

Genetik und Epigenetik in der Psychiatrie

Sven Cichon, Karl Studer

Interview mit Prof. Dr. rer. nat. Sven Cichon, Leiter Medizinische Genetik am Institut für Medizinische Genetik und Pathologie des Universitätsspitals Basel und Forschungsgruppenleiter am Departement Bio-medizin der Universität Basel und am Institut für Neurowissenschaften und Medizin des Forschungszentrums Jülich, Deutschland.

Karl Studer: Wo steht die genetische Forschung in der Psychiatrie heute und welches sind ihre derzeitigen Schwerpunkte?

Sven Cichon: Die genetische Forschung in der Psychiatrie hat in den letzten 15 Jahren einen starken Schub erhalten. Dies liegt zum einen darin begründet, dass wir durch die Erkenntnisse des 2003 abgeschlossenen Humangenomprojektes das Genom des Menschen sehr viel besser kennen und umfassender untersuchen können. In dieser Zeit haben wir auch ein sehr viel besseres Verständnis für die genetischen Faktoren entwickelt, die zu psychiatrischen Störungen beitragen. Nach heutigem Stand wirken Hunderte, wenn nicht Tausende von genetischen Risikofaktoren bei der Entwicklung dieser Erkrankungen mit. Diese kommen alle auch in der Allgemeinbevölkerung vor. Man erkrankt aber erst dann, wenn eine bestimmte Zahl dieser Risikofaktoren vorhanden ist und allenfalls ungünstige Lebensumstände («Umweltfaktoren») zusätzlich noch hinzukommen. Mittlerweile sind für verschiedene psychiatrische Störungen bereits Dutzende bis Hunderte dieser Risikofaktoren identifiziert worden. Manche von ihnen beeinflussen bestimmte Stoffwechselwege im Gehirn, bei anderen ist noch unbekannt, wie sie auf molekularer Ebene wirken.

Momentan ist es ein wichtiges Ziel der genetischen Forschung in der Psychiatrie, so viele genetische Risikofaktoren wie möglich zu identifizieren und dieses Wissen zu nutzen, um die biologischen Prozesse der Erkrankungen besser verstehen zu können. Diese Erkenntnisse sollen, mittel- und langfristig neue Therapien ermöglichen. Zudem hofft man, mit Hilfe der bekannten genetischen Risikofaktoren die Diagnosestellung bei den Patientinnen und Patienten verbessern zu können. Nach wie vor ist dies nämlich im Einzelfall ein sehr langwieriger und mühsamer Prozess, der sich nicht selten über viele Jahre hinzieht. Ein weiterer wichtiger Aspekt ist, ein besseres Verständnis zu entwickeln, welche Umweltfaktoren die Entstehung von psychiatrischen Störungen bei einem gegebenen genetischen Hintergrund begünstigen. Diese Erkenntnisse bieten Chancen für eine mögliche Prävention.

KS: Wie müssen sich unsere Leser die Wirkung des Genoms auf das Erleben und Verhalten und auf die Entwicklung des Menschen vorstellen?

SC: Ein wichtiger Grund für individuelle Unterschiede zwischen Menschen ist genetische Variabilität. Wir wissen heute, dass eine große individuelle Variabilität in der DNA-Sequenz besteht. Vergleicht man zwei beliebige Genome in der Bevölkerung miteinander, so stellt man zwar eine 99,9%ige Übereinstimmung fest, die verbleibenden 0,1% jedoch repräsentieren etwa 3.000.000 Sequenzunterschiede. Ein Teil dieser Unterschiede ist dann für die individuellen Unterschiede in Bezug auf Aussehen, Persönlichkeit, Begabung und eben auch auf Krankheitsveranlagungen verantwortlich.

Viele dieser genetischen Varianten beeinflussen auf subtile Art und Weise die biologischen Prozesse in unserem Körper. Beispielsweise kann man sich vorstellen, dass in dem Gen, welches die Information für die Herstellung eines bestimmten Rezeptor-Proteins im Gehirn enthält, mehrere genetische Varianten in der Bevölkerung vorliegen. Je nachdem, welche Variante bei einer Person vorhanden ist, ist die Funktionsweise dieses Rezeptors leicht unterschiedlich. Dies kann leichte Auswirkungen auf die Informationsverarbeitung im Gehirn haben und so beeinflussen, wie die Person bestimmte Situationen erlebt oder auch, wie sie sich in bestimmten Situationen verhält.

