

GENETIKA TERHADAP PENYAKIT BIPOLAR

Raden Ajeng Aprida Putri Kumala Ayu

Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung, Jl. Prof. Dr. Ir. Sumantri Brojonegoro No.1, Gedong Meneng, Kec. Rajabasa, Kota Bandar Lampung, Lampung 35141, Indonesia
Putryayupratama88@gmail.com

ABSTRAK

Gangguan mood yang paling umum adalah gangguan depresi mayor dan gangguan bipolar. Patofisiologi gangguan bipolar bersifat kompleks, multifaktorial, dan tidak sepenuhnya dipahami. Beberapa penelitian terbaru membuka wawasan dan untuk menemukan biomarker baru untuk Gangguan Bipolar. Sebaliknya, biomarker baru memfasilitasi tidak hanya diagnosis gangguan dan pemantauan efek biologis pengobatan, tetapi juga perumusan hipotesis baru tentang penyebab dan patofisiologi Gangguan Bipolar. Gangguan Bipolar ditandai oleh beberapa asosiasi antara perkembangan otak yang terganggu, neuroplastisitas, dan kronobiologi, yang disebabkan oleh: faktor genetik dan lingkungan; gangguan pada apoptosis, inflamasi imun, neurotransmitter, neurotrophin, dan jalur pensinyalan kalsium; stres oksidatif dan nitrosatif; bioenergi seluler; dan transportasi membran atau vesikular. Penelitian gangguan bipolar saat ini dikaji, termasuk proses patofisiologis terkait dan biomarker kunci, yang telah dikaitkan dengan perubahan genetika. Penyakit Bipolar dinilai dapat membahayakan jiwa sehingga pengobatan yang tepat dapat berhasil jika diagnosis yang dibuat tepat dan pengobatan dimulai sejak dini. Akibatnya, upaya besar telah dilakukan. Tinjauan pustaka ini membahas peran genetika terhadap penyakit bipolar dengan cara mengidentifikasi faktor risiko genetik atau biomarker yang akan mengidentifikasi individu yang berisiko. Didapatkan hasil bahwa terdapat perubahan genetika, struktur, fungsi, fisiologi, dan neurokimia otak pada gangguan Bipolar, terutama perubahan neuroplastisitas, peradangan saraf, jalur pensinyalan intraseluler, bioenergi, stres oksidatif dan nitrosatif, apoptosis dan proteolisis, pensinyalan kalsium, dan transportasi membran atau vesikular dan diharapkan penelitian selanjutnya dapat mengembangkan potensi genetika dalam hubungannya dengan bipolar.

Kata kunci: bipolar; genetika; gangguan mood

EFFECTS OF GENETICS ON BIPOLAR DISEASE

ABSTRACT

The most common mood disorders are major depressive disorder and bipolar disorder. The pathophysiology of bipolar disorder is complex, multifactorial, and not fully understood. Several recent studies have opened up new insights and to discover new biomarkers for Bipolar Disorder. In contrast, novel biomarkers facilitate not only the diagnosis of the disorder and monitoring of the biologic effects of treatment, but also the formulation of new hypotheses about the causes and pathophysiology of Bipolar Disorder. Bipolar disorder is characterized by multiple associations between impaired brain development, neuroplasticity, and chronobiology, caused by: genetic and environmental factors; disturbances in apoptosis, immune inflammation, neurotransmitters, neurotrophins, and calcium signaling pathways; oxidative and nitrosative stress; cellular bioenergy; and membrane or vesicular transport. Current studies of bipolar disorder are reviewed, including associated pathophysiological processes and key biomarkers, which have been linked to genetic alterations. Bipolar disease is considered to be life-threatening so that appropriate treatment can be successful if the correct diagnosis is made and treatment is started early. As a result, great efforts have been made. This literature review discusses the role of genetics in bipolar disorder by identifying genetic risk factors or biomarkers that will identify individuals at risk. The results showed that there were changes in genetics, structure, function, physiology, and neurochemistry of the brain in bipolar disorder, especially changes in neuroplasticity, neuroinflammation, intracellular signaling pathways, bioenergy, oxidative and nitrosative stress, apoptosis and proteolysis, calcium signaling, and

membrane or vesicular transport. and it is hoped that further research can develop the potential of genetics in relation to bipolar.

