

## Zusammenfassung

Die Pharmakogenetik hat sich seit den 50er Jahren des 20. Jahrhunderts entwickelt, als es gelang, die ersten abnormen Reaktionen auf Arzneimittel durch das Vorhandensein besonderer genetischer Varianten des Menschen zu erklären. Später wurde dann durch Zwillingsuntersuchungen gezeigt, dass individuelle, genetisch bedingte Unterschiede im Stoffwechsel und in der Wirkung von Pharmaka offenbar eher die Regel, als die Ausnahme sind. Eine Analyse des Stoffwechsels und der Wirkung von Pharmaka unter Einbeziehung der molekularen Ebene führt zu der Idealvorstellung einer Arzneimittel-Therapie, die auf die genetische Konstitution des Patienten – einerseits seine auf der molekularen Ebene analysierte Krankheit, andererseits die individuellen Besonderheiten im Stoffwechsel der zugeführten Pharmaka – genau abgestimmt ist. Von diesem Ziel sind wir jedoch noch weit entfernt.

## Schlüsselwörter:

Pharmakogenetik; Pharmakogenomik; Stoffwechsel; individualisierte Therapie.

## Summary

*Pharmacogenetics has developed since the 1950ies; at that time, the first abnormal reactions to drugs were explained by the presence of special genetic variants in certain human beings. Later, it was shown by twin studies that individual, genetically determined differences in metabolism and effects of pharmaceutical drugs are more the rule than the exception. Analysis of metabolism and effects of such drugs, – including the molecular level, – is leading to the ideal concept of individualized drug therapy. It should also consider the specific genetic constitution which has caused the disease and, on the other hand, individual properties in the metabolism of pharmaceutical drugs. Before we shall reach this goal, however, there will still be a long way to go.*

## Keywords:

*pharmacogenetics; pharmacogenomics; drug metabolism; individualized therapy.*

Schon seit langem haben kluge Ärzte gewusst: Arzneimittel können bei verschiedenen Menschen verschieden wirken. Und: Bei nahen Verwandten wirken sie nicht selten ähnlich. Eine wissenschaftliche Grundlage erhielt das in den 50er Jahren des 20. Jahrhunderts in A.G.Motulskys Beitrag „Drug reactions, enzymes, and biochemical genetics“, in dem diese Beobachtungen zuerst zusammengefasst wurden (Motulsky 1957), nachdem schon Garrod (1923) und Haldane (1954) einen Zusammenhang zwischen genetisch bedingter, biochemischer Individualität und besonderen Reaktionen auf Arzneimittel vermutet hatten. Ich schlug dann die Bezeichnung „Pharmakogenetik“ vor (Vogel 1959). Ich schrieb damals: „Das gesamte Gebiet der Pharmakogenetik hat ...eine große Zukunft. Die hier auftauchenden Probleme verdienen, eingehender bearbeitet zu werden. So besteht Aussicht, dass wir dem Problem der großen Variationsbreite in der Reaktion auf Pharmaka, das die praktische Arzneimitteltherapie oft so stark hemmt, näher rücken werden.“ Diese Bezeichnung hat sich eingebürgert; vor allem wohl, nachdem W. Kalow sie im Titel der ersten Monographie zu diesem Thema verwendet hatte (Kalow 1962). Seit 1991 gibt es eine Zeitschrift dieses Namens (vgl. Motulsky 1991). Mit fortschreitender Analyse der Grundlagen der genetischen Variabilität des Menschen auf der DNA-Ebene ist für entsprechende Studien auf dieser Ebene die Bezeichnung „Pharmacogenomics“ (in diesem Band) üblich geworden.