KS: Worum geht es in der Epigenetik?

SC: Bei der Epigenetik geht es um die Beschreibung chemischer Veränderungen der DNA-Sequenz. In jeder unserer Körperzellen ist dieselbe genetische DNA-Sequenzinformation vorhanden, dennoch werden in unterschiedlichen Zellen und Geweben oder auch in unterschiedlichen Entwicklungsstadien unterschiedliche Teile der DNA-Sequenzinformation genutzt. Der Körper aktiviert oder inaktiviert in bestimmten Zellen bestimmte Teile der genetischen Information, indem er an bestimmte Sequenzabschnitte chemische Bausteine (Methyl-Gruppen) anheftet oder auch wieder wegnimmt. Dies kann als Reaktion auf bestimmte Umweltreize (Ernährung, Medikamente, Stress, etc.) hin erfolgen.

Die Epigenetik beschreibt, in welchen Zellen oder Geweben des Körpers welche Veränderungen unter welchen Bedingungen vorgenommen werden.

KS: Geht die gesamte Evolution der Natur auf epigenetische Prozesse zurück?

SC: Nach meiner Kenntnis werden die allermeisten epigenetischen Muster bei der Bildung der Keimzellen

Correspondence:
Dr. med. Karl Studer
Praxis im Klosterhof
Klosterhofstrasse 1
CH-8280 Kreuzlingen
karl.studer[at]bluemail.ch

(Eizellen, Spermazellen) gelöscht, und der neue Organismus baut diese epigenetischen Muster dann wieder entweder mit Hilfe vorhandener DNA-Sequenzinformation oder aber über Umweltreize hin auf. Eine Vererbung von epigenetischen Veränderungen von einem Elternteil auf die Nachkommen scheint es nicht in grösserem Umfang zu geben, hier wird aber auch noch intensiv geforscht. Ein *wirklicher* Treiber der Evolution scheinen mir solche epigenetischen Prozesse im Gegensatz zu der vorhandenen, sehr umfangreichen Variabilität auf DNA-Sequenzebene (die letztlich auf Mutationsereignisse und anschliessende Selektion zurückgeht) nicht zu sein.

KS : Epigenetische Programmierungen sind also zelluläre Werkzeuge, die Umwelterfahrungen im Genom verankern und in biochemische Aktionen umsetzen. Worum geht es beim Polymorphismus?

SC: Ich würde dies etwas anders sehen. Epigenetische Veränderungen sind aus meiner Sicht zelluläre Werkzeuge, mit denen ein individueller Organismus flexibel auf Umweltreize (-erfahrungen) reagieren kann und seine biochemischen Aktionen (zum Beispiel die Aktivität bestimmter Gene) dahingehend adaptieren kann. Dies trägt natürlich zusätzlich zur Variabilität in der Bevölkerung bei (über die in der DNA bereits verankerte Variabilität hinaus), aber es beeinflusst nur das Individuum selbst, nicht seine Nachkommen.

KS : Menschen gehören vermutlich zu den komplexesten Lebewesen. Sind ihre Evolution, ihre individuelle Entwicklung und ihre enorme Anpassungsfähigkeit durch epigenetische Veränderungen über Generationen zu erklären?

SC : Wie oben bereits beschrieben denke ich, dass die DNA-Sequenzvariabilität (zum Beispiel genetische Variabilität) der Ansatzpunkt für Selektionsprozesse ist und darüber auch die Evolution beeinflusst. Epigenetische Veränderungen spielen individuell eine Rolle und können sicherlich die individuelle Entwicklung beeinflussen, haben aber wohl keinen signifikanten Einfluss auf die Nachkommen.

KS : Die bisherigen Psychopharmaka wirken allgemein eher unspezifisch. Können Sie sich vorstellen, dass in Zukunft personalisierte Medikamente entwickelt werden, oder sind die biochemische Behandlungswege eher eine Sackgasse?

