

# Fluide Biomarker bei der bipolaren Störung





# Diagnostik psychiatrischer Erkrankungen

- Deskriptive Diagnostik anhand von Anamnese, Fremdanamnese und Beobachtung
- Testpsychologische und neuropsychologische Verfahren zur Unterstützung
- Klassifikationssysteme: WHO ICD-10/DSM-V
- Somatische Ausschlussdiagnostik
  
- Aber: keine Blut-, Liquor- oder Bildgebungsuntersuchungen etabliert zur Diagnose der bipolaren Störung (ebenso wie bei anderen psychiatrischen Erkrankungen)



# Fluider Biomarker - was ist das?

- *Definition Biomarker (biologischer Marker):*
  - Laut der Biomarkers Definitions Working Group am amerikanischen National Institute of Health (NIH) (1998):
    - Ein Biomarker ist eine Eigenschaft, die objektiv gemessen und evaluiert werden kann und als Indikator für normale oder pathogene biologische Prozesse oder für pharmakologische Reaktionen auf therapeutische Interventionen dient.



# Fluider Biomarker - was ist das?

- **Diagnostische Biomarker:** Erkrankung eines Patienten innerhalb einer Gruppe von ähnlichen Krankheiten soll genau definiert werden
- **Prognostische Biomarker:** Aussage über die voraussichtlichen Heilungschancen und/oder den Krankheitsverlauf
- **Prädiktive Biomarker:** Aussage über Wahrscheinlichkeit zukünftig an einer Krankheit zu erkranken **oder** Aussage über das Ansprechen auf eine bestimmte Therapie



## Fluider Biomarker - was ist das?

- **Trait-Biomarker:** unveränderliches Merkmal, zum Beispiel als diagnostischer Biomarker das Vorliegen einer bestimmten Mutation, die eine bestimmte Erkrankung verursacht
- **State-Biomarker:** Verlaufsbeobachtung, Veränderungen, die sich in einer bestimmten Phase der Erkrankung abspielen, dann aber wieder verschwinden können



# Fluider Biomarker - was ist das?

- **Fluide Biomarker:** aus Körperflüssigkeiten gewonnen (Blut, Nervenwasser, Speichel, Stuhlgang etc.)
- **Imaging Biomarker:** aus bildgebenden Verfahren (MRT, PET, NIRS, EEG)
- **Kognitive Biomarker:** anhand neuropsychologischer Merkmale/Tests definiert



# Biomarker und personalisierte Medizin

- Bisher keine validen krankheitsspezifischen Biomarker etabliert bei der bipolaren Störung
- Gründe: große Heterogenität der Patienten und gemeinsame neurobiologische Pathomechanismen bei anderen psychiatrischen Erkrankungen
- Suche und Etablierung von diagnostischen Biomarkern zumindest für Subgruppen trotzdem relevant, da Therapie sich ggf. unterscheidet
- prognostische und prädiktive Biomarker zudem von großem Interesse



# Progranulin und die bipolare Störung

- Genvarianten im Progranulin-Gen sind assoziiert mit der bipolaren Störung und Schizophrenie (SNPs rs4792938, rs2879096, rs5848)
- Reduzierte Progranulin-Plasmakonzentrationen bei bipolaren Patienten

OPEN ACCESS Freely available online

 PLOS one

## Progranulin Gene Variability and Plasma Levels in Bipolar Disorder and Schizophrenia

**Daniela Galimberti<sup>1\*</sup>, Bernardo Dell'Osso<sup>1</sup>, Chiara Fenoglio<sup>1</sup>, Chiara Villa<sup>1</sup>, Francesca Cortini<sup>1</sup>, Maria Serpente<sup>1</sup>, Sarah Kittel-Schneider<sup>2</sup>, Johannes Weigl<sup>2</sup>, Maria Neuner<sup>2</sup>, Juliane Volkert<sup>2</sup>, C. Leonhard<sup>2</sup>, David G. Olmes<sup>2</sup>, Juliane Kopf<sup>2</sup>, Claudia Cantoni<sup>1</sup>, Elisa Ridolfi<sup>1</sup>, Carlotta Palazzo<sup>1</sup>, Laura Ghezzi<sup>1</sup>, Nereo Bresolin<sup>1</sup>, A. C. Altamura<sup>1</sup>, Elio Scarpini<sup>1</sup>, Andreas Reif<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Department of Neurological Sciences, University of Milan, IRCCS Fondazione Cà Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Milan, Italy, <sup>2</sup>Bipolar Disorder Program, Department of Psychiatry, Psychosomatics and Psychotherapy, University of Würzburg, Würzburg, Germany





