

PD Dr. med. Wilfried Bieger
Privat-Praxis für Neurostress - München
Mehr Info: www.Dr-Bieger.de
Kontakt: wilfried.bieger@t-online.de – 089 -5432 170

PD Dr. med.
Wilfried Bieger

Privat-Praxis für Neurostress
München

Neurogenetik
Neurostress-Genetik

September 2010

Abkürzungen:

| | |
|-----------|--|
| A | Adenin |
| ACTH | Adreno Corticotropes Hormoin (Adrenocorticotropin) |
| AD | Antidepressivum |
| AD(H)S | Attention Deficit (Hyperactivity) Syndrome |
| BHS | Blut-Hirn-Schranke |
| BPD | Bipolar Depression |
| C | Cytosin |
| CFS | Chronic Fatigue Syndrome |
| COMT | Catechol-O-Methyl Transferase |
| CRH | CorticotropinReleasing Hormone |
| DA | Dopamin |
| DAR | Dopamin Rezeptor |
| DAT1 | Dopamin Active Transporter 1 |
| DNA | Desoxyribonucleic Acid (Desoxyribonukleinsäure) |
| DRI | Dopamin Reuptake Inhibitor |
| G | Guanin |
| 5-HT | 5-Hydroxy-Tryptophan |
| 5-HTTR | 5-Hydroxy-Tryptophan Rezeptor |
| HPA-Achse | Hypothalamic-Pituitary-Adrenal-Axis |
| MAO-A | Monoamin-Oxidase A |
| MCS | Multiple Chemical Sensitivity |
| MDD | Major Depressive Disorder |
| NA | Noradrenalin |
| NET | Norepinephrine Transporter |
| NRI | Noradrenalin Reuptake Inhibitor |
| NT | Neurotransmitter |
| PTSS | Post-Traumatic Stress Syndrome |
| SNP | Single Nucleotide Polymorphism |
| SSRI | Selective Serotonin Reuptake Inhibitor |
| T | Thymin |
| ZNS | Zentrales Nervensystem |

Neurogenetik

Neurostress-Genetik

Die gesellschaftliche Bedeutung und medizinische Problematik psychischer Erkrankungen nehmen seit Jahren stark zu. Nach langjähriger wissenschaftlicher Stagnation hat diese Entwicklung wesentliche Anstöße gegeben den Ursachen psychischer Störungen generell auf den Grund zu gehen.

Inzwischen haben sich die biologische Psychiatrie und Psychologie mit neurochemischen Krankheitsmodellen, die Psycho-Neuro-Endokrino-Immunologie (PNEI), die Neuroradiologie mit neuen funktionellen Verfahren und die Neurogenetik fest etabliert, Psyche und Soma sind auf der gleichen Erkenntnisebene angekommen.

Unter den psychischen Störungen steht die Depression im Vordergrund. Etwa 2 Mio Männer und 4 Mio Frauen durchleben in Deutschland zumindest eine depressive Episode im Jahr, ca. 20% der Bevölkerung entwickeln im Verlauf ihres Lebens eine Depression.

Neben der primären oder „Major“-Depression (MDD) gilt die Bipolare Depression (BPD) als weitere, eigenständige psychische Erkrankung. Andere, seltenere Erkrankungen sind die posttraumatische Stresserkrankung (PTSS), Angst-Syndrome und Panikerkrankungen, die Schizophrenie, die neuerdings in den Vordergrund gerückten Störungen wie AD(H)S und Autismus oder die neurovegetativen Fatiguesyndrome, das CFS, die Fibromyalgie, Hypersensitivitätssyndrome wie MCS (Multiple Chemische Sensitivität), Reizdarmsyndrom, Nahrungsmittel-Unverträglichkeiten, etc. Aus traditioneller psychiatrischer Sicht handelt es sich allerdings zum Teil um primäre Somatisierungsstörungen bzw. somatoforme oder psychosomatische Erkrankungen und nicht um organische Psychosyndrome.

Eine bis heute nur in den Grundzügen beantwortete Frage ist die nach der Pathophysiologie dieser Gesundheitsstörungen. Neben der Analyse erworbener Risiken wie z.B. beim PTSS konzentriert sich die wissenschaftliche Analyse verstärkt auf genetische Faktoren, die das individuelle Erkrankungsrisiko bestimmen. Eine Fragestellung, die sich allerdings mit zunehmenden Kenntnissen als wesentlich komplexer erwiesen hat als anfangs gedacht.

