharmakologische Phasenprophylaxe

Mittels des ALDA-Scores wurde das Ansprechen auf die Phasenprophylaxe mit Lithium, Valproinsäure oder Lamotrigin berechnet, welches sich durch die Differenz von A und B Kriterium ermittelt. Als A-Kriterium wird die klinische Besserung der Symptome mit einem Punktwert von 1-10 gewertet (10 = sehr gutes Ansprechen, keine Symptome; 1 = kein Ansprechen, keine Besserung). Das B-Kriterium setzt sich aus der Anzahl der Episoden vor der Therapie (B1), Frequenz der Episoden vor der Therapie (B2), Dauer der Therapie (B3), Compliance (B4) und die Einnahme von Zusatzmedikation wie

Antidepressiva, Benzodiazepine oder Antipsychotika zusammen und hat ebenso einen Maximalwert von zehn Punkten. Ab einem Score > 7 Punkten wurde ein*e Patient*in als „Responder“ auf das entsprechende Medikament gewertet (Grof et al., 2002).

2.3 Statistische Auswertung

Für sämtliche Analysen wurde die Statistik Software IBM SPSS Version 28 verwendet. Alle Voraussetzungen (Normalverteilung der Residuen, Varianzhomogenität, Homogenität der Regressionssteigungen, etc.) für die Berechnung der ANCOVA (Analysis of Covariance) wurden mittels Shapiro-Wilk Test und Levene-Test überprüft und waren gegeben. Mittels ANCOVA wurde verglichen, ob sich bipolare Patient*innen zwischen den Genotypen ihrer CLOCK-Gene (CLOCK; PER3; ARNTL) und ihrem Ansprechen auf die medikamentöse Therapie mit Lamotrigin, Lithium und Valproinsäure unterscheiden. Fehlerwahrscheinlichkeiten kleiner $p \leq 0.05$ wurde als statistische Signifikanz akzeptiert. Um den Einfluss möglicher Störvariablen statistisch kontrollieren zu können, wurden für die Variablen Geschlecht, Alter, BMI sowie die Krankheitsdauer Pearson Korrelationen erhoben. Im vorliegenden Datensatz konnte ein signifikanter Zusammenhang nur für die Variable Alter gefunden werden, weshalb diese als Kovariate ins Modell mitaufgenommen wurde. Zur Berechnung wurde das mittlere Alter = 47.31 Jahre herangezogen. Das Geschlecht der Teilnehmenden wurde als Kovariate in die Varianzanalyse aufgenommen. Für die statistische Auswertung wurden insgesamt 52 Testpersonen untersucht. Da in einigen Genotypisierungsgruppen die Anzahl <10 lag, wurden die Genausprägungen AA, AG und GG der Testpersonen für die Analyse in zwei Gruppen (AA+GG und AG) zusammengefasst.

Ergebnisse

3.1 Deskriptive Statistiken

Tabelle 1: Demografische und Krankheitspezifische Stichprobenbeschreibung

	Frauen (N = 26)	Männer (N = 26)	Gesamt (N = 52)
Alter (in Jahren) <i>M, SD</i>	43.46 (13.88)	49.03 (13.28)	46.25 (13.74)
Krankheitsdauer (in Jahren) <i>M, SD</i>	20.65 (13.92)	26.08 (12.35)	23.37 (13.32)
Bip 1 (%)	84.6	69.2	76.9
Bip 2 (%)	15.4	30.8	23.1
BMI <i>M, SD</i>	28.47 (6.15)	29.76 (7.70)	29.15 (6.97)
Anzahl der Manien <i>M, SD</i>	22.65 (59.25)	12.88 (24.27)	17.77 (45.10)
Anzahl der Depressionen <i>M, SD</i>	30.27 (58.74)	16.65 (24.74)	23.46 (45.15)

Abkürzungen: *M* = Mittelwert, *SD* = Standardabweichung, *BMI* = body mass index

Das Proband*innenkollektiv dieser Arbeit umfasste insgesamt 52 Personen. Der älteste Teilnehmer*in war 73 Jahre, die jüngste Teilnehmer*in 26 Jahre alt. Unter den Studienteilnehmer*innen zeigte sich ein höherer Mittelwert für das Alter und den BMI unter den Männern im Vergleich zu den Frauen. Bei drei Proband*innen konnte aufgrund mangelnder Dokumentation kein BMI zum Testzeitpunkt bestimmt werden. Anhand der relativ hohen Werte für die Standardabweichungen ist ablesbar, dass eine weite Streuung der Werte im Datensatz besteht. In der verwendeten Datenreihe zeigt sich eine durchschnittliche Krankheitsdauer der Patient*innen („Zeitpunkt der Testung“ minus „Beginn der ersten psychischen Symptome“) von 23.37 ± 13.32 Jahren. Bei den weiblichen Testpersonen, die in dieser Arbeit untersucht wurden, zeigte sich ein höherer Mittelwert für das Alter des Erstauftretens von Symptomen sowie beim Diagnosezeitpunkt der Erkrankung. Dennoch wiesen sie eine höhere Anzahl an Episoden auf.