# Progranulin und die bipolare Störung

- Reduzierte Progranulin-Plasmakonzentrationen bei bipolaren Patienten (unabhängig von der jeweiligen Polarität) im Vergleich zu gesunden Kontrollen konnten repliziert werden

Journal of Affective Disorders 157 (2014) 87–91



ELSEVIER

Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Journal of Affective Disorders

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/jad](http://www.elsevier.com/locate/jad)

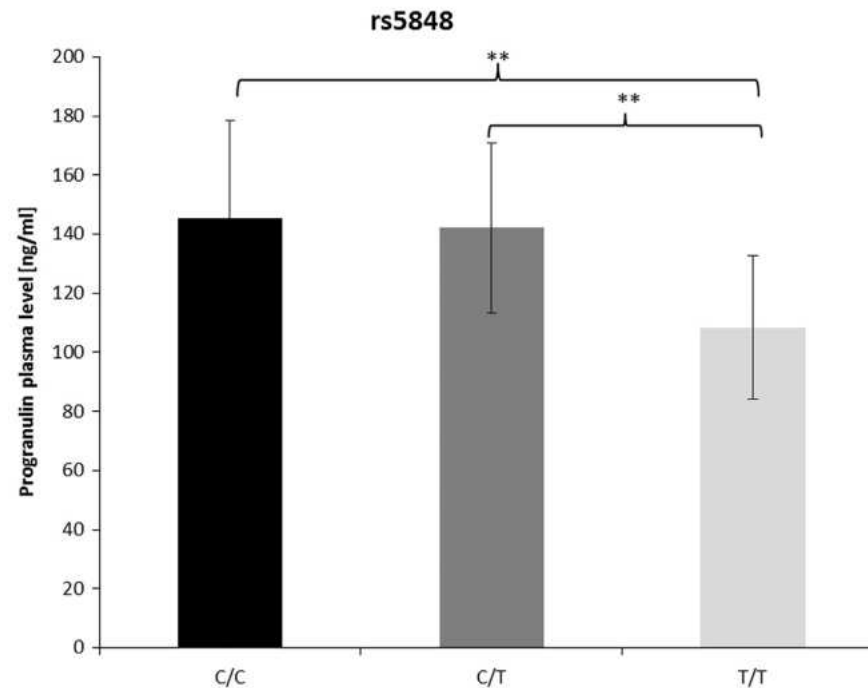
Brief report

Further evidence for plasma progranulin as a biomarker in bipolar disorder

Sarah Kittel-Schneider<sup>a,e,\*</sup>, Johannes Weigl<sup>a</sup>, Julia Volkert<sup>a</sup>, Alexandra Geßner<sup>a</sup>, Brigitte Schmidt<sup>a</sup>, Susanne Hempel<sup>a</sup>, Tilman Kiel<sup>a</sup>, David G. Olmes<sup>c</sup>, Jasmin Bartl<sup>b</sup>, Heike Weber<sup>d</sup>, Juliane Kopf<sup>a</sup>, Andreas Reif<sup>a,e</sup>



- Progranulin-Plasmakonzentrationen waren spezifisch bei den bipolaren Patienten beeinflusst vom GRN-Genotyp



**Fig. 2.** Effect of rs5848 in *GRN* on progranulin plasma levels. In bipolar patients only, rs5848 T/T genotype carriers showed significantly lower progranulin plasma levels as compared to C/C and C/T carriers (\*\* $p < 0.005$ , compared to wildtype). Progranulin plasma levels are given as mean values  $\pm$  standard deviation.



