

## Genetik psychischer Erkrankungen und Entwicklungsstörungen mit Beginn im Kindes- und Jugendalter

Andreas Warnke, Tiemo Grimm

Eine Kasuistik, eine Selbsterfahrung mit genetisch bestimmter spezifischer Lernbeeinträchtigung und die zugehörige Familiengeschichte steht am Anfang dieses Themenheftes mit wissenschaftlichen Beiträgen zu psychischen Störungen und Entwicklungsstörungen mit Beginn im Kindes- und Jugendalter (Beitrag: Grimm, S.145). Noch immer wird genetische Forschung zu psychischen Erkrankungen mancherorts nur einseitig ablehnend kritisch beäugt. Tatsächlich sind die genetischen Forschungsperspektiven faszinierend, so dass genetische Forschung über alle Kriterien von Menschenwürde hinweg Selbstzweck werden könnte. Auch werden immer wieder Zweifel laut, ob eine genetische Forschung bei so genannten „komplexen genetischen Störungen“ gegenwärtig überhaupt zielführend betrieben werden könnte. Die Kasuistik, an den Anfang gestellt, macht deutlich: Anstoß und Rechtfertigung genetischer Erforschung psychischer Störungen und von Entwicklungsstörungen sind die Beeinträchtigung und das mögliche Leid, das von genetisch beeinflusster Störung für die Menschen ausgehen kann. Die Krankheitsfolgen treffen nicht nur den Patienten selbst, sondern bestimmen auch über Generationen hinweg die Familie und sehr auch die Gesellschaft, das Gesundheits-, Sozial-, Bildungswesen, die berufliche Eingliederung und nicht zuletzt auch ethische und ökonomische Fragen. Genetik als wissenschaftliches Werkzeug ist Dienstleistung für eine Kinder- und Jugendpsychiatrie, die im Rahmen medizinischer Bemühungen, Ursachen, Pathogenese, Diagnostik, Klassifikation, Prävention und Therapie von psychischen Störungen und von Entwicklungsstörungen zum Wohl der Betroffenen und der Gesellschaft zu erschließen sucht.

Die Wissenschaft der Genetik hat innerhalb des letzten Jahrzehntes zu einem geradezu revolutionären Erkenntnisgewinn im Verständnis psychischer Störungen und Entwicklungsstörungen des Kindes- und Jugendalters geführt. Dem Facharztgebiet der Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie sind mit der Molekulargenetik Forschungsmittel in

die Hand gegeben, die bereits nach wenigen Jahren zu neuen pathogenetischen Erkenntnissen, diagnostischen Möglichkeiten und auch therapeutischen Zukunftsperspektiven beigetragen haben. Genetische Studien bei Erkrankungen des Kindesalters sind gegenüber Erwachsenen-Studien dadurch im Vorteil, dass in viel höherem Maße als bei Erwachsenen neben der Patientenpopulation auch die Geschwister, Eltern und Großelterngenerationen in die Stichproben einbezogen werden können. Der große Erkenntnisfortschritt zur Genetik psychiatrischer Erkrankungen wird sofort augenfällig, wenn man die Beiträge zum Schwerpunktthema „genetisch komplexer neuropsychiatrischer Erkrankungen“ der „medizinische Genetik“ (Heft 3, 10. Jahrgang, 1998) mit den klinisch analogen Beiträgen dieses Heftes vergleicht. Die Zahl der genetischen Studien, insbesondere auch der hypothesengeleiteten Replikationsstudien hat sich vervielfacht; institutsübergreifende nationale und zunehmend auch internationale Kooperationen haben große und gut charakterisierte Patienten- und Familienkollektive ermöglicht; das Konzept der „Endophänotypen“ hat zu mehr ebenenorientierten Forschungsansätzen geführt, so dass zu psychopathologischen Merkmalen auch genetische Korrelate hinsichtlich neuropsychologischen, neurophysiologischen (insbesondere elektrophysiologischen), neurometabolischen und hirnstrukturellen Parametern ins Auge gefasst werden. Dabei sind die Techniken zerebraler Bildgebung wegweisend. Genetische Epidemiologie und biometrische Genetik haben ihre methodischen Zugänge qualifiziert erweitert. Der Begriff der „genetischen Entwicklungsepidemiologie“ verweist auf den möglichen Erkenntnisgewinn, wenn man bei genetischer Betrachtungsweise auch den alterskorrelierten Beginn psychischer Störungen, Krankheitsverläufe und Komorbiditäten psychischer Störungen mit ins Blickfeld nimmt. Bereits jetzt finden sich z.B. hinreichend Belege dafür, dass eine Zwangserkrankung oder auch die Schizophrenie mit Beginn im Kindesalter sich von den Störungsbildern mit Beginn im Erwachsenenalter genetisch in anderer Weise darstellen.