Tabelle 2: Ansprechen auf die Phasenprophylaxe mit Lithium, Valproinsäure und Lamotrigin

		Responder N	M	SD	Non-Responder N	M	SD	Gesamt
Lithium	Gesamt	7	7.71	0.76	22	2.59	1.84	29
	männlich	1	8		17	2.41	1.73	
	weiblich	6	7.67	0.82	5	3.2	2.28	
Valproinsäure	Gesamt	0	0		17	4.53	2.03	17
	männlich	0	0		7	5.14	1.86	
	weiblich	0	0		10	4.1	2.13	
Lamotrigin	Gesamt	1	9		9	3.22	2.17	10
	männlich	1	9		3	2	1	
	weiblich	0	0		6	3.83	2.40	
		8			48			56

Es zeigten sich für die Prophylaxe mit Lithium sieben, für Valproinsäure keine und für Lamotrigin ein Responder auf die Medikation. Die genaue Verteilung kann aus Tabelle 2 entnommen werden. Ebenso dargestellt in Tabelle 2 finden sich die Mittelwerte und Standardabweichungen der ALDA-Punkteanzahl der entsprechenden Untergruppen.

3.2 Lithium

Tabelle 3: Lithiumansprechen mittels des ALDA-Scores für die untersuchten Genvarianten:

	AA+GG (SD)	N (AA+GG)	AG (SD)	N (AG)	p-Wert
CLOCK					
<i>rs534654</i>	3.14 (2.61)	21	5.63 (2.45)	8	0.057
<i>rs1801260</i>	4.31 (2.39)	13	3.44 (3.05)	16	0.712
<i>rs12649507</i>	4.63 (2.75)	19	2.3 (2.16)	10	0.009
PER3					
<i>rs10462021</i>	4.14 (2.93)	22	2.86 (2.04)	7	0.839
<i>rs228642</i>	3.77 (3.17)	13	3.88 (2.5)	16	0.534
<i>rs228682</i>	3.92 (2.39)	13	3.75 (2.7)	16	0.821
<i>rs10864315</i>	4.00 (3.01)	13	3.69 (2.6)	16	0.368
ARNTL					
<i>rs7107287</i>	3.6 (2.70)	20	4.33 (3.0)	9	0.488
<i>rs6486121</i>	3.93 (2.66)	15	3.71 (2.97)	14	0.718
<i>rs11022780</i>	3.55 (2.7)	11	4.0 (2.87)	18	0.789
<i>rs1562438</i>	3.0 (2.54)	18	5.18 (2.68)	11	0.064

Für das CLOCK-Gen wurden drei SNPs untersucht: *rs534654*, *rs1801260* und *rs12649507*, wobei nur bei letzterem ein statistisch signifikanter Unterschied im ALDA-Score zwischen den Gruppen AA+GG und AG festgestellt werden konnte (siehe Tabelle 3). Bei diesem CLOCK-SNP (*rs12649507*) zeigte sich bei der Gruppe mit den genotypischen Ausprägungen AA+GG ein höherer Wert als bei der Gruppe AG mit einem mittleren Score von 2.3 Punkten, auch wenn dieser Wert laut ALDA-Kriterien noch im

„Non-Responder“-Bereich liegt. Für das PER3-Gen zeigten sich keine statistisch signifikanten Zusammenhänge. Ebenso ergaben sich für die vier SNPs des ARNTL-Gens keine Signifikanzen.

3.3 Valproinsäure

Tabelle 4: Valproinsäureansprechen mittels des ALDA-Scores für die untersuchten Genvarianten:

	AA+GG (SD)	N (AA+GG)	AG (SD)	N (AG)	p-Wert
CLOCK					
<i>rs534654</i>	4.73 (1.75)	15	5.14 (1.86)	2	0.423
<i>rs1801260</i>	3.91 (2.26)	11	5.67 (0.82)	6	0.121
<i>rs12649507</i>	4.89 (1.69)	9	4.12 (2.42)	8	0.957
PER3					
<i>rs10462021</i>	4.69 (1.84)	13	4.00 (2.83)	4	0.970
<i>rs228642</i>	4.20 (2.20)	10	5.00 (1.83)	7	0.936
<i>rs228682</i>	4.75 (1.83)	8	4.33 (2.29)	9	0.392
<i>rs10864315</i>	4.88 (2.1)	8	4.22 (2.05)	9	0.802
ARNTL					
<i>rs7107287</i>	4.5 (2.07)	12	4.6 (2.19)	5	0.891
<i>rs6486121</i>	4.8 (1.62)	10	4.14 (2.61)	7	0.513
<i>rs11022780</i>	4.5 (2.0)	8	4.56 (2.19)	9	0.914
<i>rs1562438</i>	4.91 (1.58)	11	3.83 (2.71)	6	0.143

Die Verteilung der Ausprägungen der untersuchten SNPs für CLOCK; PER3 und ARNTL der Valproinsäure-Gruppe kann aus Tabelle 4 entnommen werden. Es zeigte sich für kein SNP der drei Gene ein signifikanter Zusammenhang zwischen Ansprechen auf die Medikation und der Genotypen-Gruppe.

3.4 Lamotrigin

Tabelle 5: Lamotriginansprechen mittels des ALDA-Scores für die untersuchten Genvarianten:

	AA+GG (SD)	N (AA+GG)	AG (SD)	N (AG)	p-Wert
CLOCK					
<i>rs534654</i>	3.2 (3.27)	5	4.4 (2.30)	5	0.914
<i>rs1801260</i>	4.14 (2.91)	7	3.0 (2.65)	3	0.649
<i>rs12649507</i>	3.38 (2.26)	8	5.5 (4.95)	2	0.049
PER3					
<i>rs10462021</i>	3.5 (3.54)	2	3.88 (2.8)	8	0.933
<i>rs228642</i>	4.33 (4.04)	3	3.57 (2.37)	7	0.176
<i>rs228682</i>	3.75 (2.63)	4	3.83 (3.06)	6	0.078
<i>rs10864315</i>	3.67 (2.58)	6	4.00 (3.37)	4	0.112
ARNTL					
<i>rs7107287</i>	3.57 (2.88)	7	4.33 (2.89)	3	0.919
<i>rs6486121</i>	4.14 (2.91)	7	3.0 (2.65)	3	0.786

<i>rs11022780</i>	3.8 (2.05)	5	3.8 (3.56)	5	0.592
<i>rs1562438</i>	3.87 (2.8)	8	3.5 (3.56)	2	0.846

Die Gruppe mit der Genvariante AG im CLOCK-SNP *rs12649507* zeigte einen deutlich höheren Wert als die Vergleichsgruppe AA+GG. Ansonsten zeigten sich keine Signifikanzen (siehe Tabelle 5).

