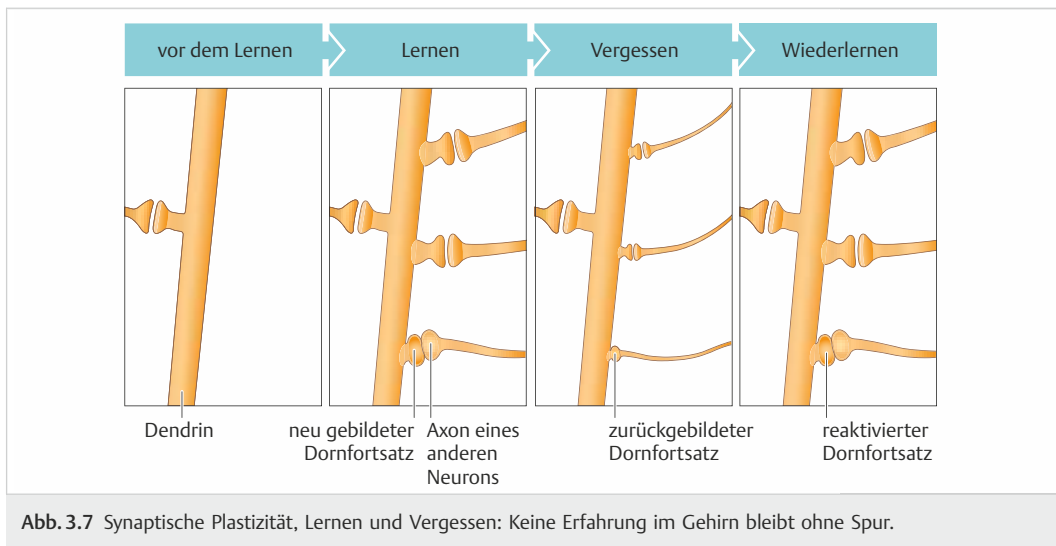




lich ungünstige Genvarianten zusammen, wie z.B. die S-Variante des Serotonintransportergens und die erwähnte Methioninvariante des BDNF-Gens, schützt das eigentlich ungünstige BDNF-Gen vor den nachteiligen Folgen der ungünstigen S-Variante. Wahrscheinlich ist dies auch der Grund, warum solche seltenen ungünstigen Genvarianten im Laufe der Evolution bei einem kleinen Anteil der Menschen erhalten blieben.

3.7 Genregulation und psychiatrische Erkrankungen

Die Entdeckung des Dialogs zwischen Synapsen und Genen sowie dessen Auswirkungen auf die Neuroplastizität einerseits und die Charakterisierung von genetischen Vulnerabilitätsfaktoren andererseits haben ein neues Licht auf die Bedeutung von genetischen Ursachen für psychiatrische Erkrankungen geworfen. Neben den primär genetischen Erkrankungen, wie z. B. der Chorea Huntington, bei denen infolge einer veränderten Genstruktur (Mutation) in der codierenden Einheit ein pathogenes Protein gebildet wird (Tost et al. 2004) [463], tritt nun bei erworbenen psychischen Erkrankungen die veränderte Genregulation aufgrund von Einzelnukleotid-Polymorphismen in der regulatorischen Einheit, von veränderten Haplotypen oder von Strukturvarianten im Genom in den Vordergrund (Näheres zur Genetik s. Kap. 4.1). Es ist zwar schon lange bekannt, dass eine veränderte Genregulation ein wesentlicher Vulnerabili-

tätsfaktor für polygenetische Erkrankungen ist, doch erst die aufwändige Charakterisierung von Vulnerabilitätsgenen oder Strukturvarianten hat gezeigt, wie durch modifizierte Genexpression langfristige Veränderungen in neuronalen Systemen entstehen, die sich auf Erleben und Verhalten auswirken. An den Polymorphismen des Serotonintransportergens (kurzes Allel und belastende Lebensereignisse, Kap. Einfluss des Genotyps auf die Depressiogenität – Vulnerabilitäts-gen (2. Beispiel)) und des Monoaminoxidase-A-Gens (frühe Misshandlung und Dissozialität, Kap. 2.1.5) wurde auch die herausragende Bedeutung der Interaktion der Genausstattung mit der Umwelt bzw. der Biografie deutlich.

3.8 Tiermodelle für Plastizität und Lernen

Tiermodelle waren und sind in der Neurowissenschaft eine wesentliche Erkenntnisquelle. Wolf Singers Argument (Singer 1998)[425] wiegt schwer: „Bei der Betrachtung der Evolution des Gehirns fasziniert die ungeheure Beständigkeit, mit der früh entwickelte Werkzeuge (z.B. Dopamin und Lernen [der Autor]) über Jahrtausende konserviert werden. Etwa 90 % der Gene, die in menschlichen Nervenzellen exprimiert sind, finden sich schon bei der Schnecke.“ Mensch und Menschenaffe unterscheiden sich nur in etwa 1 % der rund 25 000 Gene, ein Mensch vom anderen nur in 0,1 % der Gene. Damit ist es unwahrscheinlich, dass die Ein-

zigartigkeit jedes Menschen nur im numerischen Unterschied von 0,1 % der Gene liegt; die Thematik der genetischen Vielfalt ist sicher sehr viel komplizierter (mehr dazu in Kap. 4.1). Unabhängig davon lohnt es sich aber, eine kleine Auswahl von Tiermodellen zu betrachten und ihre Übertragbarkeit auf die Verhältnisse beim Menschen zu prüfen.

3.8.1 Kalifornische Nacktschnecke

Aplysia californica, die kalifornische Nacktschnecke, war eines der ersten neurowissenschaftlichen Lernmodelle. Die neuronale Steuerung ihrer Kiemenkontraktion ließ sich bis zum letzten Rezeptor aufschlüsseln und gab den ersten Einblick in grundlegende Mechanismen der neuronalen Plastizität. Anhand dieses Tiermodells wurde beispielsweise nachgewiesen, dass die simultane Aktivität multimodaler Stimulationen tatsächlich synaptische Netze – hier die Verbindung zwischen den sensorischen Neuronen und dem motorischen Neuron – verstärkt.

