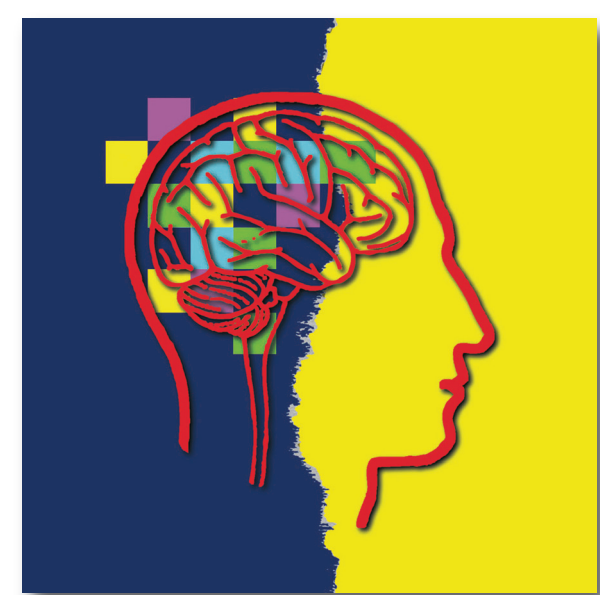


Pharmakogenetik für eine individuell angepasste Therapie

Leonard Lennertz¹, Rainald Mössner¹, Anna Schuhmacher¹, Wolfgang Wölwer², Wolfgang Gaebel², Wolfgang Maier¹
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitäten ¹Bonn und ²Düsseldorf



Schizophrenie ist eine schwerwiegende psychische Erkrankung aus der Gruppe der Psychosen, die durch zum Teil erhebliche Beeinträchtigung des Realitätsbezug gekennzeichnet ist. Als Krankheitsursache wird eine biologische – genetisch und/oder prä-/perinatal erworbene – Disposition diskutiert, die in Interaktion mit biopsychosozialen Belastungen zur Krankheitsmanifestation führt. Für die Therapie stehen heute wirksame Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung. Ziel der Forschung zur Pharmakogenetik ist es, schon im Voraus vorherzusagen, welcher Patient auf welche Therapie und welches Medikament ansprechen wird.

- **Therapiesituation:**
Die Behandlungsmöglichkeiten der Schizophrenie umfassen:
 - Medikamentöse Behandlung
 - Psychotherapeutische Ansätze
 - Soziotherapeutische Unterstützung
- **Idealziel:** individualisierte Therapie
- **Problem:** bisher fehlende Vorhersagemöglichkeit – Welches Medikament ist für einen bestimmten Patienten ideal?
- **Forschungserfolg:** Untersuchung im Rahmen des Kompetenznetzes Schizophrenie bringt eine erste Annäherung an das Ziel: Identifizierung wichtiger Genvarianten für das Ansprechen bestimmter Symptome – nämlich die sogenannten Positivsymptome wie Bedrohungsgefühl und Angst, sowie die Negativsymptome wie sozialer Rückzug und verminderte Antriebsenergie – auf die Behandlung.

