

Genetisch komplexe neuropsychiatrische Erkrankungen

Peter Propping und Markus M. Nöthen
 Institut für Humangenetik der Universität Bonn

Befunde aus Familien- und Zwillingsuntersuchungen legen für viele in der Bevölkerung häufige Krankheiten nahe, dass an ihrer Entstehung genetische Faktoren beteiligt sind. Bei einem Teil dieser Krankheiten ist das vorrangig betroffene Organ das Zentralnervensystem. Häufig stehen bei diesen Erkrankungen psychiatrische Symptome im Vordergrund des klinischen Erscheinungsbildes. Keiner dieser Phänotypen folgt einem einfachen Erbgang. Ein Grund hierfür ist, dass für viele Hirnfunktionen redundante neuronale Systeme vorhanden sind, die das Gehirn mit einer ausserordentlichen Kompensationsfähigkeit ausstatten. Um zum Ausdruck zu bringen, dass das klinische Erscheinungsbild nicht Resultat eines einzelnen genetischen Mechanismus ist, spricht man von „genetisch komplexen Krankheiten“. Zur Entwicklung dieser Krankheiten tragen verschiedene genetische Mechanismen unabhängig voneinander oder im Zusammenspiel bei, z. B. unvollständige Penetranz, Pleiotropie, Polygenie, Locus-Heterogenie, Epistasie, Genotyp-Umwelt-Interaktion, Imprinting, Phänokopie. Der Beitrag von einzelnen Mechanismen lässt sich durch formalgenetische Untersuchungen kaum festmachen. Erst die molekulare Charakterisierung der beitragenden Gene wird es erlauben, einen Bezug zum Phänotyp herzustellen und damit eine Aufschlüsselung der genetischen Beiträge im Detail zu ermöglichen.

In den letzten zwei Dekaden lagen die grössten Erfolge der Humangenetik in der Aufklärung der Ursachen monogener Krankheiten. Die in der Bevölkerung meist seltenen Phänotypen sind häufig durch ein ungewöhnliches Erscheinungsbild charakterisiert und damit leicht abgrenzbar. Die Entwicklung zeigt weiterhin, dass – sobald der Gendefekt einer monogenen Krankheit einmal identifiziert ist – die weitere wissenschaftliche Bearbeitung ganz andere Methoden erfordert. Die Krankheit geht in die Hände des Biochemikers oder Pathophysiologen, des Elektrophysiologen oder Pharmakologen über. Beispiele sind Zystische Fibrose, Muskeldystrophie Duchenne und die Ionenkanaldefekte.

Anders ist die Situation bei den genetisch komplexen Krankheiten. Im Unterschied zu Krankheiten, die einen funktionellen Zugang bieten, wie z. B. die Gerinnungsstörungen oder die Hyperlipidämien, bei denen die genetische Analyse auf biochemischen Befunden aufbauen und die Ursachenforschung entlang von Funktionskaskaden vorantreiben kann, ist bei den neuropsychiatrischen Krankheiten über die Pathophysiologie meist nur wenig bekannt. Mit Hilfe der Genetik sollen bei neuropsychiatrischen Krankheiten derartige Funktionen erst aufgedeckt werden. Das Ziel ist die Identifizierung von Genen bzw. Mutationen, die an der Verursachung der Krankheiten beteiligt sind. Dabei wird ein Gen bzw. eine Mutation den Phänotyp in den meisten Fällen nur zum Teil erklären können. Es gibt keine einfache Genotyp-Phänotyp-Beziehung. Das Rüstzeug für die Analyse genetisch komplexer Krankheiten ist in jüngerer Zeit enorm weiterentwickelt worden: durch das Humangenomprojekt, in der biometrischen Genetik und in der genetischen Epidemiologie. Die Analyse genetisch komplexer Krankheiten ist nicht nur methodisch ausserordentlich anspruchsvoll, sie erfordert in besonderer Weise die Kooperation und den ständigen Dialog zwischen molekularer Humangenetik, genetischer Epidemiologie und Biometrie sowie dem betreffenden Kliniker. Wahrscheinlich können genetische Konzepte in der Aufklärung von Krankheitsursachen bei neuropsychiatrischen Krankheiten – letztlich durch die molekulare Charakterisierung und Funktionsaufklärung verantwortlicher Gene – vielfach mehr leisten als andere methodische Ansätze.

Ein Paradigma für die Aufklärung einer genetisch komplexen neuropsychiatrischen Krankheit ist die Alzheimer-Demenz geworden: Es gibt drei Gene (APP, Präsenilin 1 und 2), deren Mutationen zu einer dominanten Erkrankungsform führen. Die Abgrenzung einer eigenen ätiologischen Unterform war auf Grund des Erbgangs und des niedrigen Erkrankungsalters möglich. Der Nachweis von Mutationen im APP-Gen bestätigte die Amyloid-Hypothese der Alzheimer-Demenz und erschloss über die Kenntnis patho-

physiologischer Zusammenhänge weitere Kandidatengene. Dies führte zur Identifizierung des Apolipoprotein E, dessen drei Allele mit abgestuften Risiken zu der in der Bevölkerung häufigen Form der Alzheimer-Demenz mit spätem Erkrankungsbeginn beitragen. Genetische Beiträge weiterer Kandidatengen-Polymorphismen werden derzeit diskutiert. Das Beispiel der Alzheimer-Demenz zeigt, dass ein Erkrankungsfall einerseits auf einer monogenen Grundlage entstanden sein kann. Andererseits kann er aus dem Zusammenwirken manifestationsfördernder und protektiver polymorpher Systeme resultieren.