Keywords: bipolar; genetics; mood disorders

PENDAHULUAN

Gangguan bipolar (juga dikenal sebagai penyakit manik-depresif) adalah gangguan suasana hati patologis berulang, bersifat episodik yang berkisar dari kegembiraan ekstrem atau mania hingga depresi berat, dan biasanya disertai dengan gangguan dalam berpikir dan perilaku, dan sering kali diikuti oleh gejala psikotik (delusi dan halusinas). Onset penyakit gangguan bipolar adalah selama masa remaja dan dewasa awal, tetapi diagnosis sering tertunda selama bertahun-tahun. aktor yang berkontribusi adalah gambaran klinis yang kompleks, dengan kadang-kadang gejala yang belum khas, pada awal penyakit hal ini seharusnya dapat dikenali karena sekitar setengah dari individu dengan gangguan bipolar mencoba bunuh diri setidaknya sekali dalam seumur hidup mereka, dan banyak yang telah melakukan hal tersebut (Hauser et al., 2013). Meskipun terdapat gejala yang membahayakan jiwa, pengobatan dapat berhasil jika diagnosis yang dibuat tepat dan pengobatan dimulai sejak dini. Akibatnya, upaya besar telah dilakukan untuk mengidentifikasi faktor risiko genetik atau biomarker yang akan mengidentifikasi individu yang berisiko dan dapat memfasilitasi diagnosis dan pengobatan dini. (Kerner, 2014).

Gangguan bipolar mempengaruhi sekitar 3-6% persen orang Amerika saat ini. Individu yang didiagnosis dengan penyakit ini memiliki perubahan suasana hati yang berganti-ganti dari periode tertinggi (mania) ke posisi terendah yang ekstrim (depresi) Belum ada tes diagnostik yang memadai sehingga fenotip gangguan bipolar didefinisikan hanya dengan diagnosis klinis (Carlson & Pataki, 2016). Studi menunjukkan pentingnya faktor genetik yang mempengaruhi kerentanan terhadap gangguan bipolar dan menyarankan kompleksitas genetik dan fenotipik yang substansial. Asosiasi genome-wide melaporkan pada beberapa polimorfisme umum, dalam gen CACNA1C, ODZ4, dan NCAN, bukti kuat menunjukan bahwa gen gen tersebut berkontribusi poligenik terhadap risiko terjadinya gangguan bipolar yang tumpang tindih dengan skizofrenia Temuan-temuan genetik ini mengarahkan studi di masa depan untuk menggambarkan etiologi dan patogenesis gangguan bipolar dengan lebih mendalam dan menunjukkan perlunya mengevaluasi kembali klasifikasi diagnostik dan mungkin pada akhirnya membuka jalan bagi perbaikan besar dalam manajemen klinis (Cardno & Owen, 2014). Tinjauan pustaka bertujuan untuk membahas peran genetika terhadap penyakit bipolar dengan cara mengidentifikasi faktor risiko genetik atau biomarker yang akan mengidentifikasi individu yang berisiko dan diharapkan penelitian selanjutnya dapat mengembangkan potensi genetika dalam hubungannya dengan bipolar.

METODE

Metode yang digunakan adalah menggunakan studi literatur yang diambil dari berbagai jurnal internasional maupun nasional berjumlah 25 jurnal dari tahun 2012 - 2018 , metode ini berupaya untuk meringkas kondisi pemahaman terkini tentang suatu topik. Studi literatur menyajikan ulang materi yang diterbitkan sebelumnya, dan melaporkan fakta atau analisis baru. Tinjauan literatur memberikan ringkasan berupa publikasi terbaik dan paling relevan kemudian membandingkan hasil yang disajikan dalam makalah.

HASIL

Gangguan bipolar adalah penyakit kronis yang terkait dengan gejala memiliki efek mendalam pada pasien dan pengasuh mereka biasanya dimulai pada masa remaja atau dewasa awal dan dapat memiliki efek buruk seumur hidup pada kesehatan mental dan fisik pasien, fungsi pendidikan dan pekerjaan, dan hubungan interpersonal (Valente & Kennedy, 2010). Meskipun tidak umum seperti gangguan depresi mayor (MDD), prevalensi gangguan bipolar seumur hidup di Amerika Serikat adalah substansial (diperkirakan sekitar 4%), dengan tingkat yang sama terlepas dari ras, etnis, dan jenis kelamin (Ketter, 2010).