Diskussion

Ziel dieser Arbeit war es, mögliche Zusammenhänge zwischen unterschiedlichen Genotypen von CLOCK-Genen (CLOCK; PER3, ARNTL) und dem Ansprechen auf die Phasenprophylaxe mit Mood Stabilizern (Lithium, Valproinsäure, Lamotrigin) zu untersuchen. Hierzu erfolgte eine Genotypisierung von 52 Personen mit fachärztlich diagnostizierter Bipolarer Störung und die Erhebung des Therapieansprechens per ALDA-Score. Insgesamt wurden Analysen für je vier SNPs des PER3- und ARNTL-Gens sowie drei SNPs des CLOCK-Gens durchgeführt. Für das CLOCK-SNP *rs12649507* konnte sowohl bei Lamotrigin als auch Lithium ein signifikanter Unterschied zwischen den Genotypen im Therapieansprechen festgestellt werden.

Für die Lithiumtherapie zeigte sich bei der heterozygoten AG-Gruppe des CLOCK-SNP *rs12649507* ein schlechteres Ansprechen im Vergleich zur homozygoten AA+GG-Gruppe. Hingegen dazu zeigte sich für die Lamotrigintherapie für die AG-Gruppe des CLOCK-SNP *rs12649507* ein höherer Mittelwert, was auf einen förderlichen Einfluss des heterozygoten Genotypen auf die Wirksamkeit der Medikation hinweisen könnte.

Insgesamt codieren im menschlichen Genom 61 Codons für 20 Aminosäuren. Diese Codonredundanz sorgt dafür, dass eine Punktmutation einer Base in einem Codon, nicht immer eine Änderung der codierten Aminosäure bedeuten muss, da mehrere unterschiedliche Codons dieselbe Aminosäure codieren. Jedoch gibt es Hinweise, dass solche stillen Mutationen einen Einfluss auf die Faltung und Stabilität des Proteins und weiter auch seine Funktion haben können. Nahe liegt auch, dass diese Hintergründe auch Einfluss auf psychiatrische Erkrankungen und möglicherweise auch die Wirksamkeit von Psychopharmaka auch molekularbiologischer Ebene haben können. Nachweislich zeigte sich bereits, dass gewisse stille Punktmutationen die mRNA-Struktur und somit die Proteinmenge reduzieren können (Sauna & Kimchi-Sarfaty, 2022).

Obwohl verschiedene CLOCK-Gene bereits in zahlreichen Untersuchungen mit dem Risiko der Entstehung psychischer Erkrankungen wie der bipolaren Störung assoziiert wurden, gibt es bisher noch keine Studien, die den Einfluss dieses spezifischen genetischen Polymorphismus auf die Phasenprophylaxe untersucht haben. Da viele Medikamente zur Therapie dieser Erkrankung jedoch in komplexe molekulare Signalwege im Körper eingreifen, die teilweise auch mit vermutlich beeinflussenden Genen assoziiert sind, könnte

dies bedeuten, dass das therapeutische Ansprechen ebenso durch genotypische Ausprägungen beeinflusst wird. Die Identifizierung dieser genetischen Einflussfaktoren könnte in Zukunft die personalisierte Medizin fördern und eine gezieltere und individuell optimierte Therapie für Patient*innen ermöglichen.

Eine Studie von Grof et. al. (2002) lieferte bereits Hinweise zu einem Zusammenhang zwischen genetischen Faktoren und der Wirksamkeit einer Lithiumtherapie. In dieser Untersuchung wurde eine Gruppe mit positiver Familienanamnese (Patient*innen mit bipolarer Störung mit betroffenen Verwandten mit nachweislich erfolgreicher Therapie) einer Gruppe von Patient*innen ohne bekannten familiären Hintergrund gegenübergestellt. Es zeigte sich in der Gruppe mit positiver Familiengeschichte in 67% der Fälle eine gute Wirksamkeit der Lithiumprophylaxe und ein durchschnittlicher ALDA-Score von $6,9 \pm 2,6$ Punkten, dahingegen betrug dieser Anteil in der Gruppe ohne familiären Hintergrund nur 35% mit einem mittleren ALDA-Score von nur 4.1 ± 3.5 Punkten (Grof et al., 2002).

Aufbauend auf diese Ergebnisse berichtet eine Veröffentlichung von Benedetti et al. aus dem Jahre 2005 über die Ergebnisse einer Studie mit 88 Proband*innen mit einer Bipolar-I-Störung, welche die Auswirkung des -50 T/C SNPs des GSK3 beta Promotor-Gens auf die Prophylaxe mit Lithium untersuchte. Die Genotypisierung resultierte in einer Verteilung von 33 Patient*innen mit dem T/T Allel, 40 mit T/C Allel und 15 mit C/C Allel. Träger*innen des homozygoten T/T-Allels wiesen eine Tendenz zu früherem Krankheitsbeginn auf, sowie auch ein schlechteres Ansprechen auf die Lithiumtherapie. Die Ergebnisse der Genotypen C/C und T/C waren ähnlich, jedoch zeigte sich auch hier bei der heterozygoten Ausprägung ein gering schlechterer Therapieerfolg. (Benedetti et al., 2005) Eine weitere Studie, die von der Poznan University of Medical Sciences von 2005-2018 durchgeführt wurde und Patient*innen mit einer Mindestdauer der Lithiumeinnahme von fünf Jahren dokumentierte und das Ansprechen mittels ALDA Score evaluierte, konnte diesen von Benedetti et. al. beschriebenen Zusammenhang allerdings nicht reproduzieren (Ferenztajn-Rochowiak et al., 2022).