### Ungewöhnlich verstärkte Wirkungen und Nebenwirkungen

Die ersten, auf der Proteinebene analysierten Beobachtungen umfassten ungewöhnliche oder besonders starke Reaktionen auf bestimmte Arzneimittel. Das „klassische“ Beispiel für eine ungewöhnliche Reaktion war die Hämolyse, die bei manchen Menschen – besonders bei solchen mediterraner oder afrikanischer Herkunft – nach Einnahme des Malaria-Mittels Primaquin auftrat; dieses Mittel war u.a. amerikanischen Soldaten im Koreakrieg prophylaktisch verabreicht worden. Wie sich bald herausstellte, kann die Hämolyse bei disponierten Menschen auch auftreten, wenn sie andere, stark oxidierende Drogen wie Sulfonamide etc. aufnehmen, und auch nach Genuss von Fava-Bohnen. Sie ist auf Varianten des Enzyms Glucose-6-phosphat-hydrogenase (G6PD) zurückzuführen; infolge des X-chromosomalen Erbganges sind Männer viel häufiger betroffen als Frauen (Für eine genauere biochemische und molekulare Analyse vgl. Vogel / Motulsky, 1997 Kap.7).

Das erste Beispiel für eine der Qualität nach normale, aber abnorm starke Reaktion auf eine Droge war die verlängerte Apnoe, die bei manchen Menschen nach dem zur Unterstützung der Narkose verabreichten Muskelrelaxans Suxamethonium beobachtet wurde. Wie Kalow et al. (1962) zeigen konnten, lässt sich diese abnorme Reaktion auf die erbliche Variante eines im Blut nachweisbaren Proteins mit Enzymwirkung zurückführen, das sie als Pseudocholinesterase (jetzt Butyrylcholinesterase) bezeichnen. Die physiologische Funktion dieses Proteins ist m. W. bis heute nicht bekannt (für neuere Befunde vgl. Kalow & Grant 2001).

Weitere unerwartete – und schädliche – Nebenwirkungen von Arzneimitteln wurden kurze Zeit später bekannt. So führt das Tuberkulose-Mittel INH, das Anfang der 50er Jahre in die Therapie eingeführt wurde, manchmal zu abnormen Reaktionen. Man muss (wie ich damals) als Arzt auf einer Tuberkulose-Station erfahren haben, wie INH fast als Wundermittel wirkte. Aber wenige Patienten reagierten auch z.B.

mit einer Polyneuritis. Die Gründe dafür konnten dann aufgeklärt werden: Mehrere Fremdstoffe werden durch Acetylierung entgiftet. Diese erfolgt durch das Leberenzym N-Acetyltransferase; außer INH sind das noch eine Reihe anderer Drogen, die meist seltener als INH gebraucht werden, bei denen Nebenwirkungen aber auch zu gefährlichen Komplikationen führen können. Mit Hilfe von Test-Drogen lernte man bald, menschliche Bevölkerungen in zwei Gruppen einzuteilen: Schnelle und langsame Inaktivierer. Die langsamen Inaktivierer sind von den abnormen Reaktionen bei der INH-Therapie bedroht. Auch Assoziationen mit Krankheiten wurden berichtet; so haben sie offenbar ein etwas erhöhtes Risiko für Blasen-Ca – insbesondere, wenn sie in Gegenden mit viel Industriebetrieben leben (Evans 1993). Im gleichen Werk von Evans findet man auch weitere Details über die molekularen Grundlagen und über molekulare Testverfahren. Solche Testverfahren sind auch praktisch wichtig; denn Komplikationen einer Therapie etwa mit Hydralazin oder Dapson hat man ebenfalls beobachtet. Kalow & Grant (2001) geben eine Übersicht über weitere Enzyme, mit deren Hilfe Drogen abgebaut werden, und für die genetische Varianten bekannt sind.