3.8.2 Languste

Mithilfe der Languste (Familie Palinuridae, engl. Crawfish) konnten Yeh u. Mitarb. (1996)[501] die wesentliche Erkenntnis publizieren, dass die Funktion eines bedeutenden Neurotransmissionssystems, des Serotoninsystems, allein schon von der Umwelt und dem sozialen Status beeinflusst wird. Bei untergeordneten Tieren moduliert Serotonin die Fluchtreaktion; als äußeres Zeichen senken die Langusten ihren Schwanz. Bei dominanten Langusten wird über das gleiche System Kampfbereitschaft

mit gehobenem Schwanz signalisiert. Der Einfluss von Umwelt und sozialer Stellung auf Neurotransmissionssysteme wurde später auch bei weiteren Tierarten und beim Menschen beobachtet.

3.8.3 Maus/Ratte

Im Maus- oder Rattenmodell ließen sich grundlegende Mechanismen der Long-Term Potentiation und der Bedeutung von Glutamat aufklären, z.B. mithilfe einer unter der Wasseroberfläche verborgenen Rettungsinsel in einem kleinen Schwimmbecken. Die Tiere paddelten zunächst lange im Becken herum, lernten aber nach einigen Versuchen, die rettende Insel ohne große Suchbewegung anzusteuern. Dieser Lernvorgang ging einher mit einer Long-Term Potentiation, die durch Messung des Membranpotenzials mit transkraniellen Mikroelektroden nachgewiesen wurde.

Bereits in den 1980er Jahren wurde im Rattenmodell einer der immer noch gültigen Grundsätze der Plastizität erarbeitet: Umgebung und soziale Interaktion beeinflussen nachhaltig die synaptische Plastizität. Genetisch gleiche Ratten wurden in unterschiedlich stimulierenden Umgebungen gehalten: allein, in kleiner Gruppe oder in einem großen, mit Spielzeug angereicherten Käfig mit vielen anderen Tieren zusammen. Die allein lebenden Tiere wiesen einen Abbau von Synapsen auf. Bei den Tieren der Kleingruppe waren nur geringe Veränderungen zu beobachten. Bei den stark stimulierten Tieren aus der vielköpfigen Gruppe bildeten sich zahlreiche neue Synapsen, zum Teil mit sekundären Aufzweigungen, und vermehrt BDNF (► Abb. 3.8): Umwelt und soziale Interaktion

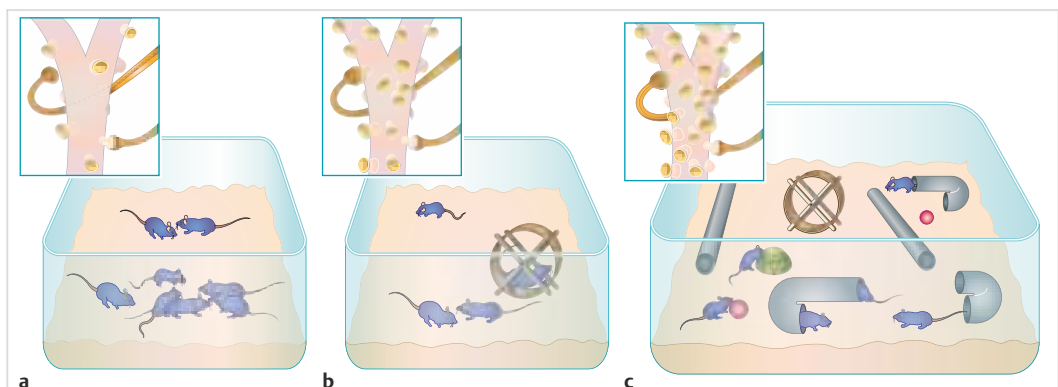


Abb. 3.8 Grundsatz der Plastizität (nach van Praag et al. 2000): Bewegung und „Enriched Environment“ (c) beeinflussen die synaptische und genetische Plastizität (Kontrollen: a) mehr als Bewegung allein (b).

strukturieren bis hin zum Dialog zwischen Synapsen und Genen das Gehirn.

3.8.4 Affe

Später zeigten Jenkins u. Mitarb. (1990)[225] im Affenmodell die plastische Veränderung von funktionellen Landkarten im Gehirn: Den Affen wurden in der Trainingsphase 3 Finger so abgeklebt, dass sie nur die Fingerspitzen benutzen konnten, um eine Drehscheibe zu drehen, aus der z.B. Bananenscheiben fielen. Die Affen führten dieses Training 1 h pro Tag 3 Monate lang durch. Am Ende hatte sich die Repräsentation der Sensomotorik in Area 3b im Gehirn der Affen nachhaltig verändert. Elektrophysiologisch wurde somit eine erweiterte funktionelle Landkarte im sensomotorischen Areal demonstriert.

Die Auswirkung von Unterordnung und Dominanz auf das dopaminerge System und auf die Anfälligkeit für Drogen untersuchte Kuhar (2002) [262]: Affen derselben Art, die zuvor individuell in einzelnen Käfigen gewohnt hatten, wurden zu einer „Wohngemeinschaft“ zusammengefasst. Zu Beginn war das mit PET untersuchte dopaminerge System der einzelnen Tiere noch sehr ähnlich. Nach 3 Monaten aber gab es dominante Tiere, Mitläufer und untergeordnete Tiere. Das Zusammenleben hatte auch zu Veränderungen des dopaminergen Systems geführt: Die dominanten Tiere hatten ihre dopaminerge Neurotransmission adaptiert bzw. ihre D2-/D3-Rezeptorverfügbarkeit erhöhen können. Bei den untergeordneten Affen dagegen hatte sich die Rezeptorverfügbarkeit vermindert. Nun wurden Kokainpumpen installiert, aus denen die Affen sich selbst versorgen konnten. Die dominanten Tiere nahmen kaum Kokain in An-

spruch, während die subordinierten die Droge reichlich konsumierten. Demnach gibt es – bei Affen – eine klare, auf biologischer Grundlage stehende Verbindung zwischen der Umgebung, dem sozialen Rang, Impulsivität, einer dopaminergen Hyperreaktivität und der Anfälligkeit für Drogen. Diese Effekte wurden zwischenzeitlich auch bei Menschen nachgewiesen. Erhöhte D2-/D3-Rezeptorverfügbarkeit korrelierte auch dort mit höherem sozialem Status und geringerer Impulsivität (Martinez et al. 2010)[297]. Kriminelle Psychopathen hingegen zeigten eine Hyperreaktivität des dopaminergen Reward-Systems auf Verstärker bei gleichzeitiger Hyporeaktivität der Angstkonditionierung sowie der Detektion von Emotionen bei anderen (Buckholz et al. 2010)[56].