Ergänzend dazu identifiziert eine große GWAS mit einem Umfang von 2563 Testpersonen außerdem vier SNPs (*rs79663003*, *rs78015114*, *rs74795342*, *rs75222709*) am Chromosom 21, die signifikante Assoziation mit der Wirksamkeit einer Lithiumtherapie zeigen. Träger*innen dieser spezifischen Varianten zeigten zudem zusätzlich ein geringeres Rückfallsrisiko. Die beschriebenen Regionen enthalten keine Protein-codierenden DNA-

Sequenzen, sondern enthalten long non-coding RNAs, die möglicherweise jedoch regulatorische Funktionen bei der Genexpression aufweisen (Hou et al., 2016).

Besonders relevant im Zusammenhang mit dieser Arbeit sind zudem Studien, die bereits einen Zusammenhang zwischen dem Zirkadianen Rhythmus und der Mood-Stabilizer-Therapie untersucht haben. Eine Studie von Mishra et. al. zu molekularen Einflüssen auf die zirkadiane Rhythmik und Lithiumtherapie bei bipolarer Erkrankung erzielte für den medizinischen Fortschritt womöglich wichtige signifikante Ergebnisse. Lithium als neuroprotektive Substanz verminderte in die durch Staurosporin induzierte Apoptose in Neuronalen Progenitorzellen sowohl bei Personen mit bipolarer Störung als auch bei gesunden Kontrollen. Zwischen Lithium-Respondern sowie Non-Respondern zeigte sich in dieser Wirkung allerdings kein signifikanter Unterschied. Eine Reduktion der ARNTL- und PER1-Expression hatte jedoch bei Lithium-Respondern eine stärkere Steigerung der Apoptose zufolge als bei Non-Respondern. Dies deutet auf einen Einfluss von CLOCK-Genen auf die Apoptoseregulation hin, welche möglicherweise auch mit der Lithiumwirkung assoziiert ist (Mishra et al., 2024).

In einer früheren Studie konnte in Neuronalen Progenitorzellen bereits eine erhöhte PER2 Expression bei bipolar Erkrankten verglichen mit gesunden Kontrollen nachgewiesen werden, insbesondere bei Non-Respondern auf die Lithiummedikation. Zudem zeigten die Kontrollen und die Lithium-Responder stärkere und robustere zirkadiane Rhythmen, bei Non-Respondern zeigte sich im Vergleich dazu nur schwache und inkonsistente zirkadiane Rhythmik. Auffälligkeiten der zirkadianen Rhythmik unter den Proband*innen mit bipolarer Erkrankung konnten bei Respondern unter Lithiumtherapie teilweise stabilisiert werden, bei Non-Respondern zeigte sich keine Wirkung. Aufgrund der kleinen Stichprobe dieser Untersuchung sind jedoch auch ergänzende Studien mit größeren Kohorten sinnvoll um genauere Aussagen zu diesen Zusammenhängen herstellen zu können (Mishra et al., 2021).

Der Einfluss von Lithium auf die Expression diverser Uhrgene wurde ebenso bereits in einer Studie von Osland et. al. untersucht, indem die Expression dieser während eines dreitägigen Lithiumeinflusses beobachtet wurde. Es zeigte sich eine signifikante Steigerung der Per2- und Cry1-Expression, wohingegen die Expression von Per3, Cry2, Bmal1, E4BP4 und Rev-Erb reduziert wurde (Osland et al., 2011).

Eine Studie von Rybakowski et. al. erkannte sechs SNPs des ARNTL-Gens (*rs4146388*, *rs10766075*, *rs1982350*, *rs4757142*, *rs11824092*, *rs11022780*) und drei spezifische Haplotyp-Abfolgen als möglichen Einflussfaktor auf die Wirkung der Lithium-Phasenprophylaxe. Das SNP *rs11022780* wurde zusätzlich auch in dieser Arbeit analysiert, zeigte jedoch keine signifikante Assoziation. Auch wenn bisher eher kleine Studien mit eingeschränktem Stichprobenumfang zu diesem Sachverhalt durchgeführt wurden, legen die Ergebnisse in der Literatur dennoch nahe, dass auch zu diesem Gen weitere Studien mit größeren Stichproben sinnvoll sind und weitere Antworten liefern könnten (Rybakowski et al., 2014).

Zudem existieren auch einige Studien, die spezifische Polygenetische Risikoscores mit dem Ansprechen auf die Lithiummedikation assoziieren konnten. Eine Studie des International Consortium on Lithium Genetics zeigte, dass Patient*innen mit bipolarer Störung mit hohem genetischen Schizophrenie-Risikoprofil ein schlechteres Therapieansprechen auf die Lithiumtherapie aufweisen. Zusätzlich konnten mehrere Loci zu HLA-Antigenen und entzündungsassoziierte Gene mit der Wirksamkeit einer Lithiumprophylaxe assoziiert werden (Amare et al., 2018).

Das CLOCK-SNP *rs12649507*, für welches in dieser Arbeit ein statistisch signifikantes Ergebnis erzielt werden konnte wurde ebenso in der Literatur bereits einige Male beschrieben. In einer Studie von Park et. al. aus dem Jahre 2019 zeigte sich das dieses SNP ebenso als signifikante Variante in einer Drei-Locus-Kombination mit TIMELESS-SNP *rs4630333* und CSNK1E-SNP *rs135745* als Risikofaktor für eine Bipolare Störung (Park et al., 2019).