Eine analoge Situation könnte bei den idiopathischen Epilepsien vorliegen: Auf Grund phänotypischer Besonderheiten konnten seltene, autosomal-dominant vererbte Entitäten abgegrenzt werden, für die sich Einzelgenedefekte haben nachweisen lassen. Bei den häufigen Formen der idiopathischen Epilepsien weisen hohe Konkordanzraten bei eineiigen gegenüber zweieiigen Zwillingen nachhaltig auf die Bedeutung genetischer Faktoren hin. Die Natur dieser Gene ist allerdings noch unbekannt. Deren Identifizierung könnte von der Aufschlüsselung pathophysiologischer Zusammenhänge bei den monogenen Formen profitieren.

Die endogenen Psychosen Schizophrenie und manisch-depressive Krankheit haben sich trotz einhundertjähriger wissenschaftlicher Bearbeitung bisher der Aufklärung widersetzt. Von Grundlagengenetikern und manchem Kliniker sind immer wieder Zweifel daran geäussert worden, ob ein klinisch definierter, psychiatrischer Phänotyp, der zumal in der Bevölkerung häufig ist, mit der Kopplungsmethode überhaupt chromosomal kartierbar ist. In den letzten Jahren sind bei beiden endogenen Psychosen verschiedene Kopplungsbefunde erhoben worden, die zum Teil auch repliziert werden konnten. In diesem Zusammenhang soll auf genetische Befunde bei der Legasthenie, einem Phänotyp mit sicher komplizierter Pathophysiologie, hingewiesen werden. Drei unabhängige Studien haben positive Kopplungsbefunde in der glei-

chen chromosomalen Region ergeben. Dieses Ergebnis weist nachhaltig auf einen Hauptgeneffekt hin, der sich selektiv auf den komplizierten Vorgang des Lernens von Lesen und Schreiben auswirkt und den Genetiker auch für die endogenen Psychosen zuversichtlich macht.

Im Hinblick auf den Alkoholismus sind schon lange die sich bei Asiaten protektiv auswirkenden Polymorphismen der ADH und ALDH bekannt. Die grosse, gegenwärtig in Nordamerika an sechs Zentren kollaborativ durchgeführte COGA-Studie hat Kopplungsbefunde sowohl für den Phänotyp Alkoholismus als auch für bestimmte neurophysiologische Grundmechanismen ergeben, die einerseits auf disponierende, andererseits auf protektiv wirkende Gene hinweisen.

Das 1991 bis 1997 von der DFG geförderte Schwerpunktprogramm „Genetische Faktoren bei psychiatrischen Erkrankungen“ hat das Interesse und die Kompetenz an der Bearbeitung eines schwierigen Gebietes in unserem Land sicher erhöht. Der 6th World Congress on Psychiatric Genetics, der vom 6. bis 10. Oktober 1998 in Bonn stattfindet, wirkt vielleicht gleichsinnig. Dem steht gegenüber, dass genetisch komplexe Phänotypen – seien es neuropsychiatrische oder andere Krankheiten – auf den Jahrestagungen der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik kaum eine Rolle spielen. Offenbar scheuen die Humangenetiker die Unübersichtlichkeit der experimentellen Situation. Es kann aber keinen Zweifel geben, dass die Bearbeitung der genetisch komplexen Krankheiten, die in der Bevölkerung ja auch meist häufig sind, in den nächsten Dekaden eine grosse Herausforderung für die gesamte Biomedizin sein wird. Genetiker der verschiedensten Provenienz sind dabei unverzichtbar.

Zu einem entscheidenden Engpass bei der Analyse genetisch komplexer Krankheiten entwickelt sich immer mehr die Verfügbarkeit gut definierter Patientenkollektive. Die Sammlung von Patienten und Familien ist anspruchsvoll und mühsam, zeitaufwendig und von Frustrationen begleitet. Die Situation wird durch die An-

sprüche des Datenschutzes und die Notwendigkeit zu Multizenterstudien weiter erschwert. Sowohl klinische Kollegen als auch manche Humangenetiker meinen vielfach, nur die Laborarbeit wäre Wissenschaft, und meiden die „Feldarbeit“. Dabei wird immer deutlicher, dass im internationalen Wettbewerb der Zugang zu grossen und gut charakterisierten Patienten- und Familienkollektiven die oft entscheidenden Vorteile bringt. Die Zusammenstellung solcher Kollektive ist extrem aufwendig und verlangt systematische kollaborative Bemühungen, ein Umstand, den unbedingt auch die Forschungsförderer angemessen berücksichtigen müssen.

Prof. Dr. Peter Propping
Institut für Humangenetik
Universität Bonn
Wilhelmstr. 31
53111 Bonn
Tel 0228-287-2346
Fax 0228-287-2380
propping@humgen.uni-bonn.de

PD Dr. Markus M. Nöthen
Institut für Humangenetik
Universität Bonn
Wilhelmstr. 31
53111 Bonn
Tel +49 228 287-2286
Fax +49 228 287-2380
noethen@humgen.uni-bonn.de