Da der Erfolg genetischer Studien zu genetisch komplexen Krankheiten entscheidend von der Qualität der Phänotyp-Erfassung abhängt, hat die genetische Forschung auch zu einer Rückbesinnung auf die Bedeutung hochwertiger Psychopathologie geführt. Nur der gute Kliniker, der sich sorgfältig um den einzelnen Patienten kümmert und dessen individuelles Krankheitsbild valide erfasst, kann dem Genetiker ein guter Partner sein. „Netzwerke“ zu klinischer Forschung und „Klinische Forschergruppen“ sind Ausdruck dieser Entwicklung.

Psychische Störungen gelten als „genetisch komplexe Krankheiten“, das heißt, psychische Störungen sind nicht Ergebnis eines isolierten genetischen Mechanismus. Dieses Postulat ist durch die bisherigen Forschungsergebnisse bestätigt worden. Propping und Nöthen verwiesen in ihrem Vorwort zum oben zitierten Sonderheft 1998 auf Penetranzvariabilität, Pleiotropie, Polygenie, Locus-Heterogenie, Epistasie, Imprinting und Phänokopie als Variablen genetischer Komplexität. In den neueren Forschungsansätzen gelingt es mehr und mehr, Gen-Gen und Genotyp-Umwelt-Interaktionen ins Blickfeld zu nehmen.

Die Genetik der Lese-Rechtschreibstörung (Legasthenie) ist ein Musterbeispiel genetischer Forschung zu „komplexer Störung“ (Beitrag: Schuhmacher et al., S.151). Der Impuls ging von Familienstudien zur Legasthenie um die Wende vom 19. zum 20. Jahrhundert aus. Die Kasuistik gibt ein Beispiel der Rolle von Erbllichkeit bei Legasthenie. Der Anteil erblicher Faktoren liegt bei bis zu 60 %. Bislang konnten 9 chromosomale Regionen für Dispositionsgene ausfindig gemacht werden. 4 Kandidatengene sind identifiziert, dies z. T. sprachensübergreifend. Als Ergebnis schält sich heraus: Es gibt wohl nicht „das“ Legasthenie-Gen; Lesen und Rechtschreibung ergeben sich aus einem komplexen Zusammenspiel sprachlicher, visueller und u.a. motorischer Fertigkeiten mit jeweils eigenen genetischen Korrelaten. Die Befunde sprechen dafür, dass unterschiedliche Gene für die verschiedenen kogniti-

ven Voraussetzungen des Lesens und der Rechtschreibung (z.B. Lautunterscheidung, orthographisches Wissen) an der Pathogenese teilhaben können. Ein Durchbruch sind die Befunde, die auf Gene verweisen, die für die fetale Hirnentwicklung relevant sind und die Hypothese bestätigen, dass es Besonderheiten struktureller Hirnentwicklung sind, die Legasthenie zur Folge haben. Das Augenmerk wird auf Gene gelenkt, die für die strukturelle – anatomisch-histologische – Entwicklung des Gehirns Bedeutung haben.

Rasant ist auch die Ergebnisentwicklung zur Genetik der Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitätsstörungen (ADHS) (siehe Beitrag: Renner und Walitza, S.156). Aufgrund der Häufigkeit der Störung – wie auch bei der Legasthenie mit Prävalenzen um 5 % – ist die Rekrutierung relativ großer Stichproben auch in nationaler und internationaler Kooperation mit validen psychodiagnostischen Kriterien möglich. Die Heritabilität wird bis zu 0.8 angegeben. Mehrere Gene mit jeweils kleineren Effektstärken sind beteiligt. Gestützt auf Kopplungsstudien, klinisch pharmakologische Erkenntnisse und Tiermodelle sind hypothesengeleitete Assoziationsstudien zu Kandidatengenen möglich geworden. Metaanalysen verweisen auf Widersprüche in den Ergebnissen und somit auf die Abhängigkeit der Studienresultate von Stichprobenmerkmalen bis hin zu unterschiedlichen biostatistischen Modellen zur Datenauswertung. Eindrücklich repliziert sind ADHS-Assoziationen zu Varianten dopaminerg und serotonerg, wozu der Wirkansatz der Stimulanzientherapie sich gut fügt. Chromosomale Loci mit erhöhten LOD-Scores verteilen sich gegenwärtig auf 12 unterschiedliche Chromosomen. Wie bei der Legasthenieforschung liegen gegenwärtig Studien im Trend, in denen durch Messung von „Endophänotypen“ (z. B. evozierte Potentiale, Parameter funktioneller Bildgebung) hereditäre Merkmale auch quantitativ verrechnet werden können. Die Befunde sprechen für genetische Dispositionen, die sich auf die Entwicklung des cerebralen Neurotransmittersystems beziehen.