Im Affenmodell ging Suomi (1991)[447] der auch für den Menschen hoch interessanten Frage nach, ob früh traumatisierte Rhesusaffenkinder von der Betreuung durch besonders fürsorgliche, in sich ruhende Affenmütter in ihrer weiteren Entwicklung gefördert würden. Dies war tatsächlich der Fall: Die Affenkinder hatten von dieser Betreuung einen sozialen Vorteil, ihre Vulnerabilität ging zurück und ihr emotionales Gedächtnis verstärkte sich. Auf den Menschen übertragen, wären die Kinder spätestens mit 2 Jahren aus schwer gestörten Familienverhältnissen entlassen und in eine entsprechende Pflegefamilie gegeben worden. Vergleichbare Effekte der kognitiven und emotionalen Erholung bei früh schwerst traumatisierten Kindern wurden im Rahmen der Bukarest-Frühinterventionsstudie untersucht. Auch hierbei zeigte sich, dass eine soziale Intervention in einer frühen sensiblen Phase der Hirnentwicklung des emotionalen Apparats erfolgversprechend ist (Nelson et al. 2007[340], Bos et al. 2009[45]).

Platzneuronen

Bei Orientierungsleistungen, wie dem schnellen Auffinden der verborgenen Rettungsinsel im Mäuseschwimmbecken, sind, wie Kentros u. Mitarb. schon 1998 zeigten (Kentros et al. 1998)[245], spezielle Neuronen im Hippokampus behilflich. Im Tierexperiment wurden diese sog. Platzneuronen (Place Cells) bereits durch Ableitung der Einzelzellaktivität nachgewiesen; beim Menschen steht dieser Nachweis noch aus. Die Aktivität der einzelnen Platzneuronen korreliert mit einem bestimmten Bereich der Außenwelt. Sie feuern genau dann, wenn das Versuchstier diesen Bereich betritt. Diese hoch spezialisierten Zellen des Hippokampus ermöglichen und

unterstützen die räumliche Orientierung, indem sie die Außenwelt innerlich abbilden und ähnliche Situationen abspeichern (Colgin et al. 2008)[88]. Ihre Aktivität beruht natürlich auf einem Lernvorgang. Ähnlich wie bei den Spiegelneuronen (s. Abschnitt „Frontalhirn“, Kap. 2.2.1) handelt es sich um hoch spezialisierte Zellen, die nach Abgleich eines Musters aktiv werden. Die Aktivität dieser Platzneuronen ließ sich durch pharmakologische Blockade des NMDA-Rezeptors unterbinden, was auf die Bedeutung der glutamatergen Transmission für diesen spezifischen Lernvorgang hinweist.

3.9 Stress, Immunsystem und Neuroplastizität

Aus neurowissenschaftlicher Sicht ist die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse mit ihren Hormonen und Neuromodulatoren involviert, wenn es um eine Stressreaktion geht. Diese Region gehört zum psychiatrischen „Dreiländereck“ und steht damit in enger Beziehung zum Belohnungssystem, dem Hippokampus und zur Amygdala. Von großer Bedeutung ist auch die Verbindung dieser Achse und damit des Nervensystems insgesamt zum Immunsystem. Nerven- und Immunsystem stammen entwicklungsgeschichtlich aus der gleichen Ursprungszellpopulation. Beide Systeme beeinflussen sich innig und haben einen vergleichbaren Komplexitätsgrad. Die Mechanismen der Kommunikation zwischen Immunsystem und Gehirn, das Forschungsgebiet der Psychosomatik, werden derzeit nach und nach aufgeklärt. Neuro-modulatoren, wie Stickstoffmonoxid, das Corticoid-releasing Hormon und Interleukine spielen dabei als Mittler zwischen Blutgefäß bzw. Blutkreislauf, Hormonsystem und Nervenzelle eine tragende Rolle (► Abb. 3.9).

Rosenkranz u. Mitarb. (2003)[394] haben zur Interaktion zwischen Gehirn und Immunsystem einen bemerkenswerten Beitrag geleistet. Sie fanden heraus, dass das Ausmaß der Immunantwort nach Grippeimpfung, also wie viele schützende Antikörper gebildet werden, von der Einstellung der Geimpften zur Impfung abhing. Je positiver sie gestimmt waren, desto mehr Antikörper bildeten sie. In der Konsequenz bedeutet dies: Wer zu einer depressiv-pessimistischen Grundhaltung neigt, hat ein höheres Risiko, trotz Grippeimpfung an Grippe zu erkranken. Die Hirnfunktion beeinflusst also die Schutzwirkung einer Impfung.

Zurück zum Stress: Stressvolle Lebensereignisse wirken sich in Abhängigkeit von der Hirnentwicklungsphase unterschiedlich auf Hirnareale und da-

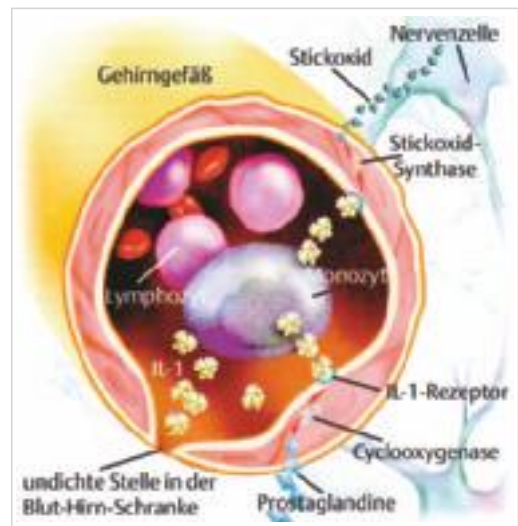


Abb. 3.9 Chemische Signale vom Immunsystem an das Gehirn und umgekehrt: „Kommunikation zwischen Psyche und Abwehrsystem“ (IL = Interleukin).

mit auf die Hirnfunktionen aus. In den ersten beiden Lebensjahren sind die Amygdala und der Hippokampus besonders stresssensibel, in der Pubertät ist es der präfrontale Kortex und ab dem 35. Lebensjahr wieder der Hippokampus mit Auswirkungen auf das Kurzzeitgedächtnis. Ab dem 50. Lebensjahr ist der präfrontale Kortex mit Auswirkungen auf exekutive Funktionen – wie z. B. die Flexibilität – und nach dem 60. Lebensjahr die Amygdala besonders betroffen (Lupien et al. 2009) [285].