Bei den neurogenetischen Untersuchungen steht wegen ihrer herausragenden Bedeutung natürlich die Depression im Vordergrund. Früher unterschied man die endogene und die reaktive Depression. „Endogen“ war Ausdruck der Überzeugung, dass die Depression eine familiäre, vererbte Erkrankung ist. Heute stellt sich dieser Zusammenhang komplizierter dar. Aus der *endogenen* Depression ist die *Majordepression* geworden, nachdem sich immer deutlicher zeigte, dass zwar genetische Risiken eine erhebliche Rolle spielen, dass aber andererseits erworbene Faktoren gleichermaßen bedeutend für Entstehung und Verlauf der Erkrankung sind. Der genetische Risiko-Anteil bei einer Majordepression wird heute auf ca. 50% veranschlagt.

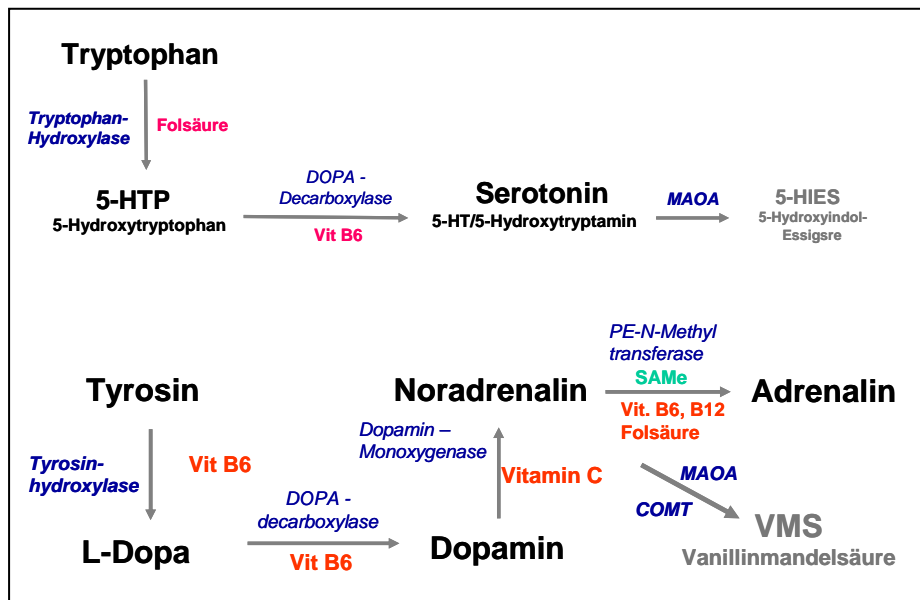


Abb. 1: Biosynthese und Hauptabbauweg der biogenen Amine Serotonin und Katecholamine

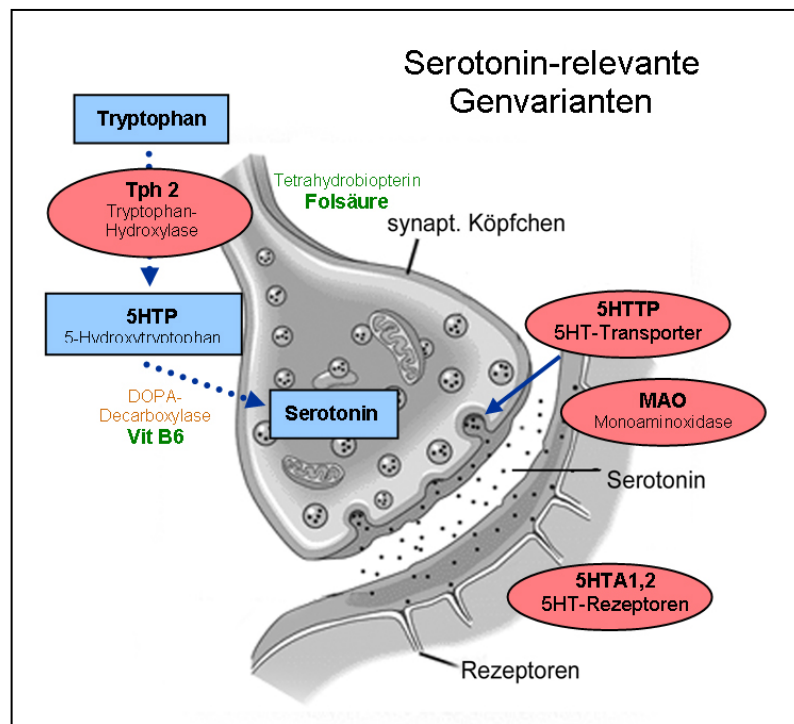
Seit mehr als 40 Jahren gelten die biogenen Amine als Schlüsselfaktoren in der Pathophysiologie einer Depression. Die Genetik der Depressionen befasst sich daher traditionell vorrangig mit dem Serotonin- (5HT) und Noradrenalin- (NA)-System .

