

5 Indikatoren zentraler Neurotransmission und Genetik

5.1 Konzept der intermediären Phänotypen

Während der Begriff Genotyp molekularbiologisch messbare Parameter des Erbgutes darstellt, ist der Phänotyp die anschauliche Charakteristik eines Organismus, die sich aus der Interaktion vom Genoms und Umweltbedingungen ergeben. Epigenetische Faktoren können die Entwicklung von Phänotypen modifizieren.

Trotz zahlreicher genetischer Kopplungs- und Assoziationsstudien ist der Erkenntnisgewinn für psychiatrische Erkrankungen begrenzt geblieben (Cowan et al. 2002; Sklar 2002). Hierfür können zahlreiche Gründe verantwortlich sein: Psychiatrische Erkrankungen sind einerseits komplex und andererseits beschreiben die Klassifikationssysteme (ICD-10, DSM IV) klinische Diagnosen, die pathobiologisch heterogen sind (Andreasen 2000; Andreasen 1999). Probleme bereitet auch die zeitliche Stabilität der Diagnosen. Es wurde vermutet, dass diagnostische Kategorien und ihre Symptome eher distale und variable Effekte von Genen darstellen.

Bereits 1966 wurde das Konzept des Endophänotypen („endophenotype“) beschrieben (John & Lewis 1966), die biochemisch oder mikroskopisch abbildbare biologische Charakteristika darstellen (Gottesman & Shields 1973). Diese Marker reflektieren im Gegensatz zu Verhalten oder psychiatrischen Diagnosen eher proximale Effekte von Genen (Tsuang & Faraone 2000). Heute wird von den meisten Forschern der Begriff intermediärer Phänotyp verwendet. Idealerweise besitzen intermediäre Phänotypen folgende Eigenschaften (Gottesman & Gould 2003). Die intermediären Phänotypen:

1. sind Krankheitsmarker
2. sind traits, also nicht von der Akuität der Erkrankung beeinflusst
3. sind vererbbar
4. sind in der Bevölkerung mit dem Auftreten der Erkrankung assoziiert
5. werden in Familien ebenso wie die Krankheit co-segregiert

Konzeptuell bedeutet dies, dass unabhängig von der Nosologie die genetische Basis von biologischen Charakteristika aufgeklärt werden kann. Diese Charakteristika können beispielsweise zerebrale Aktivierungen, EKP, Hautleitwiderstände etc. aber auch bestimmte neuropsychologische Testleistungen und andere sein. Der klinische Phänotyp einer Erkrankung setzt sich prinzipiell aus einer bestimmten Anzahl von intermediären Phänotypen zusammen. Im Idealfall ergibt sich aus der Kenntnis der Genetik dieser Endophänotypen auch die genetische Konstellation der Erkrankung bzw. einer pathophysiologischen Untergruppe dieser Erkrankung.

5.2 Die LD und Polymorphismen des Serotoninsystems

Die LA ist ein interessanter Kandidat für einen Endophänotyp aufgrund der Verbindung zur serotonergen Neurotransmission. Die LA ist aufgrund der bisher vorgestellten Untersuchungen ein potentieller Krankheitsmarker für affektive Erkrankungen, Generalisierte Angsterkrankung und Schizophrenie. Bei den

untersuchten Krankheitsgruppen zeigte sich keine Verbindung der LA zur aktuellen Psychopathologie oder anderen Verlaufsparametern (Senkowski et al. 2003; Juckel et al. 2003; Gallinat et al. 2000), so dass ein Kriterium eines trait-Markers erfüllt ist. Zudem gibt es aus Familienuntersuchungen Hinweise auf eine Heritabilität der LA (Gershon & Buchsbaum 1977) sowie eine Assoziation mit psychiatrischen Erkrankungen (Gallinat et al. 2000).

In der Genetik des Serotoninsystems ist in den letzten Jahren eine polymorphe Region des Serotonintransporter Gens (5-HTT gene-linked polymorphic region; 5-HTTLPR) besonders beachtet worden, da sie eine allelische Variation der 5-HTT Expression hervorbringt. In Untersuchungen mit Lymphoblasten (Lesch et al. 1996) und Thrombozyten (Greenberg et al. 1999) konnte eine geringere Effizienz der Promoter Transkription bei Präsenz des kurzen Allels gezeigt werden, welche mit einer höheren Konzentration von Serotonin im synaptischen Spalt gegenüber dem langen Allel in Verbindung gebracht wurde. In vivo Untersuchungen beim Menschen mittels SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) (Heinz et al. 2000) sowie post mortem Bindungsstudien (Little et al. 1998) zeigen eine erhöhte 5-HTT Verfügbarkeit für Individuen mit dem l/l Genotyp gegenüber dem l/s oder s/s Genotyp. Somit ist der 5-HTTLPR Genotyp ein wichtiges Stellglied in der Regulation des Serotoninsystems.