Pasien dengan gangguan bipolar mengalami episode berulang berupa perubahan suasana hati yang bersifat patologis, ditandai dengan gejala manik atau depresi, yang diselingi oleh periode suasana hati yang relatif normal (Grande et al., 2016). Definisi formal dari manik dan gejala depresi termasuk dalam *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (Cooper, 2017). Episode depresif pada gangguan bipolar didefinisikan dengan kriteria yang sama seperti gangguan depresif mayor dalam DSM-5, sehingga membedakan gangguan bipolar dari gangguan depresif mayor sering tergantung pada proses identifikasi riwayat gejala manik atau hipomanik (Simpson et al., 2015).

Ada dua jenis utama gangguan bipolar yaitu Gangguan Bipolar tipe I didefinisikan oleh adanya setidaknya satu episode mania, sedangkan gangguan bipolar II ditandai oleh setidaknya satu episode hipomania dan depresi. Perbedaan utama antara mania dan hipomania adalah keparahan gejala mania dimana mania menyebabkan gangguan fungsional, dapat bermanifestasi sebagai gejala psikotik, dan seringkali membutuhkan rawat inap; hypomania tidak memenuhi kriteria ini (American Psychiatric Association, 2013).

Durasi episode perubahan suasana hati sangat bervariasi, baik antara individu dari waktu ke waktu, tetapi, secara umum, episode hypomanic dapat berlangsung beberapa hari hingga berminggu-minggu, episode manik berlangsung selama beberapa minggu hingga berbulan-bulan, dan episode depresi dapat berlangsung beberapa bulan hingga tahun (Phillips & Kupfer, 2013). Meskipun riwayat episode depresi tidak diperlukan untuk membuat diagnosis gangguan bipolar tipe I dengan kriteria DSM-5, dalam praktiknya sebagian besar pasien mengalami episode depresi namun, episode depresi diperlukan untuk diagnosis gangguan bipolar tipe II. Studi jangka panjang menunjukkan bahwa pasien dengan gangguan bipolar, terlepas dari sub tipe, mengalami episode depresi gejala lebih sering dan untuk jangka waktu yang lebih lama daripada episode manik atau hipomanik (Geddes & Miklowitz, 2013).

PEMBAHASAN

Selain varian genom yang diturunkan, bukti terbaru mendukung peran signifikan mutasi perusak protein de novo pada gangguan kejiwaan (Kenny et al., 2014). Para ahli sepakat bahwa kerentanan terhadap gangguan bipolar kemungkinan besar dipengaruhi oleh banyak faktor risiko genetik dengan efek kecil hingga sedang. Faktor-faktor lingkungan individu-spesifik dan keluarga mungkin memainkan peran. Hasil studi asosiasi genom telah mendukung model gangguan ini. Dalam studi berbasis populasi yang sangat besar dari ribuan individu, beberapa sinyal asosiasi yang direplikasi telah muncul pada tingkat signifikansi statistik genome-wide (Craddock & Sklar, 2013). Karena keterbatasan ruang, focus ditujukan hanya pada polimorfisme nukleotida tunggal (SNP) dalam gen CACNA1C, ODZ4, dan NCAN, yang telah muncul sebagai gen kandidat yang menjanjikan untuk gangguan bipolar dalam studi asosiasi genomwide (Szczepankiewicz, 2013).

CACNA1C (calcium channel, voltage-dependent, L type, alpha-1C subunit)

SNP rs1006737 dalam gen CACNA1C adalah varian genomik umum yang paling sering direplikasi dan paling banyak dipelajari terkait dengan gangguan bipolar hingga saat ini (Strohmaier et al., 2013). SNP terletak di wilayah intronik dan terjadi dengan perbedaan frekuensi alel yang signifikan pada semua populasi etnis. Alel A, yang dianggap sebagai faktor risiko gangguan bipolar, terdapat pada 31% populasi Eropa dan hanya 6% populasi Asia, tetapi pada hampir 56% individu keturunan Afrika (Kloiber et al., 2012). Sebagai akibat dari perbedaan frekuensi alel ini, SNP ini rentan terhadap efek perancu pencampuran etnis dalam studi asosiasi genome. Penelitian yang dilakukan oleh Khalid *et al* pada populasi di Pakistan menemukan bahwa individu dengan genotipe heterozigot untuk CACNA1C rs1006737 memiliki 2,05 kali kemungkinan mengembangkan gangguan bipolar dibandingkan dengan individu dengan genotipe kontrol, dengan menyesuaikan usia dan jenis kelamin (Khalid et al., 2018)