In ► Tab. 3.1 sind die abgestuften Auswirkungen von Stress auf die Gehirnfunktion, die neuronale Plastizität und das Nervengewebe wiedergegeben. Je nach Stressintensität und Einwirkungsdauer reichen sie von leichten Einflüssen auf Motivation, Stimmungslage und innere Anspannung bis hin

Tab. 3.1 Auswirkungen von Stress.

Stressausmaß	Auswirkungen
vorübergehender, leichter Stress	Auswirkungen auf Motivation, innere Anspannung und Emotion
länger anhaltender, mäßiger Stress	Wirkung auf Long-Term Potentiation und Long-Term Depression sowie Zelladhäsionsmoleküle; erste ungünstige Veränderungen der synaptischen Plastizität
dauerhafter, starker Stress	morphologische Veränderungen, z. B. dendritische Verästelungen; Größe der Zellkörper nimmt ab
permanenter, starker, chronischer Stress	Neurotoxizität

zum Gewebeuntergang. Auf jeden Fall ist zu differenzieren: Chronischer Disstress bzw. schwere stressvolle Lebensereignisse wirken zwar auf die Plastizität ungünstig, etwas Stress aber ist auch notwendig für plastische Veränderungen im Gehirn. Daher gehört eine gewisse Menge Stress auch zu den Wirkvariablen der Psychotherapie, was etwa auch für die Schule oder beim Musizieren zutrifft. Kleine Stressoren im Sinne von Herausforderungen in die Therapie einzubauen, kann ähnlich nützlich sein wie freundliche, erhellende Überraschungen und ein Grundoptimismus, der mit Dopamin assoziiert ist.

Dauerhafter starker, chronischer Disstress ist für die Plastizität des Gehirns ungünstig. Es kommt zu Funktionsstörungen im medialen präfrontalen Kortex und in der Amygdala, was bleibende synaptische Veränderungen auslöst (Joëls u. Baram 2009)[226]. Es kann zu Volumenreduktion und zur Störung der Neuroneogenese im Hippokampus kommen. Dies hat Disstress im Übrigen mit dem Rauchen gemeinsam, wie Abrous u. Mitarb. (2002) [1] zeigten. Schon bei geringem Nikotingebrauch pro Tag fand sich im Hippokampus ein höherer Anteil von geschädigten, pyknotischen Nervenzellen als beim Nichtraucher. Bei stärkeren Rauchern ist auch die Neuroneogenese vermindert.

Plastizität von Influenzaviren und Ignoranz – Wissenschaft in den Medien

Im Frühjahr 2009 kam es in Mexiko zu Todesfällen im Zusammenhang mit einer neuen H1N1-Virusvariante, die spezieübergreifend virulent war und in den Medien bald als „Schweinegrippe“ bezeichnet wurde. Die WHO nahm diesen hoch virulenten Virus mit Recht ernst, da jedem Mikrobiologen klar ist, dass Erkrankungen mit neuen, noch unerforschten Viren eine ernste Gefahr für die Menschheit darstellen können. Die Forschungsanstrengungen, um epidemiologische Daten über 6 Monate zur Verbreitung des Virus auf der Südhalbkugel zu gewinnen und auszuwerten, begannen sofort auf Hochtouren. In den führenden Virenforschungslabors bemühte man sich intensiv darum zu verstehen, wie dieses Virus zu Todesfällen bei bislang gesunden jungen Menschen führt und wie es ihm gelingt, von einer Wirtsspezies zur anderen zu „springen“. Bis zum Jahreswechsel 2009/2010 konnten diese Fragen zum „Virus des Jahres 2009“, so das Fachjournal „Science“ in seiner Dezemberausgabe, noch nicht geklärt werden. Parallel zu jener zeitintensiven Forschung mussten die Gesundheitsbehörden auf der Nordhalbkugel bereits ab Frühjahr 2009 entscheiden, ob und wie viel Impfstoff sie benötigen würden. Sicher war zu diesem Zeitpunkt nur: Wenn überhaupt etwas helfen kann, die Bevölkerung und die Volkswirtschaft vor diesem Virus zu schützen, dann dürfte es ein wirksamer Impfstoff sein, der jedoch eine Entwicklungsphase von 6–8 Monaten be-

nötigt. Zum Jahresende 2009 waren in Deutschland – dank Impfung, mehr Hygiene und dem offenbar doch nicht ganz so gefährlichen Virus – nur ca. 250 000 dokumentierte Infektionen und 120 Tote zu beklagen. Das ist insgesamt eigentlich ein Beispiel für ein ordentliches Krisenmanagement und eine gelungene internationale Kooperation, auch wenn die o. g. Fragen zum Virus noch nicht beantwortet sind und somit niemand zuverlässig weiß, was noch passieren wird. In der deutschen Medienlandschaft wurde allerdings ab Neujahr 2010 über die „Posse Schweinegrippe“ berichtet; die Hämie über den vermeintlich unnötigen Kauf der Impfstoffe durch die Regierungen und die „Macht der Pharmalobby“, der Politik und Öffentlichkeit auf den Leim gegangen seien, war groß. Hier stellt sich nun die Frage, ob das Schüren öffentlicher Empörung über die forschende Pharmaindustrie und die vermeintliche Dummheit der Politik bei gleichzeitiger Stigmatisierung von Impfungen vor allem als Ausdruck der Ignoranz über die Komplexität der Forschung zu verstehen ist, deren Ergebnisse man nicht so leicht konsumieren kann wie eine Boulevard-Zeitung oder einen Magazinbeitrag. Die Frage sei erlaubt, ob am Ende das auflagenträchtige Propagieren von banalen Vorurteilen mit dem Inkaufnehmen eines kollektiven Noceboeffekts wichtiger sein sollte als ein seriöser journalistischer Umgang mit diesem kritischen Themen.