Für die Suche nach genetischen Risiken gibt es eine ganze Reihe von Ansatzpunkten.

Hierzu zählen heute hinsichtlich der biogenen Amine:

- Transportsysteme für den gerichteten Transport der Vorstufen oder der Neurotransmitter (NT) selbst an der Blut-Hirn-Schranke (BHS). Beispiel sind die selektiven Carrier für die verschiedenen Aminosäurevorstufen an der BHS.
- die Enzyme, die in die NT-Synthese aus den jeweiligen Aminosäurevorstufen involviert sind. Beispiel die Tryptophanhydroxylase 1 und 2 für Serotonin und die Tyrosinhydroxylase für die Katecholamine;
- die Rezeptorgene der Neurotransmitter. Beispiel die 5HT-Rezeptorklassen, insbesondere 5HT1A1 und 5HT1A2 oder die Dopamin-Rezeptoren DAR1-4. Dazu kommen die präsynaptischen inhibitorischen Rezeptoren, die die NT-Sekretion nach NT-Freisetzung stoppen.
- die Transportsysteme der synaptischen Endmembran, die überschüssige NT's nach Sekretion zurück in die präsynaptischen neuronalen Vesikel transportieren: Beispiel der Serotonin-Rücktransporter SERT (5HTTR) oder DAT1 für Dopamin und NET für den Noradrenalin-Rücktransport (Re-Uptake). Diese Transporter finden sich identisch auch in der BHS für die Ausschleusung von überschüssigen NT's aus dem Gehirn in die Peripherie; an der Darmwand für den Uptake des hier als Gewebs-hormon fungierenden 5HT in die Blutbahn; ebenso für den Uptake von 5HT, NA oder DA (Dopamin) in Blutzellen (Thrombozyten), schließlich auch für den renalen Reuptake der NT's. Bei diesen Reuptakesystemen setzen die modernen Anti-depressiva wie die SSRI für Serotonin, NRI für Noradrenalin oder DRI für Dopamin an und steigern die NT-Wirkung durch Reuptake-Hemmung.

- schließlich die Enzyme des Neurotransmitter-Metabolismus, an erster Stelle die Monoaminoxigenase A (MAOA) für Serotonin sowie die MAOA und Catechol-O-Methyltransferase (COMT) für den Abbau der Katecholamine. Hier setzen z.B. die Antidepressiva mit MAOA-Hemmung an. Außerdem einige Cytochromoxidasen, vor allem die CYP2D6, die einerseits in den 5HT-Metabolismus involviert ist, andererseits für den Antidepressiva-Abbau vorrangige Bedeutung hat.



In den letzten Jahren hat sich das Spektrum der genetischen Faktoren noch erweitert. Zum einen hat sich beständig gezeigt, dass die modernen Antidepressiva nur begrenzte Wirkung haben. Man geht von nur 50% guter Wirksamkeit aus, 20% schlechter und 30% völlig fehlender Wirkung.

Außerdem ist ein weiterhin ungeklärtes Rätsel die selbst bei Wirksamkeit lange Latenzzeit von 2-6 Wochen bis zum ersten Wirkungseintritt der Antidepressiva, was durch ihren Reuptake-Hemmeffekt allein nicht erklärbar ist.

Kürzlich wurde gezeigt, dass einige Antidepressiva nicht zur Wirkung kommen, wenn eine bestimmte Gen-Variante des MDR-Systems vorhanden ist (Multi-Drug-

Resistance-Transporter), das an der BHS Antidepressiva aus dem Liquor zurück in die Blutbahn exportiert. Die hyperaktive Form der MDR-Familie (MDR1/ABCB1) exportiert AD's, bevor sie eine hinreichende zentrale Wirkdosis erreichen.