ODZ4 (teneurin transmembrane protein 4)

Varian umum rs12576775 di intron gen ODZ4 telah dikaitkan dengan gangguan bipolar. Namun, hubungan yang signifikan juga telah ditetapkan dengan gangguan spektrum autisme, gangguan perhatian-defisit / hiperaktif, gangguan depresi mayor, dan skizofrenia dalam analisis gabungan dari gangguan kejiwaan ini (Nurnberger et al., 2016). Varian ini memiliki frekuensi alel kecil sekitar 10% di semua etnis. populasi dengan pengecualian populasi Eropa, di mana alel minor terjadi pada sekitar 20% individu. Para peneliti telah mempelajari efek rs12576775 pada individu dengan gangguan bipolar dan juga pada orang sehat yang menggunakan pencitraan otak fungsional dan struktural; Namun, hasil penelitian ini tidak dapat disimpulkan (Heinrich et al., 2013).

ODZ4 adalah protein transmembran besar dan strukturnya menyerupai molekul transduksi sinyal. Selama perkembangan otak, ODZ4 tampaknya memainkan peran sentral dalam regulasi konektivitas neuron dan sinaptik. Pada tahap-tahap selanjutnya dari pematangan otak, ODZ4 telah terbukti mengatur perkembangan dan diferensiasi oligodendrosit dan mielinisasi akson neuron (Mühleisen et al., 2014).

NCAN (neurocan)

NCAN, yang sebelumnya disebut CSPG3, mengkodekan neurocan, suatu chogroitin sulfat proteoglycan (CSPG) khusus otak dari keluarga lektika. Analisis terbaru dari pola ekspresi mRNA pada tikus dan manusia menunjukkan peran penting bagi NCAN dalam perkembangan otak mamalia. mNeurocan berinteraksi dengan molekul permukaan sel, seperti molekul adhesi sel saraf (NCAM), L1 / neuronglia (L1 / Ng) -CAM, transient axonal glycoprotein-1 (TAG-1) / axonin-1 dan N-cadherin-binding N acetylgalactosaminyl phosphoryltransferase (GalNAcPTase)

Meskipun frekuensi keseluruhan alel A (atau alel terkait penyakit) adalah sekitar 23% yang merupakan alel utama dalam 51% populasi Afrika. Alel terkait penyakit hanya ada pada 12% individu di Asia dan 15% individu di Eropa. Studi pada otak pascamortem individu dengan gangguan bipolar atau skizofrenia menemukan peningkatan lipat kortikal di beberapa daerah otak pasien dengan alel A dibandingkan dengan kontrol yang sehat (Schultz et al., 2014). Percobaan yang dilakukan pada hewan coba yaitu tikus menunjukkan aktivitas lebih tinggi dan aktivitas gerak keseluruhan. Dengan demikian, pada pasien dengan skizofrenia dan Gangguan Bipolar, alel sangat terkait dengan overaktivitas, memberikan dukungan lebih lanjut bahwa terdapat hubungan antara NCAN dan patofisiologi psikosis. Terlepas dari data

molekuler dan perilaku yang kuat ini, kemungkinan relevansi variasi NCAN untuk mekanisme penyakit di otak manusia belum dieksplorasi (Miró et al., 2012).

Etiologi gangguan bipolar masih belum pasti; baik latar belakang genetik dan faktor lingkungan, seperti peristiwa kehidupan yang penuh tekanan atau penyalahgunaan zat, terkait dengan risiko pengembangan gangguan bipolar, penelitian yang lebih lanjut dalam proses yang mendasari neuroprogressi dalam bipolar disorder harus dikaji kembali dengan studi yang meneliti perubahan genetik dan epigenetik, perubahan struktural dan fungsional di otak, kerusakan pada sirkuit neuron, gangguan ritme sirkadian, perubahan sistem kekebalan dan endokrin, gangguan plastisitas dan ketahanan neuron, peningkatan apoptosis, gangguan transmisi sinaptik dan transduksi sinyal, aktivasi mekanisme neurotoksik, dan perubahan neurogenesis (Maletic & Raison, 2014).