Eine weitere Publikation von Lee et. all. (2023) konnte einen Zusammenhang zwischen genetischen Polymorphismen des CLOCK-SNP *rs12649507* und dem Insomnierisiko nachweisen. Unter den männlichen Studienteilnehmern zeigte sich ein gesteigertes Insomnierisiko bei Vorliegen des GG-Genotypen verglichen mit Trägern des A-Allels. Da das CLOCK-Gen eine zentrale Rolle in der Schlafregulation spielt, indem es die Expression von Transkriptionsfaktoren steuert und zahlreiche Untersuchungen bereits belegen konnten, dass der Schlafrhythmus Einflussfaktor vieler psychischer Erkrankungen, insbesondere der bipolaren Störung ist, erscheint es möglich, dass dieser Genabschnitt auch einen potentiellen Einflussfaktor auf die Therapiewirksamkeit darstellen könnte (S. Lee, 2023).

Ein ähnliches Ergebnis zeigte zuvor bereits eine Studie von Li et. al. (2021), in der Träger des GG-Genotypen ebenso nachweislich schlechtere Schlafqualität aufwiesen und zudem auch eine Assoziation von mangelhafter Schlafqualität und depressiver Symptomatik festgestellt werden konnte (Li et al., 2021).

Ergebnisse einer Studie von Allebrandt et. al. (2010) deuteten im Gegensatz dazu jedoch auf eine durchschnittlich längere Schlafdauer bei Trägern des G-Allels im Vergleich zum A-Allel hin. Dies lässt darauf hindeuten, dass der Einfluss der Genetik auf die Schlafregulation komplex ist und weitere Untersuchungen notwendig sind, um das genaue Zusammenspiel dieser komplexen Faktoren besser verstehen und nutzen zu können (Allebrandt et al., 2010).

Diese genannten Daten verdeutlichen zwar die Bedeutung der Genetik sowohl bei der Entstehung psychischer Erkrankungen als auch bei deren Therapie. Ein direkter Vergleich mit den Ergebnissen dieser Diplomarbeit erweist sich jedoch als schwierig, da hier eine andere Gruppenaufteilung der Genotypen als in der vorhandenen Literatur gewählt wurde (AA+GG vs. AG) und somit wäre in weiterer Folge auch eine Gegenüberstellung der Genotypen AA vs. GG+AG von Interesse. Eine ergänzende Analyse dieser alternativen Gruppierungen könnte hier weitere Informationen liefern und die Vergleichbarkeit der Ergebnisse ermöglichen.

4.1 Limitationen

Ein großer Kritikpunkt der vorliegenden Arbeit ist der geringe Stichprobenumfang ($N = 52$). Um Unterschiede im Ansprechen auf die Therapie und einen kausalen Zusammenhang zwischen Genotypen und medikamentöser Wirksamkeit verlässlicher interpretieren zu können, sind weitere Studien zu dieser Fragestellung nötig, insbesondere auch mit einem deutlich größeren Patient*innenkollektiv als in dieser Arbeit. Besonders kritisch zu betrachten ist die Subgruppe mit Lamotriginthherapie, die durch den geringen Umfang an Proband*innen ($N = 10$) eine der wichtigsten Grundvoraussetzungen einer validen zweifaktoriellen ANCOVA nicht erfüllt, und eine weitere Interpretation der Ergebnisse hier nicht sinnvoll macht.

Ein weiterer Kritikpunkt dieser Statistik ist, dass bei vier der eingeschlossenen Proband*innen eine Kombination von zwei der untersuchten Wirkstoffe vorlag und somit Interaktionen zwischen diesen Medikamenten bei der Auswertung nicht ausgeschlossen werden kann.

Des Weiteren erfolgte nur eine Untersuchung einer kleinen Auswahl von CLOCK-Polymorphismen, sodass nicht ausgeschlossen werden kann, dass weitere nicht untersuchte SNPs einen bedeutenden Einfluss auf den Effekt der Mood Stabilizer aufweisen. Eine erweitere Genotypisierung und Analyse könnten hier weitere Informationen, unter anderem auch zu möglicherweise bestehenden Interaktionen mehrerer Genabschnitte, liefern. Polygenetische Untersuchungen könnten hier auch Aussagen zum Einfluss bestimmter Genkombinationen auf den Therapieerfolg treffen lassen.

Für die Durchführung zukünftiger Studien könnten kleine und gut kontrollierte Versuchsgruppen mit klar definierten Ein- und Ausschlusskriterien sinnvoll sein, um gezieltere Fragestellungen zu bereits assoziierten Genen zu untersuchen und das Verständnis der komplexen Zusammenhänge zu erweitern. Zudem kann auch eine Unterteilung der Subtypen in Typ I und II der Bipolaren Störung zur Identifizierung weiterer genetischer Zusammenhänge erwogen werden, da dies in der vorliegenden Analyse nicht beachtet wurde. Um die Sensitivität der Ergebnisse zu erhöhen könnte zudem eine Gegenüberstellung mit einer gesunden Kontrollgruppe erfolgen.

4.2 Konklusio

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigten, dass unterschiedliche Genotyp-Träger des CLOCK-SNPs *rs12649507* sich in den ALDA-Scores für das Ansprechen auf Lamotrigin und Lithium unterscheiden. Während die homozygoten Genotypen der Lithiumgruppe für dieses SNP durchschnittlich einen höheren Punktwert im ALDA-Score aufwiesen, zeigte hingegen in der Lamotrigingruppe die heterozygote AG Gruppe höhere Werte.

Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass genetische Varianten des CLOCK-Gens die Wirksamkeit von Psychopharmaka modulieren können. Die widersprüchlichen Ergebnisse für Lithium und Lamotrigin könnten insofern erklärbar sein, dass beide Medikamente über unterschiedliche Mechanismen ihre Wirkung im Körper entfalten, sodass nicht ausgeschlossen werden kann, dass genotypische Varianten die Wirkung dieser beiden Medikamente unterschiedlich beeinflussen.

Um diese Erkenntnisse zukünftig für den medizinischen Fortschritt nutzen zu können sind jedoch Studien mit größerem Stichprobenumfang notwendig. Zudem sind funktionelle Untersuchungen sinnvoll, um nicht nur den statistischen Zusammenhang zu beurteilen, sondern auch auf molekularbiologischer Ebene die Mechanismen und den Einfluss der Polymorphismen auf die Proteinstruktur und -expression und in weiterer Folge Interaktion mit dem Wirkstoff zu analysieren.

Literaturverzeichnis

Abrahamson, E. E., & Moore, R. Y. (2001). Suprachiasmatic nucleus in the mouse: Retinal innervation, intrinsic organization and efferent projections. *Brain Research*, 916(1–2), 172–191. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(01\)02890-6](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(01)02890-6)

Allebrandt, K. V., Teder-Laving, M., Akyol, M., Pichler, I., Müller-Myhsok, B., Pramsteller, P., Mellow, M., Meitinger, T., Metspalu, A., & Roenneberg, T. (2010). CLOCK Gene Variants Associate with Sleep Duration in Two Independent Populations. *Biological Psychiatry*, 67(11), 1040–1047. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.12.026>

Amare, A. T., Schubert, K. O., Hou, L., Clark, S. R., Papiol, S., Heilbronner, U., Degenhardt, F., Tekola-Ayele, F., Hsu, Y.-H., Shekhtman, T., Adli, M., Akula, N., Akiyama, K., Arda, R., Arias, B., Aubry, J.-M., Backlund, L., Bhattacharjee, A., Bellivier, F., ... Bengesser, S. (2018). Association of Polygenic Score for Schizophrenia and HLA Antigen and Inflammation Genes With Response to Lithium in Bipolar Affective Disorder A Genome-Wide Association Study. *JAMA Psychiatry*, 75(1), 65–74. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.3433>

Aytac, H. M., Pehlivan, M., Oyaci, Y., & Pehlivan, S. (2022). Period3 (PER3) VNTR variant associated with seasonal pattern and family history in bipolar disorder. *Psychiatria Danubina*, 34(4), 695–699. <https://doi.org/10.24869/psyd.2022.695>

Benedetti, F., Serretti, A., Colombo, C., Barbini, B., Lorenzi, C., Campori, E., & Smeraldi, E. (2003). Influence of CLOCK Gene Polymorphism on Circadian Mood Fluctuation and Illness Recurrence in Bipolar Depression. *American Journal of Medical Genetics*, 123B(1), 23–26. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.20038>

Benedetti, F., Serretti, A., Lorenzi, C., Colombo, C., Pontiggia, A., & Bernasconi, A. (2005). Long-term response to lithium salts in bipolar illness is influenced by the glycogen synthase kinase 3- β -50 T/C SNP. *Neuroscience Letters*, 376(1), 51–55. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2004.11.022>

Benkert, O., & Hippus, H. (2021). *Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie* (13. Aufl.). Springer.

Berger, M. (2019). *Psychische Erkrankungen Klinik und Therapie* (6. Aufl.). Elsevier.

Bipolar Disorder and Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium (2018). Genomic Dissection of Bipolar Disorder and Schizophrenia, Including 28 Subphenotypes. *Cell* 173(7), <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.05.046>

Cermakian, N., & Boivin, D. B. (2003). A molecular perspective of human circadian rhythm disorders. *Brain Research Reviews*, 42(3), 204–220. [https://doi.org/10.1016/S0165-0173\(03\)00171-1](https://doi.org/10.1016/S0165-0173(03)00171-1)

Crapanzano C., Casolaro I., Amendola C. & Damiani S. (2022) . Lithium and Valproate in Bipolar Disorder: From International Evidence-based Guidelines to Clinical Predictors.

The Korean College of Neuropsychopharmacology 20(3), 403-414.
<https://doi.org/10.9758/cpn.2022.20.3.403>

Dallaspezia, S., & Benedetti, F. (2009). Melatonin, Circadian Rhythms, and the Clock Genes in Bipolar Disorder. *Current Psychiatry Reports*, 11(6), 488–493.
<https://doi.org/10.1007/s11920-009-0074-1>

Dell’Osso, B., Cafaro, R., & Ketter, T. A. (2021). Has Bipolar Disorder become a predominantly female gender related condition? Analysis of recently published large sample studies. *International Journal of Bipolar Disorders*, 9(1).
<https://doi.org/10.1186/s40345-020-00207-z>

DGBS, & DGPPN. (2019). *S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie Bipolarer Störungen*.