4 Grundlagenforschung für die Psychiatrie des 21. Jahrhunderts

„Für jedes menschliche Problem gibt es immer eine einfache Lösung – klar, einleuchtend und falsch.“

H.L. Mencken (US-amerikanischer Schriftsteller und Journalist, 1890–1956)

Die psychiatrische Ausbildung hat sich in den letzten beiden Jahrzehnten grundlegend verändert. Während geisteswissenschaftliche Fragen, die Epidemiologie, die Operationalisierung psychischer Phänomene, Psychotherapieschulen und die sozial-psychiatrische Rehabilitation inklusive gemeinde-psychiatrischer Konzepte das Fach bis in die 1980er Jahre dominierten, infiltrierte zum Ende des 20. Jahrhunderts die Biologie geistiger Prozesse – und damit die klinischen Neurowissenschaften mit ihren immer differenzierteren Werkzeugen – zunehmend die Psychiatrie und auch die akademische Psychotherapie. Heute beschäftigen Genetik, Tiermodelle, experimentelle Neuropsychologie, soziale Neurowissenschaften zur Ich-Einheit und zu den Mechanismen von Entscheidungsfindung und Erwartungshaltung interdisziplinäre Forschergruppen aus der Grundlagenforschung und bereichern mit ihren Fragen und Antworten die Psychiatrie. Wie unterscheiden sich beispielsweise das männliche und das weibliche Gehirn und was hat die Gender-Frage möglicherweise für Auswirkungen auf die Psychiatrie? Welchen Einfluss haben zirkadiane und soziale Rhythmen und damit auch Ernährung und Schlaf auf die Hirn(dys)funktion? Solche grundlegenden Fragen sollten im Alltag der klinischen Psychiatrie eine Rolle spielen. Im folgenden Kapitel soll ohne Anspruch auf Vollständigkeit ein kleiner Einblick in diese für das Verständnis der Psychiatrie des 21. Jahrhunderts relevanten Grundlagen vermittelt und das Interesse an der Vertiefung dieses Einblicks geweckt werden.

4.1 Genetik

4.1.1 Grundlagen

Genetik bildet eine wesentliche Grundlage des in Kap. 1.4 erläuterten Modells psychiatrischer Erkrankungen. Daher erscheint es sinnvoll, sich etwas intensiver damit zu beschäftigen. Das menschliche Genom zählt ca. 25 000 Gene. Die gesamte DNA ist

aus ca. 3,2 Mio. Basenpaaren zusammengesetzt, die jeweils aus einer Purin- (dem Nukleotid Guanin oder Adenin) und einer Pyrimidinbase (dem Nukleotid Zytosin oder Thymin) bestehen.

Auf 1000 Basenpaaren in der Textur der DNA ist etwa 1 „Tippfehler“ zu finden. Solche „Tippfehler“ werden als „Einzelnukleotid-Polymorphismen“ (SNP) bezeichnet. Varianten im genetischen Code kommen auch in Clustern, sog. Haplotypen, vor. Ein Haplotyp ist als eine charakteristische Folge von unabhängigen DNA-Markern auf demselben DNA-Strang (Chromosom) definiert.

Einzelnukleotid-Polymorphismen oder Haplotypen im Genom müssen für Gene nicht unbedingt funktionell bedeutsam sein. Hat ein spezifisches Gen aber verschiedene Varianten, die funktionell von Bedeutung sind, so werden diese als Allele oder Allelvarianten bezeichnet. Sie können sich qualitativ auf das Genprodukt auswirken; dabei kann z. B. ein funktionell weniger aktives oder aktiveres Protein (z. B. ein Rezeptor oder Enzym) entstehen.

Ein Gen hat einen komplexen Aufbau mit einer Kontrollregion und einer codierenden Region (► Abb. 4.1). Die Kontrollregion besteht grob vereinfacht aus einer regulatorischen Einheit und dem Promotor. Innerhalb der codierenden Region gibt es Introns und Exons. Nur Teile dieser Region, der sog. Open Reading Frame, codieren letztendlich für den Aufbau des Genprodukts.

4.1.2 Familien- und Zwillingsforschung, Human Genome Project

Die genetische Forschung in der Psychiatrie begann in den 1970er Jahren mit Familien- und Zwillingsuntersuchungen. Dabei zeigte sich, dass die großen psychiatrischen Erkrankungen, wie z. B. die Gruppe der Schizophrenien, die Depressionsneigung, ADHS oder die Suchtneigung, einen genetischen Hintergrund haben. Zur Verfeinerung dieser Erkenntnis erfolgten Linkage-Analysen über das gemeinsame Auftreten von Genmarkern und die Erkrankung innerhalb von Familien. In Assoziationsstudien zwischen verschiedenen Familien mit Erkrankten (z. B. an Schizophrenie) wurde versucht, die gemeinsamen Genmarker zu ermitteln,

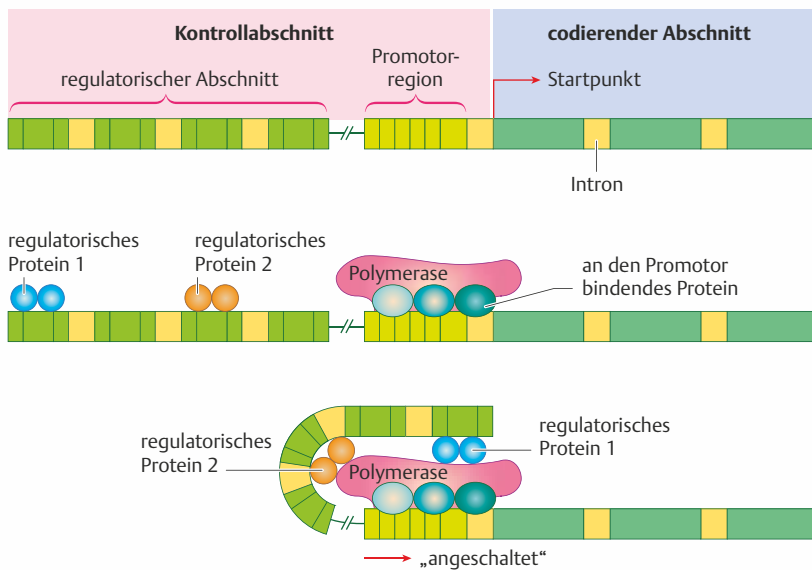


Abb.4.1 Aufbau eines Gens sowie Regulation der Genaktivität.