- Mutationen im GRN-Gen sind eine häufige Ursache für frontotemporale Demenz
- Progranulin spielt eine Rolle als neurotropher Faktor und in entzündlichen Prozessen
- Progranulin-Spiegel nicht beeinflusst von aktueller Episode im Querschnitt daher eher Trait als State Biomarker
- Haben bipolare Pat. mit rs5848 und geringerem GRN Spiegel erhöhtes Risiko an einer neurodegenerativen Erkrankung zu erkranken? Longitudinale Studien fehlen.

Rademakers et al., 2008  
Van Damme et al. 2008  
Gao et al. 2010



# Das nitrinerge System und die bipolare Störung

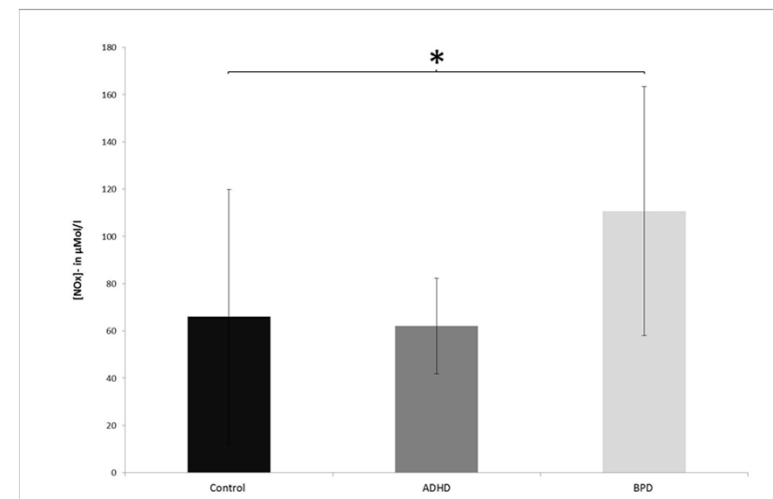
- Bipolare Patienten zeigten höhere NO-Metaboliten ( $\text{NO}_2_-$  und  $\text{NO}_3_-$ )-Serum-Konzentrationen als gesunde Kontrollen und ADHS Patienten
- Aktuelle Krankheitsepisoden hatten wieder keinen signifikanten Einfluss

## Multi-level biomarker analysis of nitric oxide synthase isoforms in bipolar disorder and adult ADHD

Sarah Kittel-Schneider<sup>1,2#</sup>, Martin Reuß<sup>3</sup>, Andrea Meyer<sup>3</sup>, Heike Weber<sup>4</sup>, Alexandra Gessner<sup>3</sup>, Carolin Leistner<sup>3</sup>, Juliane Kopf<sup>1</sup>, Brigitte Schmidt<sup>3</sup>, Susanne Hempel<sup>3</sup>, Julia Volkert<sup>1,3</sup>, Klaus-Peter Lesch<sup>3</sup> and Andreas Reif<sup>1,2</sup>



Journal of Psychopharmacology  
2015, Vol. 29(1) 31-38  
© The Author(s) 2014  
Reprints and permissions:  
sagepub.co.uk/journalsPermissi  
DOI: 10.1177/02698811145552  
jop.sagepub.com  
SAGE





- Eine *NOS3* Genvarianten (rs2070744 ) hatte einen signifikanten Einfluss auf die mRNA Konzentration, aber in der ganzen Stichprobe (Bipolar, ADHS und Kontrollen)

**Table 4.** Influence of *NOS3* polymorphisms on *NOS3* mRNA expression in the whole sample.

Genotype	Mean Q <i>NOS3</i>	SD	<i>p</i> -value	corrected <i>p</i> -value
<i>rs1799983</i>				
g/ g	0.39	0.058	0.274	
g/ t	0.41	0.050		
t/ t	0.41	0.034		
Intron 4 VNTR				
4a/ 4a	0.27	0.029	0.121	
4a/ 4b	0.34	0.070		
4b/ 4b	0.41	0.029		
<i>rs2070744</i>				
c/ c	0.33	0.064	0.035	0.05
c/ t	0.39	0.033		
t/ t	0.45	0.044		

Influence of genetic variants was analysed with Kruskal–Wallis test and corrected for multiple comparisons with Dunnett-C test if statistical significant. Statistical significance was determined  $p \leq 0.05$ .