Entsprechend der eingangs formulierten Überlegungen zur LA als Indikator für die zentrale Aktivität von Serotonin wurde die Hypothese formuliert, dass der 5-HTTLPR Genotyp mit der LA assoziiert ist. Um dies zu überprüfen wurde bei 185 gesunden Probanden die LA an der Cz Elektrode gemessen und der Genotyp des 5-HTTLPR bestimmt. Die Analyse zeigte eine signifikant niedrigere LA bei Individuen mit dem l/l Genotyp gegenüber den Trägern eines der beiden s Allele (Gallinat et al. 2003b). Der Zusammenhang indiziert eine hohe serotonerge Neurotransmission bei Präsenz des l/l Genotyps gegenüber Individuen mit s Allelen. Hiermit ist die Vermutung vereinbar, dass eine höhere Transportkapazität bei Vorliegen des l/l Genotyps eine negative Rückkopplung über somatodendritische 5-HT_{1a} Rezeptoren bewirkt, welcher zu einer erhöhten 5-HT Neurotransmission führt (Lesch & Mössner 1998). Das Ergebnis zeigt also eine Assoziation zwischen dem elektrophysiologischen Maß LA und der Genetik des Serotoninsystems beim Menschen. Die LA ist daher ein mögliches Instrument in der Erforschung der funktionellen Bedeutung weiterer Polymorphismen des Serotoninsystems.

5.2.1 Angst und Polymorphismen des Serotoninsystems

Die Frage, ob der Genotyp der 5-HTTLPR einen Einfluss auf Verhalten hat, wurde in den letzten Jahren intensiv erforscht. Unter den Studien mit relativ großer Fallzahl wurde in 5 Untersuchungen eine schwache Assoziation zwischen dem 5-HTTLPR und Angst-bezogenen traits gezeigt (Melke et al. 2001; Greenberg et al. 2000; Murakami et al. 1999; Mazzanti et al. 1998; Lesch et al. 1996), während dies von zwei anderen Untersuchungen nicht bestätigt werden konnte (Flory et al. 1999; Jorm et al. 1998). In einer eigenen Untersuchung bei 228 sorgfältig auf psychiatrische Gesundheit untersuchten gesunden Probanden konnte für die verwendeten Selbstratingskalen für Angst (State and Trait Anxiety Inventory; STAI und NEO Five Factor Inventory; NEO FFI neuroticism) keine signifikante Assoziation mit dem 5-HTTLPR Genotyp gefunden werden (Lang et al. 2004). Dennoch ist zu bemerken,

dass wie in einigen vorhergehenden Studien (z.B. Lesch et al., 1996) der Punktwert der Angst-bezogenen Skalen für die s Träger höher ausfällt als für die homozygoten Individuen für das l Allel: STAI trait 34.3 ± 7 (l/l), 35.0 ± 8 (s/l), 37.2 ± 9 (s/s); NEO Neurotizismus Score: 28.8 ± 6 (l/l), 29.9 ± 8 (s/l), 31.6 ± 7 (s/s). Daher ist möglicherweise die Größe des untersuchten Kollektivs für die Effektstärke des untersuchten Polymorphismus nicht ausreichend. Insgesamt fügt sich jedoch dieses Ergebnis in das Konzept der intermediären Phänotypen ein, welches annimmt, dass Verhaltensparameter (hier Angst) weniger eng mit Genen assoziiert sind, als biologische Parameter (in diesem Fall die LA).

5.3 Die P300 und Polymorphismen des Dopaminsystems

Die Amplitude der akustisch evozierte P300 Komponente ist als Endophänotyp zur Untersuchung schizophrener Erkrankungen geeignet, da sie als überwiegend zustandsüberdauernder Krankheitsmarker mit geringer Modifikation durch die Akuität der Erkrankung betrachtet werden kann (Gallinat et al. 2001). Weiterhin besitzt die P300 Amplitude eine deutliche erbliche Komponente (van Beijsterveldt et al. 1998). Eine verminderte parietale oder frontale Amplitude wurde mehrfach bei erstgradig Angehörigen schizophrener Patienten beobachtet (Turetsky et al. 2000; Weisbrod et al. 1999; Condray & Steinhauer 1992; Kidogami et al. 1991; Blackwood et al. 1991; Ebmeier et al. 1990; Saitoh et al. 1984) was jedoch nicht unwidersprochen ist (Schreiber et al. 1991).