Humanes Genom-Projekt: Hat es etwas gebracht?

Mehr als 10 Jahre sind nun seit den Veröffentlichungen der DNA-Sequenz des menschlichen Genoms in den renommierten Fachzeitschriften *Nature* und *Science* vergangen (Marshall 2011)[296]. Damals hat die wissenschaftliche Welt diesen Meilenstein des humanen Genom-Projekts enthusiastisch gefeiert; im Laufe des vergangenen Jahrzehnts wurden die Erkenntnisse verfeinert und um weitere Befunde ergänzt, wie z. B. den Vergleich des menschlichen Genoms mit dem des Neandertalers oder des Denisova-Menschen. Dadurch wurde deutlich, dass sich die Wurzel des modernen *Homo sapiens* wohl aus der Vermischung des *Homo erectus* mit dem Neandertaler und dem Denisova-Menschen ergeben hat, die sich vor etwa 200 000 Jahren in Europa getroffen haben (Gibbons 2011)[169]. Im Rückblick ist sicherlich seither keine genetische „Revolution“ eingetreten, schon gar nicht aus der Sicht der Ärzte, die sich mit der täglichen Krankenversorgung beschäftigen. Mit Besorgnis zeichnet sich ab, dass in der ärztlichen Aus- und Weiterbildung immer noch kein ausreichender Raum für die vertiefte Beschäftigung mit der Genetik eingeräumt wird, was dazu führt, dass Mediziner die Möglichkeiten und Grenzen dieser neuen Methode gar nicht ausloten können, und dass Vorurteile so weiterhin einen großen

Stellenwert im Denken über die Genetik einnehmen können.

Fakt ist, dass die Genetik nicht nur bei der Aufklärung von seltenen Erkrankungen, wie z. B. schweren Schmerzsyndromen durch Mutationen im *NT5E*-Gen, einen entscheidenden Beitrag geleistet hat (Jasny u. Zahn 2011)[223]. Auch im Bereich der Onkologie sind enorme Fortschritte sowohl bei der Früherkennung von Tumorerkrankungen als auch von Zielstrukturen für individualisierte Behandlungen zu verzeichnen. So wurde z. B. ein wichtiges Risiko-Gen für das familiäre Mammakarzinom, das *BRCA1*-Gen (von *BR*east *C*ANcer 1), identifiziert. DNA-Mutationen lassen vorhersagen, wie Menschen auf bestimmte internistische Medikamente ansprechen werden. Bestimmte Genvarianten für das Enzym *CYP2C19* wurden beispielsweise als wesentliche Risikofaktoren für den Therapieerfolg beim Metabolismus des häufig verordneten Clopidogrel identifiziert.

Bei psychiatrischen Erkrankungen lassen sich inzwischen auch vielfältige genetische Vulnerabilitätsfaktoren benennen. So spielen *Dysbindin*- und *Neuroregulin*-Genvarianten eine wichtige Rolle bei der Hirnentwicklung und beim schizophrenen Spektrum, ebenso wie Strukturvarianten in Form von De-

letionen auf dem Chromosom 22 bei Autismus, Epilepsie, bipolarer Störung und Psychosen. Auch hat sich gezeigt, dass die klinisch getrennt erscheinenden Diagnosegruppen wie Autismus, Schizophrenie, Depression, bipolare Störung und ADHD auf der Ebene der genetischen Vulnerabilität viel mehr Überlappung zeigen. Die Genetik hält sich weder an unsere Persönlichkeits-Cluster noch an die großen Diagnosekategorien.

Mehr als 10 Jahre nach der Veröffentlichung des menschlichen Genoms sind die Erkenntnisse der humanen Genetik nicht wie ein „Tsunami“ beim Patienten in der Klinik und Praxis angekommen, sondern eher wie eine zarte Brise, was aufgrund der Komplexität jedoch auch nicht anders zu erwarten war. Die vertiefte Beschäftigung mit den Möglichkeiten der Genetik, sowohl zur Identifizierung von Risikogruppen als auch bei der pharmakologischen Behandlung (auch in der Psychiatrie), erscheint für den Kliniker jedoch unumgänglich. Die Genetik hat nicht nur das Potenzial, die individualisierte Therapie mit weniger Nebenwirkungen beim Einzelnen voranzubringen, sondern auch einen Beitrag zu leisten, das Verständnis über uns selbst und unsere biologische Herkunft zu bereichern.

In der Psychiatrie ebenso wie in der Medizin spielen *genomweite Assoziationsstudien* (GWAS, engl. genome-wide association study) eine immer größere Rolle. Hierbei handelt es sich um eine epidemiologische Untersuchung der genetischen Variation des

menschlichen Genoms, ausgelegt um bestimmte Phänotypen (z. B. psychische Störungen nach DSM-V) mit bestimmten Haplotypen (bzw. Allelen) zu assoziieren. Das Ziel von GWAS ist es also letztlich, die Ausprägung der Gene zu identifizieren, die gemeinsam mit der Erkrankung auftreten. Dabei werden heute aus ökonomischen Gründen nicht die Gene direkt untersucht (das wären dann Gesamtgenomanalysen, der nächste Entwicklungsschritt) sondern wohldefinierte Marker im Genom.