Die Depression ist die psychiatrische Erkrankung von höchster gesundheitspolitischer Relevanz. Unbestritten ist die große pathogenetische Bedeutung von Lebensereignissen für depressive Entwicklungen; aber auch primär genetisch determinierte affektive Störungen sind anzunehmen. Vom genetischen Aspekt ist daher die Suche nach prädisponierenden Genen und Gen-Umwelt-Interaktionen zentral (siehe Beitrag Hünnerkopf und Lesch, S.160). Aufgrund der entwicklungspsychopathologischen Besonderheit, dass Depressionen im Erwachsenenalter leichter klinisch stabil und valide diagnostisch erfasst werden können, sind die meisten Studien mit Erwachsenen durchgeführt worden. Die Zahl der Kandidatengene ist groß. Gene geringer Effektstärke und Umwelteinflüsse interagieren. Die Heterogenität verweist auf die Notwendigkeit, das Augenmerk auf klinische Subtypen zu lenken.

Zwangsstörungen mit Beginn im Kindes- und Jugendalter sind mit einer Inzidenz von 1-2 % häufig (siehe Beitrag Walitza, S.166). Die familiäre Belastung mit psychiatrischen Erkrankungen ist erhöht. Die Zahl genetischer Studien ist relativ gering. Die Konkordanzraten liegen bei monozygoten Zwillingen bei 53-87 %, bei dizygoten bei 22-47 %, die Heritabilität wird für Zwangshandlungen auf 34,8 %, für Zwangsgedanken auf 26,1 % geschätzt. Die Heritabilität für Zwänge mit Beginn im Kindes- und Jugendalter wird deutlich höher gesehen (45-65 %). Diese Befundlage unterstreicht, dass eine entwicklungspsychiatrische Sichtweise, die alterskorrelierte Psychopathogenese berücksichtigt, auch in genetischer Forschung notwendig ist. Molekulargenetische Studien sind in den Ergebnissen widersprüchlich, unterstützen jedoch die Annahme, dass dem dopaminergen System eine pathogenetisch bedeutsame Rolle bei Zwangsstörungen zukommt.

Autistische Störungen sind im höchsten Maße (wohl über 90 %) komplex genetisch erklärt (siehe Beitrag Holtmann et al., S.170). Die Autistische Störung ist ein gutes Beispiel dafür, dass genetische Forschung manche

ätiologische Sichtweise revolutioniert hat: Der frühkindliche Autismus ist eine primär hirnorganische Erkrankung und nicht primär Folge einer psychopathologisch einwirkenden „autismogenen Mutter“. In 10–15 % der Fälle ist die autistische Psychopathologie mit monogenen Erkrankungen assoziiert. Kandidatengene verteilen sich auf 9 Chromosomen, insbesondere auf die Regionen 2 q und 7 q.

Das Rett-Syndrom ist ein Beispiel geschlechtsspezifischer Determinierung von Entwicklungsstörung und psychischer Erkrankung (siehe Beitrag Laccione, S.175). Es ist auch Beleg dafür, dass eine irrtümliche pathogenetische These (Hyperammonämie) letztendlich zu fruchtbarer genetischer Forschung stimuliert, die jedoch nur erfolgreich sein konnte, weil die Phänotypisierung auf Verhaltenesebene prägnante diagnostische Kriterien lieferte, die die Entdeckung der Ursache in Mutationen im MECP-II-Gen zuließ. Also auch bei „genetisch komplexer psychiatrischer Erkrankung“ sind Ergebnisse möglich, die eine molekulargenetische Diagnosesicherung für etwa 95 % der klinischen Fälle eines Krankheitsbildes erlauben.

Während das Rett-Syndrom geschlechtsspezifisch bei Frauen auftritt, die autistischen Syndrome überwiegend bei Männern manifest werden, ist das fragile X-Syndrom bei männlichen und weiblichen Patienten mit X-chromosomalem Erbgang diagnostizierbar (siehe Beitrag Steinbach und Steinbach, S.182). Während frühkindliche autistische Störungen als „tiefgreifende Entwicklungsstörung“ weit überwiegend mit geistiger Behinderung assoziiert sind, die Legasthenie als „umschriebene Entwicklungsstörung“ ein normales allgemeines Intelligenzniveau voraussetzt, ist beim Rett-Syndrom ein demenzieller Prozess gegeben. Beim fra(X)-Syndrom ist, wie auch bei autistischen Störungen, die gesamte Bandbreite intellektueller Begabung anzutreffen. Es ist eine große wissenschaftliche Herausforderung, die genetisch determinierten pathogenetischen Mechanismen herauszufinden, die die Veranlagung zu spezifischer kognitiver Lernfähigkeit einerseits und der allgemeinen