Ein besonders wichtiger Polymorphismus, der den sehr häufig notwendigen oxidativen Abbau von Fremdstoffen beeinflusst, ist als Debrisoquin-Sparteint-Polymorphismus oder CYP2D6 (Cholerton et al. 1992; Vogel & Motulsky 1997; Kalow & Grant 2001) bekannt. Dieser Polymorphismus entdeckten die Forscher unabhängig voneinander bei Untersuchungen mit dem Hochdruck-Medikament Debrisoquin und der anti-arrhythmischen Droge Spartein. Langdauernde, gefährliche Blutdruck-Abfälle und andererseits Therapieversager bei Patienten mit Herz-Arrhythmien wurden beobachtet. Andere Fremdstoffe, die durch Oxidation und mit Hilfe dieser P450-Enzyme abgebaut werden müssen, sind z.B. Phenacetin, tricyclische Antidepressiva oder Betablocker – mit entsprechenden Nebenwirkungen. Bei Codein kann die analgetische Wirkung vermindert sein, und so gibt es eine

Reihe weiterer negativer Effekte (Eichelbaum / Gross 1991). Bei Menschen europäischer Herkunft wurden immerhin 3 – 10% mit derartig schwachem oxidativem Abbau durch verändertes CYP2D6 gefunden, während diese Besonderheit bei Afrikanern und Ostasiaten deutlich seltener ist. Wie Familienuntersuchungen gezeigt haben, ist die schwache Oxidation autosomal-rezessiv erblich. Angesichts einer Homozygoten-Häufigkeit von 3 – 10 % bedeutet das eine erhebliche Häufigkeit der Heterozygoten. Ob auch bei ihnen eine leichte Oxidationsschwäche mit entsprechendem Einfluss auf die Wirkung von Fremdstoffen vorliegt, scheint noch unbekannt zu sein. Angesichts der seit langem bekannten klinischen Effekte bei Heterozygoten autosomal-rezessiver Merkmale (Vogel 1984) ist das aber nicht unwahrscheinlich.

Eine besondere gefährliche Reaktion auf Fremdstoffe ist die maligne Hyperthermie (MH, vgl. Kalow & Grant 2001) Sie ist eine seltene, aber dramatisch verlaufende Komplikation der Allgemein-Narkose: Muskel-Rigidität, hohes Fieber, Tachykardie und Acidose führten zunächst in 70 – 80 % der Betroffenen zum Tode; inzwischen hat man gelernt, die Sterblichkeit auf unter 10% zu senken. Die Anomalie ist autosomal-dominant erblich; sie manifestiert sich besonders deutlich im Kindesalter, aber auch bei jungen Erwachsenen, besonders bei solchen mit gut trainierter Muskulatur. Eine MH-Attacke wird ausgelöst durch einen Überschuss an Ca-Ionen im Sarkoplasma. Dieser Überschuss entsteht offenbar oft durch eine Anomalie im sogenannten Ryanodin-Rezeptor, einem Ca-Kanal, der durch das Alkaloid Ryanodin als Ligand identifiziert wurde. Bestimmte Drogen wie Halothan führen über diesen Rezeptor zu vermehrter Abgabe von Ca-Ionen, die dann die MH-Attacke herbeiführt (Details vgl. Kalow & Grant 2001). Es gibt jedoch Familien, in denen MH auftritt, obwohl der genannte Rezeptor nicht gestört ist. Die hier involvierten – offenbar sehr vielfältigen und heterogenen – Mechanismen sind noch nicht vollständig aufgeklärt. Bei gefährdeten Personen kann der Koffein-Halothantest durchgeführt werden, der al-

lerdings eine Muskelbiopsie voraussetzt.

Ausser den genannten abnormen Reaktionen auf Drogen gibt es noch zahlreiche weitere, die weniger gut bekannt sind und bisher weniger vollständig analysiert wurden. (Vogel & Motulsky 1997; Kalow & Grant 2001).