Aus der Methodik resultiert, dass nur Korrelationen von häufigen Haplotypen zu einem Phänotyp gefunden werden können – seltene Varianten bleiben unentdeckt. Das Ergebnis lautet nur: Ein entdeckter Marker tritt gehäuft gemeinsam mit einer Krankheit (z. B. Autismus oder ADHS) auf – Marker und Krankheit stehen „irgendwie“ in Verbindung. Die damit assoziierten Gene müssen im Anschluss meist erst identifiziert und deren Funktion bei der Pathophysiologie gefunden werden. Aktuelle Studien zu GWAS sowie Komorbiditäten zu den großen psychischen Störungen zeigen, dass eine große Überlappung zwischen den großen psychiatrischen Erkrankungen in wenigen solchen Markern besteht: Schizophrenie, Depression, bipolare Störung, Autismus und ADHS (Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium 2013)[96]. Die Genmarker halten sich nicht an die Klassifikationssysteme!

die bei den erkrankten Familienmitgliedern auftraten. Diese relativ groben Instrumente der Linkage- und Assoziationsstudien werden zunehmend durch Genomweite Assoziationsstudien (GWAS) und zukünftig mit immer besserer Methodik durch Gesamtgenomuntersuchungen abgelöst werden, seit das humane Genom-Projekt (fast) alle Buchstaben der Genbibliothek des Menschen identifiziert hat.

Merke

M!

Genetik für den praktischen Alltag des Psychiaters und Psychotherapeuten bedeutet eine sorgfältige Familienanamnese, insbesondere bei affektiven Störungen, Alkohol- und Drogenabhängigkeit und Psychosen (Milne et al. 2009) [319]. Bei einer psychischen Neuerkrankung ist es prognostisch und für den Ressourceneinsatz wichtig zu wissen, ob es in der direkten Verwandtschaft manifeste psychische Erkrankungen gab bzw. gibt, da bei familiärer Belastung mit einer aufwendigeren Therapie zu rechnen ist und auch der Psychoedukation eine besondere Bedeutung zukommt.

4.1.3 Gene, Hirnfunktion und Kognition bzw. Emotion (4. Beispiel)

Zu den am besten untersuchten Allelvarianten in der Psychiatrie gehört das COMT-Gen. Die COMT (COMT: Catechol-O-Methyltransferase) ist ein Enzym im synaptischen Spalt, das biogene Amine abbaut. Eine der Varianten des COMT-Gens, der sog. Valin-Methionin-Polymorphismus, kommt nur beim Menschen vor (Humanvariante). Der Einzelnukleotid-Polymorphismus mit dem veränderten Basenpaar liegt an Position 158 in der codierenden Region und führt dazu, dass im Genprodukt die Aminosäure Valin gegen die Aminosäure Methionin ausgetauscht wird. Die veränderte Aminosäurenstruktur der COMT, der humane Methionintyp, geht mit geringerer Enzymaktivität und damit mehr Dopamin im synaptischen Spalt (z. B. im präfrontalen Kortex) einher. Auf der Ebene des Verhaltens und Erlebens ist dieser Zustand assoziiert mit erhöhter Inflexibilität, verstärkter Schmerzsensitivität, schlechterer Stimmung und vermehrter Feindseligkeit, allerdings auch mit einem besseren Arbeitsgedächtnis. Auf der Systemebene beeinflusst das Gen das Signal-Rausch-Verhältnis und damit die Effizienz des dorsolateralen präfrontalen Kortex (Goldberg u. Weinberger 2004)[171]. Smolka u. Mitarb. (2005)[429] zeigten außerdem, dass die humane Methioninvariante des COMT-Gens die Amygdalafunktion auf negative emotionale Stimuli hin verstärkt.

Dieser Genotyp beeinflusst also nicht nur die Funktion des Gehirns beim Arbeitsgedächtnis, sondern auch die Reaktion auf spezifische emotionale Reize. Da aber ein Gen nicht allein wirksam wird, wurde weiter untersucht, wie dieser Genotyp mit anderen Genotypen auf der Ebene der Gehirnfunktion und des Verhaltens interagiert. Dreher u. Mitarb. (2009)[126] stellten dabei fest, dass sich aus der Kombination des humanen Methionintyps (Methyl-COMT) mit einem weiteren Genotyp des dopaminergen Systems, der 10-Repeat-(10R-)Variante des Dopamintransporters (DAT-10R), nicht nur ein additiver Effekt auf die Reagibilität des Reward-Systems, sondern auch ein epistatischer Effekt ergibt. „Epistatisch“ bedeutet, dass ein Gen den Phänotyp eines *anderen* nicht-linear beeinflusst. Die Kombination aus der Methionin-COMT und der DAT-10R-Variante hat gleichzeitig auf die Funktion des anterioren Zingulums und des präfrontalen Kortex einen additiven Effekt. In wei-

teren Untersuchungen wurde gezeigt, dass sowohl Genkombinationen mit geringer als auch mit hoher Dopaminverfügbarkeit auf der Verhaltensebene zu ausgeprägter Neugier und Sensationslust (kalte und heiße „Sensation Seeker“) führen (Yacubian et al. 2007)[500].

Die Wirkung von Geninteraktionen auf das Verhalten bzw. die klinische Symptomatik ist vielfältig; sie lässt sich nicht einfach durch Addition und Subtraktion ermitteln und wird durch Gen-Umwelt-Interaktionen und Zufallsvariablen noch komplizierter. Viele weitere Forschungsanstrengungen sind notwendig, um diese Komplexität besser zu verstehen; der eingeschlagene Weg ist jedoch erfolgversprechend.

4.1.4 Arzneimittelwirkungen und -nebenwirkungen

Genvarianten beeinflussen auch Wirkungen und Nebenwirkungen von Medikamenten; umgekehrt können auch Medikamente (und Psychotherapie) Auswirkungen auf die Genexpression und auf Persönlichkeitsmerkmale haben (Silva et al. 2010) [421]. Die S-Variante des Serotonintransportergens geht nicht nur mit einem verstärkten Neurotizismus und einer erhöhten Angst- und Depressionsneigung einher, sondern nach Hu u. Mitarb. (2007) [210] auch mit mehr Nebenwirkungen nach Einnahme des Serotonin-Wiederaufnahmehemmers Citalopram. Ein Patient mit wenigen Nebenwirkungen auf Citalopram hat wahrscheinlicher die L-Version dieses Gens. Allerdings ist diese günstige Genvariante nicht mit einer besseren Wirkung des Serotonin-Wiederaufnahmehemmers assoziiert. Andererseits wirken sich Serotonin-Wiederaufnahmehemmer im Gegensatz zu Placebo und Psychotherapie unabhängig von ihrer Depressionswirkung günstig auf das Persönlichkeitsmerkmal Neurotizismus aus (Tang et al. 2009)[453]. Eine individualisierte Pharmakotherapie wird in Zukunft kaum ohne Genotypisierung auskommen.