Studi genetik telah menyarankan bahwa banyak daerah kromosom dan gen kandidat terkait dengan kerentanan terhadap gangguan bipolar dengan masing-masing gen memberikan efek ringan hingga sedang. Dapat diterima bahwa pemahaman tentang perubahan dalam regulasi ekspresi gen (disebabkan oleh mutasi, polimorfisme, dan perubahan epigenetik)) komponen spesifik dari jalur pensinyalan dapat berkontribusi secara signifikan proses yang bertanggung jawab atas onset dan perkembangan penyakit gangguan bipolar (Sigitova et al., 2017).

SIMPULAN

Penelitian yang banyak dilakukan telah menjelaskan tentang peran beberapa biomarker untuk gangguan suasana hati dan untuk menguji kemungkinan kausalitas proses molekuler yang bertanggung jawab atas proses proses yang terganggu, pengambilan, dan pemrosesan informasi di otak dan gangguan fungsi sirkuit neuronal spesifik selama episode Bipolar. Terdapat perubahan genetika, struktur, fungsi, fisiologi, dan neurokimia otak pada gangguan Bipolar, terutama perubahan neuroplastisitas, peradangan saraf, jalur pensinyalan intraseluler, bioenergi, stres oksidatif dan nitrosatif, apoptosis dan proteolisis, pensinyalan kalsium, dan transportasi membran atau vesikular. Studi selanjutnya diharapkan untuk mengkonfirmasi model terintegrasi dari proses ini dalam pengembangan gangguan bipolar atau peralihan antar episode. Biomarker spesifik untuk Gangguan Bipolar dapat mendiagnosis lebih awal dan mempermudah pengobatan penyakit yang tepat, namun hal tersebut perlu diverifikasi dalam penelitian lebih lanjut

DAFTAR PUSTAKA

- American Psychiatric Association. (2013). American Psychiatric Association, 2013. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). In *American Journal of Psychiatry*. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596.744053>
- Cardno, A. G., & Owen, M. J. (2014). Genetic relationships between schizophrenia, bipolar disorder, and schizoaffective disorder. *Schizophrenia Bulletin*. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbu016>
- Carlson, G. A., & Pataki, C. (2016). Understanding Early Age of Onset: A Review of the Last 5 Years. In *Current Psychiatry Reports*. <https://doi.org/10.1007/s11920-016-0744-8>
- Cooper, R. (2017). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM). In *Knowledge Organization*. <https://doi.org/10.5771/0943-7444-2017-8-668>

- Craddock, N., & Sklar, P. (2013). Bipolar Disorder 1—Genetics of bipolar disorder. In *The Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60855-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60855-7)
- Geddes, J. R., & Miklowitz, D. J. (2013). Treatment of bipolar disorder. In *The Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60857-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60857-0)
- Grande, I., Berk, M., Birmaher, B., & Vieta, E. (2016). Bipolar disorder. In *The Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00241-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00241-X)
- Hauser, M., Galling, B., & Correll, C. U. (2013). Suicidal ideation and suicide attempts in children and adolescents with bipolar disorder: A systematic review of prevalence and incidence rates, correlates, and targeted interventions. In *Bipolar disorders*. <https://doi.org/10.1111/bdi.12094>
- Heinrich, A., Lourdasamy, A., Tzschope, J., Vollstädt-Klein, S., Bühler, M., Steiner, S., Bach, C., Poustka, L., Banaschewski, T., Barker, G., Büchel, C., Conrod, P., Garavan, H., Gallinat, J., Heinz, A., Ittermann, B., Loth, E., Mann, K., Martinot, J. L., ... Nees, F. (2013). The risk variant in ODZ4 for bipolar disorder impacts on amygdala activation during reward processing. *Bipolar Disorders*. <https://doi.org/10.1111/bdi.12068>
- Kenny, E. M., Cormican, P., Furlong, S., Heron, E., Kenny, G., Fahey, C., Kelleher, E., Ennis, S., Tropea, D., Anney, R., Corvin, A. P., Donohoe, G., Gallagher, L., Gill, M., & Morris, D. W. (2014). Excess of rare novel loss-of-function variants in synaptic genes in schizophrenia and autism spectrum disorders. *Molecular Psychiatry*. <https://doi.org/10.1038/mp.2013.127>
- Kerner, B. (2014). Genetics of bipolar disorder. In *Application of Clinical Genetics*. <https://doi.org/10.2147/TACG.S39297>
- Ketter, T. A. (2010). Diagnostic features, prevalence, and impact of bipolar disorder. In *The Journal of clinical psychiatry*. <https://doi.org/10.4088/JCP.8125tx11c>
- Khalid, M., Driessen, T. M., Lee, J. S., Tejwani, L., Rasool, A., Saqlain, M., Shiaq, P. A., Hanif, M., Nawaz, A., DeWan, A. T., Raja, G. K., & Lim, J. (2018). Association of CACNA1C with bipolar disorder among the Pakistani population. *Gene*. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.04.061>
- Kloiber, S., Czamara, D., Karbalai, N., Müller-Myhsok, B., Hennings, J., Holsboer, F., & Lucae, S. (2012). ANK3 and CACNA1C - Missing genetic link for bipolar disorder and major depressive disorder in two German case-control samples. *Journal of Psychiatric Research*. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2012.04.017>
- Maletic, V., & Raison, C. (2014). Integrated Neurobiology of Bipolar Disorder. *Frontiers in Psychiatry*. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2014.00098>
- Miró, X., Meier, S., Dreisow, M. L., Frank, J., Strohmaier, J., Breuer, R., Schmä, C., Albayram, Ö., Pardo-Olmedilla, M. T., Mühleisen, T. W., Degenhardt, F. A., Mattheisen, M., Reinhard, I., Bilkei-Gorzo, A., Cichon, S., Seidenbecher, C., Rietschel, M., Nöthen, M. M., & Zimmer, A. (2012). Studies in humans and mice implicate neurocan in the etiology of mania. *American Journal of Psychiatry*. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.11101585>