### „Multifaktorielle“ Pharmakogenetik

Die genannten Anomalien in der Reaktion auf Pharmaka – sie werden als „Anomalien“ bezeichnet, weil sie nicht allzu häufig sind, – machen insgesamt nur einen kleinen Teil der individuellen, genetisch bedingten Unterschiede in der Reaktion auf Pharmaka aus. Die meisten dieser Unterschiede sind allerdings wesentlich weniger dramatisch, und es lassen sich weniger deutliche Gruppen mit „abnormer Reaktion“ abgrenzen. Mehr oder weniger ausgeprägte quantitative Unterschiede im Stoffwechsel und in der Wirkung von Fremdstoffen sind offenbar eher die Regel, als die Ausnahme, und die Wirkungen einzelner Gene lassen sich meist nicht abgrenzen. Man spricht hier oft von „multifaktorieller“ Pharmakogenetik, – wobei man sich aber über das Vorläufige dieser Bezeichnung im klaren sein sollte (vgl. die Diskussion über das Konzept der „multifaktoriellen Vererbung“ bei Vogel & Motulsky, 1997, Kap.6.1). So hat man schon früh die „klassische“ Methode für solche Studien, den Vergleich ein- und zweieiiger Zwillinge, auf dieses Problem angewendet (Vesell 1973; Propping 1978). Merkmale, bei denen durch grössere Ähnlichkeit eineiiger Zwillinge deutliche Heritabilitäten festgestellt werden konnten, umfassten z.B. Konzentrationen im Plasma oder Serum von Antipyridin, Phenylbutazon, Dicumarol, Diphenylhydantoin, Lithium, Nor-Triptylin und Aspirin. Die Heritabilitätswerte lagen zwischen 0.57 und 0.99, meist aber deutlich über 0.8. Besonders interessant sind hier die Ergebnisse von Kopun u. Propping (1977), welche u.a. die Absorptionsrate von Äthylalkohol untersuchten (Heritabilität 0.57). Sie führten nämlich zu einem neuen Aspekt der Pharmakogenetik: Genetisch bedingte, verschieden starke Wirkungen auf das Erfolgsorgan.

### Verschieden starke Wirkungen auf das Erfolgsorgan

Bisher hatten wir vorwiegend unerwünschte Wirkungen von Pharmaka und anderen Fremdstoffen betrachtet. Es kann jedoch auch vorkommen, dass die „gewünschten“ Wirkungen verschieden stark und deutlich ausfallen. Das früheste (und wohl bekannteste) Beispiel ist die Wirkung von Alkohol auf das Gehirn. Wie schon erwähnt, konnten Kopun und Propping (1977) genetische Unterschiede in Absorption und Elimination von Alkohol zeigen. An der gleichen Serie erwachsener Zwillinge wurden aber auch genetische Einflüsse auf die Reaktion des Gehirnes auf Alkohol demonstriert, und zwar mit Hilfe des EEG. Bekanntlich ist die erhebliche, interindividuelle Variation des normalen EEG in Abwesenheit spezieller, pathogener Einflüsse praktisch ausschliesslich genetisch determiniert (Vogel 2000). Auch die Reaktion des EEG auf eine einmal per os unter standardisierten Bedingungen aufgenommene Dosis von Alkohol (1.2 ml/kg) erwies sich als von einem Zwillingpaar zum anderen sehr verschieden, aber innerhalb eineiiger Paare äusserst ähnlich (Propping 1977). Personen, deren Ruhe-EEG einen beherrschenden, regelmässigen Alpha-Rhythmus aufwies, zeigten nach Alkohol-Aufnahme nur eine geringe Veränderung; die Alpha-Aktivität wurde ein wenig deutlicher. Ganz anders bei solchen Menschen, deren Alpha-Aktivität im Ruhe-EEG eher unregelmässig war. Bei ihnen veränderte sich das EEG ganz erheblich. Es entwickelte sich unter Alkohol ein viel regelmässigeres Muster – und auch das war bei eineiigen Zwillingen absolut konkordant. Nun wusste man schon seit längerer Zeit, dass Alkoholiker in nüchternem Zustand nicht selten ein unregelmässiges Alpha-Muster zeigen; man war aber eher geneigt, das als Folge der Alkoholsucht anzusehen. Die Zwillingbefunde liessen es aber nun als möglich erscheinen, dass es in Wirklichkeit umgekehrt sein könnte: Vielleicht sind Menschen, die spontan einen eher unregelmässigen Alpha-Rhythmus zeigen, besonders für die Alkoholsucht gefährdet, weil mit der Veränderung der Alpha-Tätigkeit unter Alkohol auch eine entsprechende positive Veränderung der Be-