Seit einigen Jahren werden zusätzlich die beiden essentiellen, besonders umfangreichen NT-Systeme GABA und Glutamat untersucht, die vorwiegend inter-neuronal im ZNS das Gleichgewicht exzitatorischer und inhibitorischer Aktivitäten regulieren. Speziell die Glutamatdecarboxylase (GAD2), die an zentraler Stelle die Decarboxylierung von Glutamat zu GABA steuert, scheint psychoemotionale Verhaltensweisen maßgeblich zu beeinflussen.

Ein weiterer Schwerpunkt der Depressionsforschung ist seit einigen Jahren die Stresshormon-Achse, die die Regulation der Cortisolsekretion aus den Nebennieren über das zentrale hypothalamische CRH und das hypophysäre ACTH umfasst (HPA-Achse, Hypothalamic-Pituitary-Adrenal-Axis). Es ist bekannt, dass Cortisol direkte psychische Wirkungen hat: Stimmungsaufhellung bei kurzfristigem Anstieg z.B. in akuten Stresssituationen, aber Stimmungsabsenkung bis zu Depressionen bei chronischem Überschuss wie beim Cushing-Syndrom oder längerer Cortisontherapie. Außerdem ist die Aktivität der HPA-Achse bei der Majordepression in vielen Fällen erhöht.

Die chronische Aktivierung der Stresshormonachse gilt als das biochemische Kriterium der schweren Depressionen. Die Gründe für die Überaktivität der HPA-Achse, die sich nicht nur in erhöhtem Cortisol sondern auch in erhöhtem CRH und ACTH manifestiert, sind noch unklar. Vieles spricht dafür, dass frühe traumatische Erfahrungen eine große Rolle spielen und bleibende epigenetische Veränderungen hervorrufen, die zusammen mit individuellen, genetisch disponierenden Faktoren die Glucocorticoid-Sensitivität verändern und die physiologische Rückkopplungshemmung von hohem Cortisol auf Ebene des Hypothalamus und der Hypophyse hemmen.

Daher rücken auch hier genetische Aspekte in den Vordergrund, die besonders auf Rezeptorebene die Funktion von CRH1- und Cortisol-Rezeptoren betreffen. Hierzu zählt neben den Rezeptoren selbst auch das Chaperon-System FKBP5, das die Sensitivität der HPA-Achse beeinflusst und bei einigen Depressionen genetisch

verändert ist. Inzwischen werden die ersten Antidepressiva mit der Eigenschaft von CRH1-Rezeptorantagonisten, die den Hypercortisolismus bei der Majordepression stoppen könnten, klinisch geprüft. Die bisherigen klinischen Erfahrungen sind jedoch wenig vielversprechend.

Schließlich werden zunehmend Neurogenese und Neuroplastizität, die Neubildung und der Vernetzungsgrad von Neuronen, in die Analyse und genetische Einschätzung psychodynamischer Prozesse einbezogen. Cortisol hemmt die Neurogenese und steigert die Apoptose von Nervenzellen. Bei Depressionen, bei BPD, PTSS, Schizophrenie ist die Neurogenese besonders in der Hippocampusregion, eingeschränkt, sodass bei länger bestehenden Erkrankungen morphologische Veränderungen mit signifikanter Volumenabnahme etwa des Hippocampus die Regel sind.

Antidepressiva, ebenso auch Serotonin und Dopamin, stimulieren die Neurogenese und hemmen die Apoptose, sodass es möglich erscheint und heute zunehmend postuliert wird, dass der verzögerte Wirkungseintritt der Antidepressiva auch auf die zeitaufwendige Neurogenese-Aktivierung zurückgeht. Der effektivste endogene Aktivator der Neurogenese ist BDNF, der *Brain-derived Neurogenesis Factor*. Bei verschiedenen Erkrankungen sind offensichtlich nicht nur Veränderungen der Konzentration sondern auch genetische Varianten des BDNF von Bedeutung.