- Zwei NOS3 Genvarianten hatte einen signifikanten Einfluss auf die Serum-NO-Metaboliten Konzentration, eine Variante spezifisch in bipolaren Patienten

**Table 3.** Influence of NOS3 polymorphisms on NOx concentration in the whole sample.

Genotype	[NOx]- in $\mu\text{Mol/L}$	SD	p-value	corrected p-value
<b>rs1799983</b>				
G/G	84.8	48.22	0.035	0.07
G/T	89.16	64.21		
T/T	129.31	44.7		
<b>Intron 4 VNTR</b>				
4a/ 4a	60.61	22.24	0.568	
4a/ 4b	93.17	68.29		
4b/ 4b	88.71	49.6		
<b>rs2070744</b>				
C/C	78.4	77.6	0.223	
C/T	95.06	51.89		
T/T	86.58	49.34		

Influence of genetic variants was analysed with Kruskal-Wallis test and corrected for multiple comparisons with Dunnett-C test if statistical significant. Statistical significance was determined  $p \leq 0.05$ .

### Bipolare Patienten, rs2070744, $p=0,017$

#### Deskriptive Statistik

Nox	H	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler	95 % Konfidenzintervall für Mittelwert		Minimum	Maximum
					Untergrenze	Obergrenze		
					CC	4		
CT	23	113,0939	50,89173	10,61166	91,0867	135,1011	12,66	226,45
TT	14	124,0179	52,37157	13,99689	93,7794	154,2563	47,48	237,45
Gesamtsumme	41	110,7373	52,61818	8,21758	94,1290	127,3457	12,66	237,45



- NO als gasförmiger Neurotransmitter spielt unter anderem eine Rolle bei der LTP in glutamatergen Synapsen
- Genetische Polymorphismen im nitrinergen System (NOS-I, NOS-III) wurden mit verschiedenen neuropsychiatrischen Erkrankungen sowie mit erhöhter Impulsivität assoziiert gefunden
- Veränderte NO-Metaboliten in Blut und Liquor wurden bei SCZ, Bip und ADHS Patienten gefunden (zumeist erhöhte Spiegel)

Hopper et al. 2004  
Weber et al., 2015  
Reif et al., 2006, 2009  
Kurrikof et al. 2012  
Selek et al. 2008  
Yao et al. 2004



# Proteomische Analysen

- Es konnten 20 Serumproteine identifiziert werden als spezifisches Proteinprofil für bipolare Patienten in Abgrenzung zur Schizophrenie und gesunden Kontrolle (Haenisch et al., submitted)
- Der Großteil der Analyten spielen eine Rolle im inflammatorischen System
- Weitere Analyte sind Lipid-Transport assoziierte Proteine
- Auch Matrixmetalloproteinasen wurden gefunden





# Fluide Biomarker bei der Bipolaren Störung

- Inflammatorisches System
- Oxidatives System:
  - Verschiedene periphere Marker für oxidativen Stress zeigen sich verändert bei der bipolaren Störung:
    - TBARS erhöht (Thiobarbiturische-Säure reaktive Substanzen)
    - NO Aktivität erhöht
    - Superoxid Dismutase, Katalase, Glutathion Peroxidase: inkonsistente Ergebnisse



- Neurotrophische Faktoren:
  - BDNF geringer im Serum bei bipolaren Pat., aber auch bei SCZ und MDD
  - Metaanalyse zeigt eher keinen Unterschied in BDNF Spiegeln zwischen verschiedenen Krankheitsepisoden (Munkholm et al. 2015)
  - BDNF aber auch reduziert in MDD, normalisiert in euthymen Phasen (Polyakova et al, 2015)
  - Neurotrophin-3 (NT-3) und Neurotrophin-4/5 (NT-4/5) Plasmaspiegel waren reduziert bei depressiven bipolaren Patienten (Loch et al., 2015)



- Hypophysen-Hypothalamus-Nebennierenrinden-Achse
  - Erhöhte Cortisolspiegel bei BD
  - Aber Dysregulationen in der HHN Achse auch bei MDD, ADHS, SCZ, Angststörungen...(Girshkin et al., 2014)
- Neurodegenerative Marker (Liquor)
  - Neurofilament-Leichtketten erhöht (Jakobsson et al 2014)
  - sAPP- $\alpha$  Konzentrationen geringer (Jakobsson et al., 2013)