SC: Ich sehe das in der Tat als Chance der genetischen /biochemischen Forschung, es ist sogar ein erklärtes Ziel. Die genetische Forschung identifiziert biochemische Prozesse, die an der Krankheitsentstehung beteiligt sind. Hierbei werden möglicherweise auch Prozesse entdeckt, die man bisher noch nicht mit psychiatrischen Störungen in Zusammenhang gebracht hat. Es ist gut denkbar, dass man mit dieser Information selektiv neue Psychopharmaka entwickeln kann, die gezielt in diese biochemischen Prozesse eingreifen. Zukünftig könnte man sich auch vorstellen, dass bei Patientinnen und Patienten die Zahl und Art vorhandener genetischer Risikofaktoren im Labor getestet und die medikamentöse Therapie oder Psychotherapie gezielt darauf hin angepasst wird. Dies wäre ganz im Sinne einer individualisierten Therapie. Zuvor wird man aber noch Daten erheben müssen, für welche Konstellationen von genetischen Risikovarianten welches Medika-

ment oder welche Psychotherapie am erfolgversprechendsten ist. Dies wird zum Teil auch Langzeitstudien erfordern, bis der «Outcome» der Therapie richtig beurteilt werden kann.

Das die genetische Ausstattung einer Person durchaus einen wichtigen Einfluss auf die Wahl eines Medikamentes (oder die Dosierung) haben kann, ist aus der Pharmakogenetik hinreichend bekannt. Pharmakogenetische Testergebnisse können heute bereits vor Beginn einer Psychopharmakotherapie herangezogen werden, um die Therapieresponse sowie das mögliche Auftreten von Nebenwirkungen beim einzelnen Individuum einzuschätzen.

KS: Ist es denkbar dass der Beziehungsaspekt im Rahmen verschiedener Lebensstationen (der Mutterkind-Beziehung, Erfahrungen unter Gleichaltrigen) und auch negative Erfahrungen bei Traumata und Missbrauch epigenetische Wirksamkeiten entwickeln und damit Verhaltensänderungen bewirken können?

SC: Das denke ich auf jeden Fall. Beziehungsaspekte, die üblicherweise von starken Emotionen begleitet sind, haben nachgewiesenermassen einen Einfluss auf die Änderung epigenetischer Muster. Diese können als Umweltfaktoren angesehen werden, die dann möglicherweise im Zusammenspiel mit den bei der Person vorhandenen genetischen Risikovarianten entsprechende Änderungen im Verhalten bewirken und im Einzelfall dann auch in psychiatrische Störungen münden können.

KS : Ist es denkbar, dass die Behandlung psychischer Störungen mit Psychotherapie im weitesten Sinn epigenetische Veränderungen bewirken kann?

SC: Ja, das ist nach unserem derzeitigen Verständnis von den biochemischen Prozessen sehr gut denkbar. Momentan wird in diese Richtung auch bereits geforscht. Beispielsweise können bei Patienten epigenetische Muster vor und nach einer bestimmten Psychotherapie miteinander verglichen und mit dem Ansprechen auf die Therapie korreliert werden. Hier kann man in den kommenden Jahren sicherlich viele neue Erkenntnisse erwarten.

KS : Gibt es Unterschiede zwischen den Geschlechtern bei epigenetischen Veränderungen? Sind solche Veränderungen stabil oder reversibel? Und wie werden sie generationenübergreifend weitergegeben (siehe die Resultate der Untersuchungen von Oeverkalix Schweden)?

SC: Man kann sich sehr gut vorstellen, dass es Unterschiede zwischen den Geschlechtern bei epigenetischen Veränderungen gibt, so wie ja auch generell bestimmte biochemische Prozesse (insbesondere hormonelle) geschlechtsspezifisch sind. Epigenetische Veränderungen, die als adaptive Prozesse auf bestimmte Umweltreize erfolgen, sind nach meiner Kenntnis auch reversibel. Bei epigenetischen Prozessen, die generell die Differenzierung von Zellen und Geweben beeinflussen und einem genetisch festgelegten Programm folgen, ist dies vermutlich eher nicht der Fall. Wie bereits zuvor beschrieben, gibt es nach meiner Kenntnis bisher keine überzeugenden Daten, dass epigenetische Veränderungen in grösserem Umfang generationenübergreifend weitergegeben werden. Gerade innerhalb einer Kernfamilie oder Sippe könnten geteilte Umweltbedingungen allerdings tatsächlich bewirken, dass bestimmte epigenetische Muster in aufeinander-

derfolgenden Generationen auftauchen, ohne jedoch im engeren Sinne erblich zu sein.