Polymorphismen und SNPs

Die Erbinformation des Menschen ist in seiner genomischen, chromosomalen (und mitochondrialen) DNA, im sog. Genom gespeichert. Die menschliche DNA enthält etwa 30.000 Bereiche, die den Bauplan für ein bestimmtes Protein, bzw. Proteinfamilie enthalten. DNA-Bereiche, die genetische Informationen tragen, werden als Gen bezeichnet, ihre kodierende Information wird in ein Peptid/Protein übersetzt. Ein solches Gen enthält neben informationstragenden, Protein-kodierenden DNA-Bereichen auch regulative Regionen, die bestimmen, in welchen Mengen oder zu welchem Zeitpunkt das kodierte Protein synthetisiert wird. Die Umsetzung der gespeicherten Information in die korrekte Aminosäureabfolge eines Proteins ist im sog. genetischen Code festgelegt.

Drei der in der DNA enthaltenen Nukleotide Adenin, Guanin, Cytosin und Thymin (A, C, G, T) bilden Triplets, sog. Codons, die exakt festlegen, welche Aminosäure in die neu synthetisierte Polypeptidkette eingebaut wird. Ein verändertes Nukleotid kann zu funktionsrelevanten Veränderungen in der Aminosäureabfolge des Proteins führen.

Vergleicht man die genomische DNA zweier Menschen gleichen Geschlechts, dann zeigt sich eine Identität von etwa 99,9 Prozent. Bezogen auf die Größe des menschlichen Genoms von etwa 3 Mrd Basen ergibt sich damit eine Zahl von 3 Mio Varianten. Diese variablen Genorte sind für die phänotypischen Unterschiede und damit für die Vielfalt der menschlichen Rasse verantwortlich. Sie können den jeweiligen Träger aber auch für Erkrankungen prädestinieren. Von diesen sog. genetischen „Polymorphismen“, die bei mindestens 1 % der Bevölkerung vorkommen, sind „Mutationen“ zu unterscheiden, die weit weniger als 1 % der Bevölkerung betreffen.

Neben molekularen Veränderungen wie z. B. der Einfügung bzw. dem Verlust von einzelnen Nukleotiden oder längeren DNA-Abschnitten, stellt der Austausch eines einzelnen Nukleotids, der sog. „Single Nucleotide Polymorphism“ (SNP) die mit Abstand häufigste Variation dar. Funktionsrelevante Auswirkungen auf den

Phänotyp des Menschen bewirken vor allem DNA-Variationen im kodierenden, informationstragenden Bereich eines Gens. Ein SNP kann ein Codon so verändern, dass in das codierte Protein eine falsche Aminosäure eingebaut wird oder die Protein-Synthese wegen eines entstandenen Stopp-Codons abgebrochen wird. Folgen können eine veränderte Aktivität oder Spezifität eines Enzyms, eines Transportproteins oder Rezeptors sein. Ein infolge eines Stopp-Codons verkürztes und funktionsunfähiges Protein wird dagegen eliminiert. Polymorphismen innerhalb der regulativen Gen-Bereiche, z. B. in Introns, können ebenfalls dazu führen, dass eine funktionsunfähige Variante exprimiert wird.

Liegt ein SNP dagegen im regulativen Promotor-Bereich eines Gens, kann die Aktivität der Expression betroffen sein. Im Fall einer Aktivierung des Promotors wird dann vermehrt Protein synthetisiert, eine Inaktivierung oder Hemmung hat dagegen eine verringerte Proteinsynthese zur Folge.

Am häufigsten treten SNPs jedoch außerhalb der informationstragenden Gen-Bereiche auf. Diese DNA-Regionen, die den Hauptanteil des Genoms bilden, sind anscheinend funktionslos. In der Regel haben molekulare Veränderungen in diesen stillen DNA-Bereichen deshalb keine offensichtlichen Auswirkungen.

Allerdings konnten neuere Studien indirekte Auswirkungen wie Assoziationen mit der individuellen Disposition für verschiedene Erkrankungen wie auch neurologische Störungen zeigen. Die Forschungsarbeiten zu diesem Thema sind in vollem Gang und zunehmend werden neue Assoziationen von bestimmten SNPs und psychischen Erkrankungen bzw. neurologischen Störungen beschrieben.

Neurostress-Genetik

Abschliessend kann man sagen, dass das Gebiet der „Neurogenetik“ zunehmend interessant wird im Hinblick auf Aspekte einer sich neu entwickelnden Fachdisziplin, nämlich der „Neurostress-Genetik“. Ein Fachgebiet welches die Erkenntnisse der Neurogenetik für die von Neurostress betroffenen Patientinnen und Patienten nutzbar macht.