Dmitrzak-Weglarz, M. P., Pawlak, J. M., Maciukiewicz, M., Moczko, J., Wilkosc, M., Leszczynska-Rodziewicz, A., Zaremba, D., & Hauser, J. (2014). Clock gene variants differentiate mood disorders. *Molecular Biology Reports*, 42(1), 277–288.
<https://doi.org/10.1007/s11033-014-3770-9>

Eide, E. J., Vielhaber, E. L., Hinz, W. A., & Virshup, D. M. (2002). The Circadian Regulatory Proteins BMAL1 and Cryptochromes Are Substrates of Casein Kinase I ϵ . *Journal of Biological Chemistry*, 277(19), 17248–17254.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M111466200>

Ferensztajn-Rochowiak, E., Dmitrzak-Weglarz, M., Szczepankiewicz, A., Skibinska, M., Permoda-Pachuta, A., Kliwicki, S., Pawlak, J., Twarowska-Hauser, J., Suwalska, A., Czerski, P., & Rybakowski, J. K. (2022). Studies on candidate genes for lithium prophylactic efficacy performed at the Poznan University of Medical Sciences. *Psychiatria Polska*, 56(5), 1003–1016. <https://doi.org/10.12740/PP/140889>

Geddes J. R., Goodwin G. M., Ostacher M., Rendell J., Azorin J., Cipriani A. Morriss R., Alder N. & Juszczak E. (2010). Lithium plus valproate combination therapy versus monotherapy for relapse prevention in bipolar I disorder (BALANCE): a randomised open-label trial. *The Lancet* 375(9712), 385-395. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61828-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61828-6).

Grof, P., Duffy, A., Gavazzoni, P., Grof, E., Garnham, J., MacDougall, M., O’Donovan, C., & Alda, M. (2002). Is Response to Prophylactic Lithium a Familial Trait? *The Journal of Clinical Psychiatry*, 63(10), 942–947. <https://doi.org/10.4088/JCP.v63n1013>

Hampp, G., Ripperger, J. A., Houben, T., Schmutz, I., Blex, C., Perreau-Lenz, S., Brunk, I., Spanagel, R., Ahnert-Hilger, G., Meijer, J., & Albrecht, U. (2008). Regulation of Monoamine Oxidase A by Circadian-Clock Components Implies Clock Influence on Mood. *Current Biology*, 18(9), 678–683. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2008.04.012>

Hou, L., Heilbronner, U., Degenhardt, F., Adli, M., Akiyama, K., Akula, N., Arda, R., Arias, B., Backlund, L., Banzato, C. E. M., Benabarre, A., Bengesser, S., Bhattacharjee, A., Biernacka, J. M., Birner, A., Brichant-Petitjean, C., Bui, E. T., Cervantes, P., Chen, G.-B., & Chen, H.-C. (2016). Genetic variants associated with response to lithium treatment in

bipolar disorder: A genome-wide association study. *The Lancet*, 387(10023), 1085–1093. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00143-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00143-4).

Kiehn, J.-T., Faltraco, F., Palm, D., Thome, J., & Oster, H. (2019). Circadian Clocks in the Regulation of Neurotransmitter Systems. *Pharmacopsychiatry*, 56(3), 108–117. <https://doi.org/10.1055/a-1027-7055>

Kim, Y., Vadodaria C., K., Lenkei, Z., Kato, T., Gage, F. H., Marchetto, M. C., & Santos, R. (2019). Mitochondria, Metabolism, and Redox Mechanisms in Psychiatric Disorders. *Antioxidants & Redox Signaling*, 31(4), 275–317. <https://doi.org/10.1089/ars.2018.7606>

Lee, J. G., Woo, Y. S., Park, S. W., Seog, D.-H., Seo, M. K., & Bahk, W.-M. (2022). Neuromolecular Etiology of Bipolar Disorder: Possible Therapeutic Targets of Mood Stabilizers. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, 20(2), 228–239. <https://doi.org/10.9758/cpn.2022.20.2.228>

Lee, K. Y., Song, J. Y., Kim, S. H., Kim, S. C., Joo, E.-J., Ahn, Y. M., & Kim, Y. S. (2010). Association between CLOCK 3111T/C and preferred circadian phase in Korean patients with bipolar disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 34(7), 1196–1201. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.06.010>

Lee, S. (2023). Association between CLOCK Gene Polymorphisms and Insomnia Risk According to Food Groups: A KoGES Longitudinal Study. *Nutrients*, 15(10), 2300. <https://doi.org/10.3390/nu15102300>

Li, Y., Cao, Z., Wu, S., Wang, C., Zhao, N. O., He, S., & Zhang, X. (2021). Association between the CLOCK gene polymorphism and depressive symptom mediated by sleep quality among non-clinical Chinese Han population. *Journal of Affective Disorders*, 1(298), 217–223. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.10.070>.

Lieb, K., & Frauenknecht, S. (2019). *Intensivkurs Psychiatrie und Psychotherapie* (9. Aufl.). Elsevier

Mattejat, F., & Quaschner, K. (2012) *Kompedium der Psychotherapie* (S. 459). Springer.

Meyer, T. D. (2010). *Psychotherapie bipolarer Störungen*. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1248406>

Mishra, H. K., Wei, H., LeRoux, M., Ko, I., Rohr, K. E., Nievergelt, C. M., Maihofer, A. X., Shilling, P., Alda, M., Berrettini, W. H., Calabrese, J. R., Coryell, W. H., Frye, M., Gershon, E., McInnis, M. G., Nurnberger, J., Oedegaard, K. J., Zandi, P. P., Kelsoe, J. R., & McCarthy, M. J. (2024). Differential contributions of circadian clock genes to cell survival in bipolar disorder patient derived neuronal progenitor cells distinguishes lithium responders and non-responders. *Research Square Preprints*, 3, rs-4331810. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-4331810/v1>

Mishra, H. K., Ying, N. M., Luis, A., Wei, H., Nguyen, M., Nakhla, T., Vandenburg, S., Alda, M., Berrettini, W. H., Brennand, K. J., Calabrese, J. R., Coryell, W. H., Frye, M., Gage, F. H., Gershon, E., McInnis, M. G., Nievergelt, C. M., Nurnberger, J., Shilling, P., ... McCarthy, M. J. (2021). Circadian rhythms in bipolar disorder patient-derived neurons

predict lithium response: Preliminary studies. *Molecular Psychiatry*, 26(7), 21. <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01048-7>.