Lernbegabung (Intelligenz) andererseits bestimmen. Beim fra(X)-Syndrom sind neben den charakteristischen körperlichen Merkmalen (u.a. langes Gesicht, große Ohren), Sprachentwicklungsstörung, Hyperaktivität und autistische Verhaltensmerkmale kennzeichnend. Ursache für dieses durch körperliche und psychische Merkmale definierte Syndrom ist ein mangelhaft funktionell intaktes FMR-Protein, das vom Gen FMR1 kodiert wird. Patienten mit fra(X)-Syndrom haben in „Vollmutation“ verlängerte CGG-Repeats. Die Aufschlüsselung der spezifischen Vererbungsmuster beim fra(X)-Syndrom ist Beispiel für die Vielfältigkeit und Komplexität mit der ein- und daselbe klinische Störungsbild genetisch gebahnt wird. Die Prämutation führt zu anderen Störungen als die „Vollmutation“. Das heißt, dass quantitative Unterschiede im genetischen Code sich nicht in quantitativ unterschiedlichen klinischen Merkmalen ausdrücken müssen, sondern zu anderen klinischen Qualitäten führen können. Da pathogenetische Ursachen der geistigen Behinderung beim fra(X)-Syndrom ein Defizit an FMRP ist, sind medikamentöse Behandlungsansätze keine Utopie mehr.

Die geistige Behinderung ist der häufigste Anlass zu klinisch-genetischer Beratung. Etwa die Hälfte aller syndromalen X-chromosomalen Formen der Intelligenzminderung sind aufgeklärt worden und bei nichtsyndromaler geistiger Behinderung wurden Defekte in 24 X-chromosomalen Genen identifiziert (siehe Beitrag Tzschach und Ropers, S.187). Die Studien haben über die Genetik hinaus wichtige Erkenntnisse zum Verständnis des zentralen Nervensystems erbracht, die ebenfalls Hoffnung auf zukünftige Therapiemöglichkeiten geben.

Die genetische Forschung zu den komplexen psychischen Störungen hat eine Forschungsspirale in Gang gesetzt, die vom klinischen Störungsbild ausgehend über die Suche nach genetischen Korrelaten zurückführt zur Suche nach klinischen Korrelaten von Besonderheiten auf molekulargenetischer Ebene. Diese Rückkopplung führt letztendlich auch zur Entde-

ckung neuer klinischer Entitäten, die wir als Krankheit definieren und womöglich störungsspezifisch behandeln können.

Die Aufbruchstimmung in der Forschung zur Genetik komplexer psychischer Störungen findet Ausdruck in wichtigen Forschungsverbänden. Auf nationaler Ebene sind dies die z.B. klinische Forschergruppen zum ADHS (DFG, Koordinator: K. P. Lesch, Würzburg), das BMBF-Netzwerk zu ADHS (Koordinator: A. Warnke), das Neurodys-Projekt im Rahmen 6. EU-Rahmenprogramms (Koordinator: G. Schulte-Körne, [www.neurodys.com](http://www.neurodys.com)) und die Untersuchungen im Rahmen des EUROMRX-Konsortiums (europäisches Konsortium zur Erforschung der X-chromosomalen geistigen Retardierung; [www.euromrx.com](http://www.euromrx.com)) auf jeweils internationaler europäischer Ebene.

Im Ausblick geht es zukünftig sehr darum, den Weg vom Gen zum Symptom zu identifizieren und die durch das Gen gesteuerten Veränderungen, die schließlich krankheitsbildend werden, herauszufinden. Bei den komplexen psychischen Störungen erscheint es unwahrscheinlich, dass der Ausfall eines Proteins singuläre Ursache von etwa Autismus oder Legasthenie sein kann. Gen-Gen-Interaktionen und Gen-Umwelt-Interaktionen werden zentrale Forschungsfragen sein. Genomweite Assoziationsanalysen werden mit technischem Fortschritt rascher und kostengünstiger zu Ergebnissen führen und in absehbarer Zeit die Möglichkeiten molekularer Diagnostik auch „genetisch komplexer“ Störungen erweitern und für die Praxis nutzbar werden lassen.

Der Beitrag zur Förderung und Therapie bei genetisch begründeten Störungen (siehe Beitrag K. Sarimski auf Seite 194) weist darauf hin, dass die genetische Begründung einer Erkrankung nicht im therapeutischen Fatalismus endet. Genetisch bedingte Erkrankungen sind im Gegenteil spezifisch pädagogischen, psychotherapeutischen wie auch psychopharmakologischen und anderen somatischen Therapieverfahren zugänglich

und sie bieten unter Umständen auch Möglichkeiten der präventiven Behandlung, wie dies etwa für die Phenylketonurie beispielhaft gegeben ist.