findlichkeit einhergeht? Diese Hypothese wurde dann nachgeprüft durch Untersuchungen an klinisch diagnostizierten Alkoholikern und ihren nicht-alkoholischen Verwandten (Propping et al. 1981). Bei weiblichen Alkoholikern ergab sich in der Tat der vermutete Unterschied; sie zeigten häufiger ein unregelmässiges Alpha-Muster; die Familienstudien ergaben Ähnlichkeiten der EEG-Muster auch bei nicht-alkoholabhängigen Verwandten (weitere Studien über die Beziehungen von EEG und Alkoholsucht vgl. Vogel 2000).

Alkohol ist zweifellos eine Droge. Der Mensch nimmt sie aber in der Regel nicht zu therapeutischen Zwecken auf. Deshalb kann man sich fragen, ob die Diskussion über Alkohol nicht eigentlich in einen zweiten Kontext gehört: Die Auseinandersetzung auch mit allen anderen Fremdstoffen, denen wir vonseiten unserer Umwelt ausgesetzt sind. Man denke etwa an die vielen, möglicherweise kanzerogen wirkenden Stoffe, die sich in der Nahrung und im Wasser finden. Auch hier kennt man genetische Variation auf vielen Ebenen, von denen es abhängt, ob eine bestimmte krankhafte Veränderung nun auftritt oder nicht (für Beispiele vgl. Vogel & Motulsky 1997). Man braucht hier nicht einmal nur an chemische Einflüsse zu denken; physikalische Faktoren sind ebenfalls möglich. So haben Heterozygote des Gens, das in homozygotem Zustand zum Xeroderma pigmentosum führt, ein erhöhtes Risiko für Hautkrebs, wenn sie dem Sonnenlicht zu stark ausgesetzt sind. Brewer (1971) bezeichnete diesen gesamten Bereich der Forschung als „ecogenetics“.

### Pharmakogenetische Möglichkeiten für eine verbesserte, mehr individualisierte Arzneimittel-Therapie

Seit wir vor mehr als 40 Jahren das Konzept der Pharmakogenetik begründet haben, hat sich die Human-genetik stark verändert. Am meisten fällt hier die „molekulare Revolution“ ins Auge, d.h. die Einführung molekular-genetischer Konzepte. Aber auch auf den Ebenen zwischen dem Phänotyp, – sei es dem einer Krankheit oder eines „normalen“ Merkmalsbe-

reiches, – und dem DNA-Genotyp hat sich viel verändert, – z.B. auf der Ebene der Biochemie. Auf beiden Ebenen kennt man heute ein hohes Maß an interindividueller genetischer Variation. Das wirkt die Frage auf: Sollte nicht diese Variation für die Entwicklung einer rationalen, besser auf das Individuum ausgerichteten Arzneimittel-Therapie berücksichtigt werden? Wenn heute ein Patient etwa an essentiellen hohem Blutdruck leidet, dann probiert sein Arzt alles mögliche aus: Salzarme Ernährung; Saluretica; Betablocker; Alpha-Rezeptorenblocker; Ca-Antagonisten; ACE-Inhibitoren etc. Nun hat aber ein Hochdruck sicher von einem Patienten zum anderen verschiedene primäre Ursachen; genetische Varianten von Rezeptoren etc. Wäre es nicht besser, den therapeutischen Eingriff gezielt auf diese abweichende Funktion zu richten? Und würde das vielleicht dazu beitragen, nicht nur die Effizienz der Behandlung zu erhöhen, sondern auch unerwünschte Nebenwirkungen zu vermeiden? Ganz abgesehen davon, dass man so eventuell auch Geld sparen könnte; die Kostenexplosion im Gesundheitswesen ist heute eines der wichtigsten sozialen Probleme. Eine solche gezielte Therapie setzt allerdings voraus, dass man weiss, worauf man zielen muss. Auf dem deutschen Internisten-Kongress im April 2001 in Wiesbaden wurden diese Probleme diskutiert (Kaulen 2001). Nach diesem Bericht findet eine solche individualisierte Medizin in der klinischen Pharmakologie noch längst nicht die verdiente Aufmerksamkeit – teilweise wohl auch aus wirtschaftlichen Gründen, da entsprechende Ergebnisse u.a. den Anwendungsbereich bestimmter Pharmaka einschränken könnten. Ein aussichtsreiches Beispiel gibt es aber offenbar schon: Bei ca. 20% der Patientinnen mit fortgeschrittenem Mamma-Ca bildet der Tumor ein bestimmtes Protein, und gegen dieses Protein kann ein speziell entwickelter monoklonaler Antikörper, Herceptin, mit Erfolg eingesetzt werden. Aber um die Aussichten dieser Therapie zu beurteilen, muss man nach diesem Bericht zunächst durch einen Gentest feststellen, ob die Patientin eine Form des Tumors aufweist,