Nievergelt, C. M., Kripke, D. F., Barrett, T. B., Burg, E., Remick, R. A., Sadovnick, A. D., McElroy, S. L., Keck, P. E. Jr., Schork, N. J., & Kelsoe, J. R. (2006). Suggestive evidence for association of the circadian genes PERIOD3 and ARNTL with bipolar disorder. *American Journal of Medical Genetics Part B*, 141B(3), 234–241. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30252>.

O’Connell, K. S., Koromina, M., Van der Veen, T., Boltz, T., David, F. S., Yang, J. M. K., Lin, K.-H., Wang, X., Coleman, J. R. I., Mitchell, B. L., McGrouther, C. C., Rangan, A. V., Lind, P. A., Koch, E., Harder, A., Parker, N., Bendl, J., Adorjan, K., Agerbo, E., & Albani, D. (2025). Genomics yields biological and phenotypic insights into bipolar disorder. *Nature*, 639, 968–975. <https://doi.org/10.1038/s41586-024-08468-9>.

Oliveira, T., Marinho, V., Carvalho, V., Magalhães, F., Rocha, K., Ayres, C., Teixeira, S., Nunes, M., Bastos, V. H., & Pinto, G. R. (2018). Genetic polymorphisms associated with circadian rhythm dysregulation provide new perspectives on bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 20(6), 515–522. <https://doi.org/10.1111/bdi.12624>

Osland, T. M., Ferno, J., Havik, B., Heuch, I., Ruoff, P., Laerum, O. D., & Steen, V. M. (2011). Lithium differentially affects clock gene expression in serum-shocked NIH-3T3 cells. *Journal of Psychopharmacology*, 25(7), 924–933. <https://doi.org/10.1177/0269881110379508>

Papiol, S., Schulze, T. G., & Heilbronner, U. (2022). Lithium response in bipolar disorder: Genetics, genomics, and beyond. *Neuroscience Letters*, 785, 136786. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2022.136786>.

Park, M., Kim, S. A., Yee, J., Shin, J., & Joo, E.-J. (2019). Significant role of gene-gene interactions of clock genes in mood disorder. *Journal of Affective Disorders*(257), 510–517. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.06.056>

Rothenhäusler, H.-B., & Täschner, K.-L. (2013). *Kompandium Praktische Psychiatrie* (2. Auflage). Springer.

Roybal, K., Theobald, D., Graham, A., DiNieri, J. A., Russo, S. J., Krishnan, V., Chakravarty, S., Peevey, J., Birnbaum, S., Vitaterna, M. H., Orsulak, Takahashi, J. S., Nestler, E. J., Carlezon, W. A., & McClung, C. A. (2007). Mania-like behaviour induced by disruption of clock. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(15), 6406–6411. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30714>

Rybakowski, J. K., Dmitrzak-Weglarz, M., Kliwicki, S., & Hauser, J. (2014). Polymorphism of circadian clock genes and prophylactic lithium response. *Bipolar Disorders*, 16(2), 151–158. <https://doi.org/10.1111/bdi.12136>

Sauna, Z. E., & Kimchi-Sarfaty, C. (2022). *Single Nucleotide Polymorphisms Human Variation and a Coming Revolution in Biology and Medicine* (1. Aufl.). Springer.

Serretti, A., Cusin, C., Benedetti, F., Mandelli, L., Pirovano, A., Zanardi, R., Colombo, C., & Smeraldi, E. (2005). Insomnia improvement during antidepressant treatment and CLOCK gene polymorphism. *American Journal of Medical Genetics Part B*, *137B*(1), 36–39. <https://doi.org/10.2002/ajmg.b.30130>

Soria, V., Martínez-Amorós, E., Escaramis, G., Valero, J., Pérez-Egea, R., García, C., Gutiérrez-Zotes, A., Puigdemont, D., Martonell, L., Vilella, E., Bayes, M., Crespo, J. M., Labad, A., Vallejo, J., Pérez, V., Menchon, J. M., Estivill, X., Gratacos, M., & Urretavizcaya, M. (2010). Differential Association of Circadian Genes with Mood Disorders: CRY1 and NPAS2 are Associated with Unipolar Major Depression and CLOCK and VIP with Bipolar Disorder. *Neuropsychopharmacology*, *35*(6), 1279–1289. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.230>

Tursunov, A. N., Vasilyev, D. S., & Nalivaeva, N. N. (2023). Molecular Mechanisms of Valproic Acid Action on Signalling Systems and Brain Functions. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*, *59*, 1740–1755. <https://doi.org/10.1134/S0022093023050228>

Vitaterna, M. H., Takahashi, J. S., & Turek, F. W. (2001). Overview of circadian Rhythms. *Alcohol Res Health*, *25*(2), 85–93.

Voderholzer, U., & Hohagen, F. (2022). *Therapie psychischer Erkrankungen State of the Art* (17. Aufl.). Elsevier.

Yegin, Z., Sarisoy, G., Erguner Aral, A., & Koc, H. (2021). For whom the circadian clock ticks? Investigation of PERIOD and CLOCK gene variants in bipolar disorder. *Chronobiology International*, *38*(8), 1109–1119. <https://doi.org/10.1080/07420528.2021.1917594>

Zur sprachlichen Optimierung des Textes wurde folgendes Tool verwendet: ChatGPT 5.3. OpenAI; 20.01.2026; <https://chatgpt.com>