Die frontal ableitbare P300 ist in Bezug auf die vermutete Dopaminstörung bei Schizophrenie von besonderem Interesse. Störungen der dopaminergen Neurotransmission insbesondere im Frontallappen wurden als bedeutender pathogenetischer Faktor der Negativsymptomatik betrachtet (Weinberger & Berman 1996). Darüber hinaus wurde eine frontal verminderte P300 Amplitude bei schizophrene Patienten beschrieben (Gallinat et al. 2003a), obwohl diese Beobachtung weniger konsistent ist als die verminderte parietale P300 Amplitude (Gallinat et al. 2001).

In diesem Kontext wird die frontale P300 Amplitude, vergleichbar mit anderen Frontalhirnparadigmen wie N-back oder Wisconsin Card Sorting Test (Egan et al. 2001), als intermediärer Phänotyp der Schizophrenie betrachtet. Ein funktioneller Polymorphismus (G1947A) der Catechol-O-methyltransferase (COMT) hat in diesem Zusammenhang besondere Beachtung gefunden. Die COMT methyliert freigesetzte Katecholamine einschließlich Dopamin in einer Kaskade zu Homovanillinmandelsäure. Untersuchungen bei Ratten, Knock-out Mäusen und Affen legen nahe, dass die COMT speziell im präfrontalen Kortex die dopaminerge Neurotransmission beeinflusst (Gogos et al. 1998; Sesack et al. 1998; Giros et al. 1996; Karoum et al. 1994). Daher wurde untersucht, ob der Genotyp der COMT mit der frontal gemessenen P300 assoziiert ist. Für schizophrene Patienten konnte ein solcher Zusammenhang gezeigt werden, während bei Gesunden kein signifikanter Effekt beobachtet wurde (Gallinat et al. 2003a). Bei Patienten zeigte sich bei Präsenz des Met/Met Genotyps eine signifikant niedrigere frontale P300 Amplitude als bei homozygoten Val Trägern. Da bei Präsenz des Met Allels die Enzymaktivität der COMT nur ein Viertel gegenüber dem Val Allel beträgt resultiert ein verminderter Dopaminabbau (Lachman et al. 1996; Lotta et al. 1995). Die angenommene erhöhte dopaminerge Neurotransmission ist ein möglicher Grund für die frontal verminderte

P300 Amplitude bei schizophrenen Patienten. Eine verminderte frontale Amplitude ist mit einem eher guten Verlauf und bei Angehörigen mit einem verminderten Erkrankungsrisiko assoziiert (Winterer et al. 2004). Andere Erklärungsansätze implizieren bei erhöhter dopaminergem Neurotransmission ein günstigeres Signal-Rausch-Verhältnis, welches mit einer höheren kognitiven Leistungsfähigkeit einhergeht und somit bei gegebener Testleistung weniger zerebrale Aktivierung (niedrige Amplitude der P300) erfordert. Dieser Zusammenhang wurde von Egan et al. (2001) mit dem fMRT (funktionelle Magnetresonanz Tomographie) dargestellt. Da in der eigenen Studie die Assoziation zwischen COMT Genotyp und P300 nur bei den schizophrenen Patienten beobachtet wurde, ist wahrscheinlich, dass die COMT zusammen mit einer anderen gestörten Stellgröße im dopaminergen System bei schizophrenen Patienten das Ergebnis bedingt. Es kann spekuliert werden, dass die hohe dopaminerge Neurotransmission bei Patienten mit dem Met/Met Genotyp zusammen mit einem anderen Element des Dopaminsystems welches ebenfalls zu einer Veränderung der dopaminergen Neurotransmission führt, zu einer Verminderung der Frontalhirnaktivität führt.

Auch für andere Polymorphismen des Dopaminsystems wurden Untersuchungen auf Assoziationen mit der P300 durchgeführt. Bei sehr heterogenen Patientengruppen sowie jugendlichen und erwachsenen Kontrollen wurden jedoch keine Zusammenhänge zwischen der visuell evozierten P300 Amplitude und einem Polymorphismus des D2 Rezeptors gefunden (Lin et al. 2001; Anokhin et al. 1999; Blum et al. 1994; Noble et al. 1994).