bei der eine solche Therapie sinnvoll wäre.

**Die Schizophrenie als mögliches Beispiel**

Ein Bereich, in dem pharmakogenetische Konzepte mit guter Aussicht auf Erfolg eingesetzt werden könnten, wo aber auch die Schwierigkeiten eines solchen Ansatzes besonders deutlich hervortreten, ist die Therapie psychischer Erkrankungen mit Psychopharmaka, wie Cichon et al.(2000) kürzlich am Beispiel der Schizophrenie gezeigt haben. Diese Konzepte sollen helfen zu erklären, warum der Therapie-Erfolg von einem Patienten zum anderen so verschieden sein kann, wie man das in der Tat beobachtet. Sie sollen auch hier helfen, Grundsätze für eine mehr individualisierte, gezielte Therapie zu entwickeln. Dazu muss man zunächst berücksichtigen, dass die Grenzen des „Krankheits-Konzeptes“ Schizophrenie keineswegs ganz eindeutig vorgegeben sind (Vgl.Häfner 2000). Um Studien über Therapie-Erfolge und Misserfolge zu beurteilen und vergleichbar zu machen, muss man sich also zunächst auf strenge diagnostische Kriterien einigen. Das ist inzwischen erfolgt; so werden in Zukunft noch bessere Erfolgsaussichten für pharmakogenetische Untersuchungen bestehen.

Wie man am Beispiel der Schizophrenie sehr schön zeigen kann, bestehen auch hier genetische Unterschiede in zwei verschiedenen Bereichen: Einmal im Stoffwechsel der Pharmaka (Pharmakokinetik), und zweitens bei ihrer Wirkung am Erfolgsorgan (Pharmakodynamik). Zunächst zur Pharmakokinetik: Sehr viele der verwendeten Stoffe werden oxidativ abgebaut, mit Hilfe von P450 (CYP)-Enzymen. Zu den prominentesten Beispielen gehören Chlorpromazin und Haloperidol. Neben dem schon oben erwähnten CYP2D6-Polymorphismus sind hier auch CYP2C9 und CYP2C19 wichtig. Es gibt Hinweise darauf, dass Varianten dieser Enzyme einen Einfluss etwa auf die Konzentration dieser Drogen und ihrer Metaboliten im Blut, und auch auf die Häufigkeit von Nebenwirkungen haben (Lit. bei Cichon et al.2000). Ethnische Unterschiede in den Varianten dieser Enzy-

me (vgl. oben) können sich auf entsprechende Unterschiede im klinischen Effekt auswirken.