- Mitochondriale Dysfunktion:
  - Downregulation von *POLG* und *OGG1* Gen-Expression im Vergleich zu gesunden Kontrollen (Munkholm et al., 2015)
  - Erhöhte Laktat-Konzentrationen im Liquor (auch bei SCZ) (Regenold et al., 2009)
  - Genexpression im peripheren Blut in den Genen der Untereinheiten des mitochondrialen Komplex I (*NDUFV1*, *NDUFV2*, *NDUFS1*) gesteigert in manischen BD Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen (Akarsu et al., 2015)



# Fluide Biomarker für Therapieresponse

- Initial erhöhte Plasmakonzentrationen von TGF- $\beta$ 1 und erniedrigte Spiegel von IL-23 zeigten ein besseres Ansprechen von einer Kombinationstherapie von Lithium und Quetiapin bei manischen Patienten an (Li et al, 2015)
- Bei der Untersuchung peripherer Genexpression zeigte *BCL2L1* den größten Unterschied zwischen Li-Respondern und Non-Respondern (Beech et al. 2014)



- Verschiedene genetische Marker für Medikamentenresponse wurden beschrieben:

**Table 1 Genetic variants with evidence supporting clinical utility**

Drug	Gene	Marker
Lithium	BDNF	rs6265
	NTRK2	rs1387923
	CREB1	rs6740584
	GRIA2	rs9784453
	GSK3B	rs1954787
Carbamazepine	HLA	rs2844682; rs3909184
Antipsychotics	DRD2	rs1799732
	HTR2A	rs6311
	ANNK1	rs1800497
	HTR2C	rs3813929
SSRI's	GRIK4	rs1954787
	HTR2A	rs7997012
	SLC6A4	5-HTTLPR rs25531
Drug Metabolism	CYP2D6	Multiple markers [124-126]
	CYP2C19	Multiple markers [115,151-153]

SSRI's, selective serotonin receptor inhibitors.

**Table 2 Genetic markers associated with mood stabilizer outcomes**

Drug/Phenotype	Gene	Marker	Subjects	Studies	Diagnosis	Phenotype association	Level of evidence
Lithium	BDNF	rs6265	538	3	BD I/II	A(Met)-allele associated with better response	1
	NTRK2	rs1387923	284	1	BDI	T-allele associated with better response	2
	CREB1	rs6740584	258	1	BD I/II	GA genotype associated with better response	2
	GRIA2	rs9784453	817	2	BD I/II	A-allele associated with worse response	1
	ODZ4	rs11237637	817	2	BD I/II	T-allele associated with worse response	1
	GSK3B	rs1954787	307	3	BD I	C-allele associated with better response	2
Carbamazepine	HLA	HLA-B*1502	380	2	Unspecified	HLA-B*1502 associated with SJS/TEN	2

BD, bipolar disorder; SJS, Stevens-Johnson syndrome; TEN, toxic epidermal necrolysis.



# Zusammenfassung

- Bisher keine fluiden Biomarker für Diagnostik, Prognostik oder Prädiktion der bipolaren Störung in der klinischen Routine
- In den bisherigen Studien wird selten umfassend untersucht, longitudinale Studien sind nötig
- Bei sehr heterogenen Patientenpopulationen wie der bipolaren Störung ist die Unterteilung in Endophänotypen/Subgruppen sinnvoll für diagnostische Marker
- Kombination aus verschiedenen Biomarkern wahrscheinlich erfolgversprechender



## Danke an die ehemalige AG Reif:

- Joyce Auer
- Theresia Töpner
- Johannes Weigl
- Martin Reuss
- Max Hilscher
- Ricarda Schwarz
- Carina Lorenz
- Danijel Gersic
- Markus Frank
- Dr. Lena Weißflog

Danke an unsere  
Kooperationspartner:  
AG Frank Edenhofer  
Ashif Kadari  
Katharina Günther  
Prof. Sabine Bahn  
Frieder Haenisch  
Daniela Galimberti



Labor für  
Translationale  
Psychiatrie