KS : Wie könnte die zukünftige Forschung in der Genetik und Epigenetik in Zusammenarbeit mit den Verhaltens-, Sozialen-, Neurowissenschaften, mit Ethnologie und Informatik ergänzt werden und wer sollte hier den Lead haben? War das Human Brain Project ein Versuch dazu?

SC: Generell beobachte ich über die letzten Jahre hinweg eine Zunahme der Zusammenarbeit der unterschiedlichen Disziplinen. Die Genetik arbeitet bereits seit längerem mit den Verhaltens- und Neurowissenschaften, der Psychiatrie und der (Bio-)Informatik zusammen. Auffallend ist, dass die Komplexität der Faktoren, die bei der Entstehung neuropsychiatrischer Erkrankungen eine Rolle spielen, immer stärker sichtbar wird. Dies zieht auch immer grössere Datenmengen nach sich sowie damit steigende Anforderungen an die biostatistische Auswertung. Die Computer-gestützte Auswertung der Daten wird zunehmend wichtiger. Mittlerweile gibt es riesige, internationale Forschungskonsortien mit Hunderten von Forscherinnen und Forschern, die versuchen, gemeinsam die Biologie bestimmter Krankheiten zu verstehen und nach Wegen suchen, wie dieses Wissen genutzt werden kann, um den Patienten zu helfen. Den Lead haben hier wechselseitig Genetiker, Psychiater, Biostatistiker, Verhaltens- und Neurowissenschaftler, je nach der konkreten Fragestellung. Und dies läuft alles recht «smooth» und harmonisch.

Das Human Genome Project war sicherlich ein erstes, grosses Konsortium, das aber international und politisch sehr im Fokus stand und vor allem eine gezielte Deadline hatte, wann die erste Sequenz des menschlichen Genoms zur Verfügung stehen musste. Das hat der ganzen Unternehmung eine eigene Dynamik gegeben und in der Schlussphase auch zu einem «Wettrennen» eines öffentlichen und eines privatwirtschaftlichen Zweiges geführt. Von daher ist das Human Genomie Project auch nicht «eins zu eins» mit den aktuellen Wissenschaftskonsortien zu vergleichen.

KS: Rechnen Sie damit, dass durch neue Ergebnisse der genetischen Forschung die bisherigen diagnostischen Systeme wie ICD und DSM eine neue Einteilung erhalten könnten?

SC: Ich denke tatsächlich, dass die genetische Forschung einen Einfluss auf die bisherigen diagnostischen Systeme haben wird. Eine wichtige Erkenntnis der genetischen Studien bei verschiedenen psychiatrischen Störungen ist bereits jetzt, dass zum Teil grosse genetische Überlappungen zwischen Patienten-Gruppen bestehen, die Symptombasiert aufgrund von ICD oder DSM gebildet wurden. Zusätzlich zur rein Symptom-basierten Klassifizierung werden diese diagnostischen Systeme in Zukunft möglicherweise auch biologische (genetische) Kriterien mit aufnehmen.

KS: Was möchten Sie aus Ihrer Erfahrung den Mitgliedern der Schweizerischen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie für die weitere Entwicklung ihres Faches empfehlen?

Ich halte es für wichtig, die Chancen interdisziplinärer Zusammenarbeit zu nutzen und noch weiter auszubauen. Keine Fachrichtung kann alleine die Geheimnisse der Funktion unseres Gehirns und auch Störungen seiner Funktion aufklären. Je enger Kliniker und Grundlagenforscher zusammenarbeiten, umso besser sind die Erfolgsaussichten und damit auch die Möglichkeiten der Translation in bessere Behandlungsmöglichkeiten der Patientinnen und Patienten.

Genetische und andere biologische Daten könnendazu beitragen, die Natur psychiatrischer Störungen besser zu verstehen und für die Entwicklung individualisierter Therapien zu nutzen. Auch den Ausbau der pharmakogenetischen Forschung halte ich für einen wichtigen Aspekt, um für Patientinnen und Patienten zukünftig die Zeitspanne zu verkürzen, bis ein für sie individuell wirksames Medikament gefunden werden kann.