Ein wichtiges Gen für die Pharmakogenetik ist auch das Arzneimitteltransportergen ABCB1 (ATP-binding Cassette Sub-family B Member 1), das auch als P-Glykoprotein bezeichnet wird. Bei bestimmten Medikamenten wie z. B. Antiepileptika oder Antidepressiva ist ABCB1 wesentlich für die aktive Ausschleusung des Arzneimittels aus den Zielzellen im Nervensystem. Vom ABCB1-Gen sind verschiedene Allelvarianten bekannt, die zu einer stärkeren oder schwächeren Transportleistung füh-

ren. Bei Patienten mit homozygoter Zytosinvariante wird das Medikament (z. B. ein Serotonin-Wiederaufnahmehemmer) schnell aus den Zellen entfernt, bei Patienten mit Tyrosinvariante („T-Carrier“) nur langsam. Ein T-Carrier mit 1 oder 2 Tyrosinallelen hat daher laut Uhr u. Mitarb. (2008) [467] eine Wahrscheinlichkeit von 70 %, innerhalb von 6 Wochen auf ein Antidepressivum aus der Gruppe der Serotonin-Wiederaufnahmehemmer zu reagieren, ein homozygoter Zytosinträger nur eine Wahrscheinlichkeit von 40 %. Bei Mirtazapin, dessen Kinetik nicht vom ABCB1 abhängt, wirken sich diese Allelvarianten nicht auf die Responder-Rate aus, die für alle genannten Genotypen bei 50 % liegt. Würde der verordnende Arzt den Genotyp seiner Patienten kennen, würde er homozygoten Zytosinträgern primär keinen Serotonin-Wiederaufnahmehemmer oder ein duales Antidepressivum geben.

4.1.5 Komplexe genetische Strukturvariationen

Die Einzigartigkeit eines Individuums beruht aber nicht nur auf Einzelnukleotid-Polymorphismen und Haplotypen. Gene sind außerdem noch redundant: Dasselbe Gen kommt mehrfach im Genom vor und bildet mit anderen Genen zusammen unterschiedliche strukturelle Konstellationen. So hat *ein* Mensch beispielsweise die Gene ABC (Referenz in dieser Reihenfolge) auf einem Chromosom, ein *anderer* an dieser Stelle aber in der Reihenfolge CBA (Inversion). Ein *weiterer* Mensch hat noch das Gen D dazwischen (ADBC; Insertion). Beim *nächsten* fehlt ein Gen an dieser Stelle (AC; Deletion), doch er hat an anderer Stelle die Strukturvariante ABCCCC (Genzahlvariante). Jeder hat die Gene A, B und C in seinem Genom, aber mehrfach in unterschiedlicher genetischer Struktur, die wiederum Auswirkungen auf die Funktion der Gene bzw. die Vulnerabilität des Trägers für Krankheiten haben kann (Pennisi 2007[362]; ► Tab. 4.1).

Tab. 4.1 Beträchtliche individuelle genetische Variabilität durch Strukturvariation (nach Pennisi 2007)[362].

Strukturvariante	Anordnung der Gene A, B und C
normal	A–B–C
Inversion	C–B–A
Insertion	A–D–B–C
Deletion	A–C
Genzahlvariante	A–B–C–C–C–C

Dass bestimmte Strukturvarianten in etwa 10 Genomregionen das Risiko der Entstehung eines Typ-2-Diabetes erhöhen, ist seit einiger Zeit bekannt. Dabei korreliert die Summe der Strukturvarianten mit der Vulnerabilität; wer keine Varianten aufweist, hat ein niedriges normales, wer 3 hat, ein leicht erhöhtes (um 5–10 %), und wer alle hat, ein stark erhöhtes Risiko (um 30–50 %). Ähnliches gilt auch für andere polygenetische Krankheiten wie etwa Hypertonie oder koronare Herzkrankung. Hier ist kein einzelnes Gen für die Pathogenese verantwortlich, aber Strukturvarianten und spezifische Haplotypen steigern die Vulnerabilität und nehmen Einfluss auf Organstruktur und -funktion.

Merke

M!

Neben Genvarianten und Strukturvarianten spielen auch Telomere in der Psychiatrie eine Rolle. *Telomere* sind die aus repetitiver DNA und assoziierten Proteinen bestehenden Enden der Chromosomen, sie sind für die Stabilität von Chromosomen wesentliche Strukturelemente der DNA. Mit jeder Zellteilung werden die Telomere verkürzt, da die DNA-Polymerase am Folgestrang nicht mehr ansetzen kann. Unterschreitet die Telomerlänge ein kritisches Minimum, kann sich die Zelle nicht mehr weiter teilen, oft tritt dann der programmierte Zelltod oder ein permanenter Wachstumsstopp ein. Hierdurch kommt es zu einer Begrenzung der zellulären Lebenszeit. Das Enzym Telomerase kann die Verkürzung wieder ausgleichen. Zellen, in denen dieses Enzym aktiv ist, können sich sehr viel häufiger teilen als andere Körperzellen. Die Telomerlänge hängt neben genetischen Faktoren wohl auch vom Alter der Väter und Großväter sowie von frühen Traumatisierungen ab: Höheres Alter des Großvaters und Vaters bei der Reproduktion ist assoziiert mit längeren Telomeren der Nachkommen (Eisenberg et al. 2012)[142], frühe Gewalt- und Bedrohungserfahrung hingegen mit Verkürzung (Shalev et al. 2013)[411].

Auch bei Patienten mit Schizophrenie kommen bestimmte seltene Strukturvarianten überproportional häufig vor. Walsh u. Mitarb. (2008)[480] fanden Gendeletionen und -duplikationen bei 5 % der gesunden Kontrollen, aber bei 15 % der Patienten mit Schizophrenie und sogar bei 20 % der Patienten mit frühem Krankheitsbeginn. Die bekannten