Fast noch interessanter sind die genetischen Unterschiede im Aufbau des Erfolgsorgans – des Gehirnes. Im Prinzip können hier alle Gene für Rezeptoren oder Untereinheiten von Neurotransmittern als Kandidaten für pharmakogenetische Studien bei der Schizophrenie angesehen werden. Da offenbar Anomalien der Dopamin-Wirkung dort eine grosse Rolle spielen, sollten die zahlreichen Varianten der Dopamin-Rezeptoren besonders beachtet werden. Auch die Varianten des Serotonin-Rezeptors verdienen besondere Aufmerksamkeit. Allerdings sind die bisherigen Befunde widerspruchsvoll; so gibt es Berichte, wonach bestimmte Allele eines Serotonin-Rezeptorgens bei Therapieversagen von Clozapin vermehrt vorkommen. Nachprüfungen haben diesen Befund nicht bestätigt; aber das bedeutet nicht, dass das erste Ergebnis unbedingt falsch gewesen sein muss. Unterschiede in der Diagnose oder der Zusammensetzung der Patienten-Stichprobe, der Indikationsstellung, oder der Kriterien für die Beurteilung des Therapie-Erfolges und andere Störfaktoren können hier eine Rolle spielen. Die individuelle Therapie auf Grund von pharmakogenetischen Kenntnissen ist also auch hier ein Versprechen für die Zukunft, das bisher noch nicht eingelöst wurde.

**„Pharmacogenomics“, eine moderne Erweiterung der Pharmakogenetik**

Wie schon oben dargestellt, hat auch die Analyse der genetischen Unterschiede einerseits der Enzyme für den Abbau von Fremdstoffen, andererseits für die Vermittlung ihrer Wirkungen am Erfolgsorgan die molekulare Ebene erreicht; das kommt zum Ausdruck durch den neuen Begriff „Pharmacogenomics“.Die neuen Kenntnisse über den molekularen Aufbau von Enzymen, Rezeptoren, Fremdstoffen usw. und ihre Interaktionen eröffnen ungeahnte Chancen nicht nur für eine individualisierte Therapie, sondern auch für die Entdeckung neuer therapeutischer Prinzipien und für die Entwicklung und Synthese entsprechender Pharmaka. Die Chancen – aber auch



die Schwierigkeiten – einer solchen Arbeitsrichtung werden deutlich, wenn man diesen Weg für die Entwicklung von Pharmaka mit der früher üblichen Versuch-und-Irrtum-Methode vergleicht (vgl.u.a.Fujita 2001). Eine detaillierte Besprechung dieses Problemkreises würde jedoch die Grenzen dieses Beitrages sprengen.

### Schlussfolgerungen

Die Pharmakogenetik begann, als ungewöhnlich starke Effekte oder auch mehr oder weniger seltene oder gefährliche Nebenwirkungen häufig angewandter Pharmaka sich als durch bestimmte genetische Varianten des Menschen verursacht herausstellten. Ihre Analyse mit Hilfe von Methoden der Pharmakologie und Biochemie führte zu wichtigen Einsichten in Möglichkeiten, aber auch Risiken der Arzneimittel-Therapie. Sodann zeigten Untersuchungen mit Hilfe der klassischen, schon seit fast hundert Jahren als Methode etablierten, aber keineswegs veralteten Zwillingsmethode, dass genetische Unterschiede in Stoffwechsel und Wirkung von Fremdstoffen – insbesondere Pharmaka – eher die Regel, als die Ausnahme sind. Solche genetischen Unterschiede gibt es in der Art und Weise, wie diese Fremdstoffe im Körper verarbeitet werden (Pharmakokinetik), wie auch in ihrer Wirkung auf das Erfolgsorgan (Pharmakodynamik). Eine vertiefte Analyse, bei der mehr und mehr auch molekulare Methoden herangezogen werden, führt zu der Zielvorstellung einer individualisierten Arzneimitteltherapie – von der Entwicklung neuer therapeutischer Prinzipien angefangen bis zu dem Pharmakon, das speziell auf die Bedürfnisse der einzelnen Person und auf ihre Krankheiten und Schwächen abgestimmt ist. Wie schrieb ich im Jahr 1959? „... Das gesamte Gebiet der Pharmakogenetik hat eine grosse Zukunft... So besteht Aussicht, dass wir dem Problem der grossen biologischen Variationsbreite in der Reaktion auf Pharmaka...näher rücken werden.“ Heute kann man sagen: Diese Zukunft hat schon begonnen. Aber gerade erst. Das meiste bleibt noch zu tun.