- Mühleisen, T. W., Leber, M., Schulze, T. G., Strohmaier, J., Degenhardt, F., Treutlein, J., Mattheisen, M., Forstner, A. J., Schumacher, J., Breuer, R., Meier, S., Herms, S., Hoffmann, P., Lacour, A., Witt, S. H., Reif, A., Müller-Myhsok, B., Lucae, S., Maier, W., ... Cichon, S. (2014). Genome-wide association study reveals two new risk loci for bipolar disorder. *Nature Communications*. <https://doi.org/10.1038/ncomms4339>
- Nurnberger, J. I., Berrettini, W., & Niculescu, A. B. (2016). Genetics of psychiatric disorders. In *The Medical Basis of Psychiatry: Fourth Edition*. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2528-5_29
- Phillips, M. L., & Kupfer, D. J. (2013). Bipolar Disorder 2—Bipolar disorder diagnosis: Challenges and future directions. In *The Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60989-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60989-7)
- Schultz, C. C., Mühleisen, T. W., Nenadic, I., Koch, K., Wagner, G., Schachtzabel, C., Siedek, F., Nöthen, M. M., Rietschel, M., Deufel, T., Kiehnopf, M., Cichon, S., Reichenbach, J. R., Sauer, H., & Schlösser, R. G. M. (2014). Common variation in NCAN, a risk factor for bipolar disorder and schizophrenia, influences local cortical folding in schizophrenia. *Psychological Medicine*. <https://doi.org/10.1017/S0033291713001414>
- Sigitova, E., Fišar, Z., Hroudová, J., Cikánková, T., & Raboch, J. (2017). Biological hypotheses and biomarkers of bipolar disorder. In *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. <https://doi.org/10.1111/pcn.12476>
- Simpson, J., Moriarty, G., Simpson, J. M., & Moriarty, G. L. (2015). Major Depression and Bipolar Disorder. In *Multimodal Treatment of Acute Psychiatric Illness*. <https://doi.org/10.7312/columbia/9780231158831.003.0007>
- Strohmaier, J., Amelang, M., Hothorn, L. A., Witt, S. H., Nieratschker, V., Gerhard, D., Meier, S., Wüst, S., Frank, J., Loerbroks, A., Rietschel, M., Stürmer, T., & Schulze, T. G. (2013). The psychiatric vulnerability gene CACNA1C and its sex-specific relationship with personality traits, resilience factors and depressive symptoms in the general population. *Molecular Psychiatry*. <https://doi.org/10.1038/mp.2012.53>
- Szczepankiewicz, A. (2013). Evidence for single nucleotide polymorphisms and their association with bipolar disorder. In *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. <https://doi.org/10.2147/NDT.S28117>
- Valente, S. M., & Kennedy, B. L. (2010). End the bipolar tug-of-war. *Nurse Practitioner*. <https://doi.org/10.1097/01.NPR.0000367933.64526.3e>