### Literaturverzeichnis

Brewer GJ (1971) Annotation: human ecology, an expanding role for the human geneticist. *Am.J.Hum.Genet.* 23, 92–94.

Cholerton S, Daly AK, Idle JR (1992) The role of individual human cytochromes P450 in drug metabolism and clinical response. *Trends Pharmacol.Sci.* 434–439.

Cichon S, Nöthen M, Rietschel M, Propping P (2000). *Pharmacogenetics of schizophrenia.* *Amer.J.Med.Genet. (Seminar Med.Genetics)* 97, 98–106.

Eichelbaum M, Gross AS (1991) The genetic polymorphism of debrisoquine/sparteine metabolism clinical aspects. In: Kalow W (ed.) *Pharmacogenetics of drug metabolism.* Amsterdam: Elsevier, S 625–648.

Evans DAP (1993) *Genetic factors in drug therapy.* Cambridge: Cambridge Univ. Press.

Fujita Y (2001) The current status of genomic drug discovery. *Bioethics and the impact of genomics in the 21th century.* (N.Fujiki, M.Sudo, D.Macer,eds.) *Eubios Ethics Inst.,* S 24-27.

Garrod AE (1923) *Inborn errors of metabolism.* London, Frowde. (Reprint: London, Oxford Univ.Press 1963).

Häfner H (2000) *Das Rätsel Schizophrenie. Eine Krankheit wird entschlüsselt.* München: C.H.Beck Verlag.

Haldane JBS (1954) *The biochemistry of genetics.* London.

Kalow W (1962) *Pharmacogenetics: Heredity and the response to drugs.* Philadelphia, London: W.B.Saunders.

Kalow W, Grant TM (2001) *Pharmacogenetics.* In: Scriver et al., eds: *The metabolic & molecular bases of inherited disease* (8th ed.) New York, McGraw-Hill, S.225–255.

Kaulen H (2001) *Individualisierte Medizin kommt kaum voran.* *Frankfurter Allgemeine Zeitung* 2. Mai, Nr.101, S. N3.

Kopun M, Propping P (1977) The kinetics of ethanol absorption and elimination in twins and supplementary repetitive experiments in singleton subjects. *Eur.J.Clin.Pharmacol.* 11, 337–344.

Motulsky AG (1957) Drug reactions, enzymes, and biochemical genetics. *J.Amer.Med.Ass.* 165, 835–838.

Motulsky AG (1991) *Pharmacogenetics and ecogenetics 1991.* *Pharmacogenetics* 1, 2.

Propping P (1977) Genetic control of ethanol action on the central nervous system. *Hum.Genet.* 35, 309–334.

Propping P (1978) *Pharmacogenetics.* *Rev.Physiol. Biochem. Pharmacol.* 83, 124–173.

Propping P, Krüger J, Mark N (1981) Genetic disposition to alcoholism. An EEG study in alcoholics and their relatives. *Hum.Genet.* 59, 51–59.

Vesell ES (1973) *Advances in pharmacogenetics.* In: *Progr. Med.Genetics* 9, 291–367.

Vogel F (1959) *Moderne Probleme der Humangenetik.* *Ergebn.Inn.Med.Kinderheilk.* 12, 52–125.

Vogel F (1984) *Relevant deviations in heterozygotes of autosomal-recessive diseases.* *Clin.Genet.* 25, 381–415.

Vogel F (2000) *Genetics and the electroencephalogram.* Berlin u.a.: Springer Verlag.

Vogel F, Motulsky AG (1997) *Human genetics. Problems and approaches.* 3rd ed. Berlin u.a.: Springer Verlag

### Korrespondenzadresse

Friedrich Vogel  
 Institut für Humangenetik und Anthropologie  
 Universität Heidelberg  
 Im Neuenheimer Feld 328  
 69120 Heidelberg  
 Tel 0049 6221 56 5078  
 Fax 0049 6221 56 5155