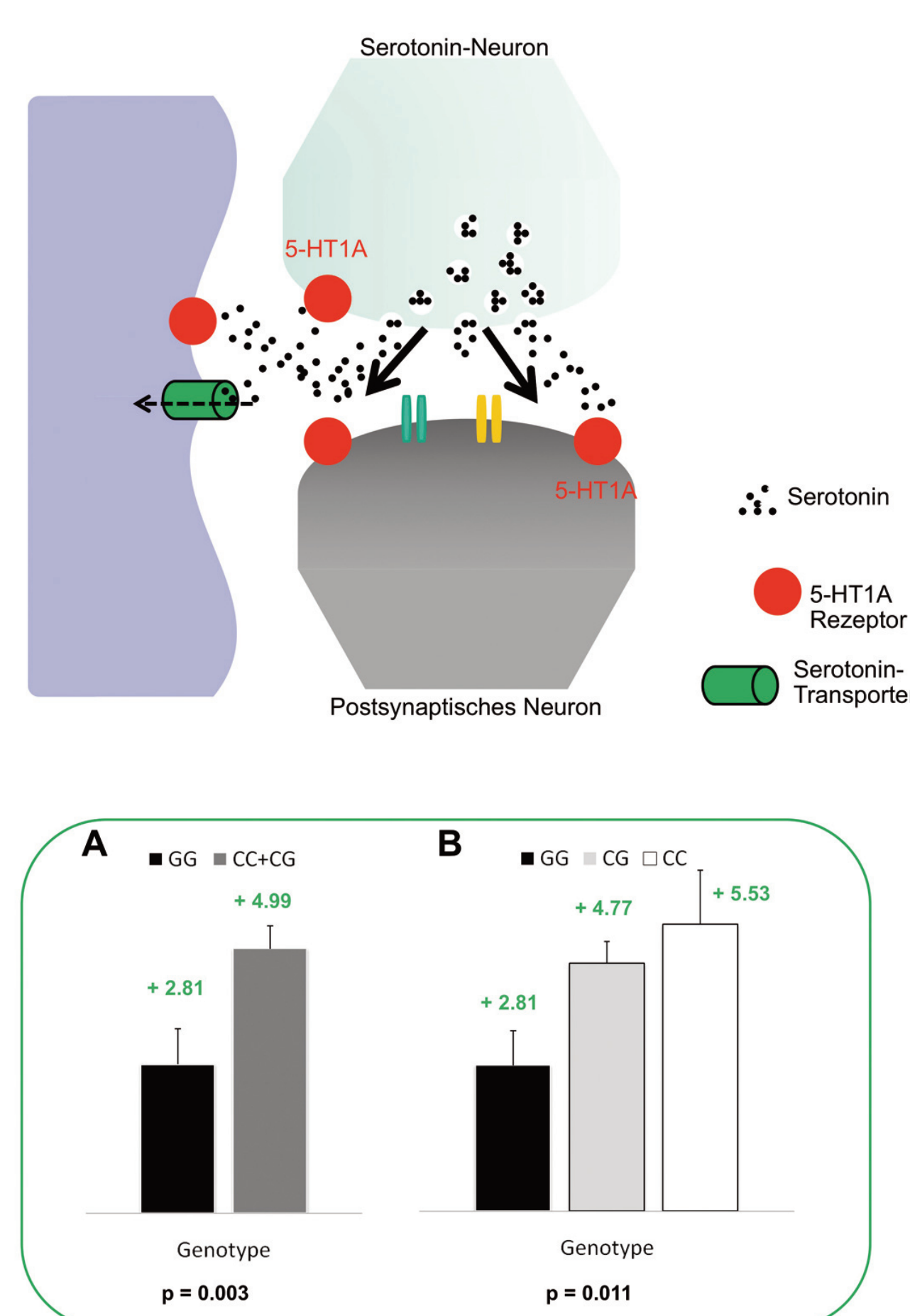


Abb. 1 und 2
Verbesserung der Negativsymptome nach 4 Wochen Behandlung mit atypischen Antipsychotika bei einer bestimmten Gen-Konstellation

Fazit

- Mit dem Serotonin-Rezeptor 5-HT1A liegt jetzt ein Gen vor, mit dem sich zuverlässig das Ansprechen der Negativsymptome vorhersagen lässt.
- Das neue Schizophrenie-Gen ZNF804A gibt erste Hinweise auf das Ansprechen von Positivsymptomen.

Ausblick

Arbeitsgruppen des KNS arbeiten derzeit intensiv daran, weitere

Gene zu identifizieren, die für die Pharmakogenetik eine Rolle spielen, um dann die Einführung eines Tests in die klinische Praxis möglich zu machen.

Die Patienten, deren Symptome der Vorhersage nach schlechter auf die Behandlung ansprechen, profitieren möglicherweise mehr von anderen Behandlungsansätzen einschließlich bestimmter Psychotherapieverfahren. Auch diesem Forschungsansatz widmen wir uns intensiv.

Gene und Symptomatik

• Negativsymptome

Es zeigte sich, dass Patienten mit einer bestimmten Gen-Konstellation (CC oder CG) wesentlich besser ansprechen, als die übrigen Patienten (Abb.1 und 2). Bei diesem Gen handelt es sich um einen Rezeptor für Serotonin, einen wichtigen Botenstoff im Gehirn und mit verantwortlich für das Entstehen von Emotionen wie Angst- oder Glücksgefühlen.

• Positivsymptome

Im vergangenen Jahr wurde ein neues Gen entdeckt, das bei der Schizophrenie eine Rolle spielt. Die genaue Funktion dieses Zink-Finger-Gens ZNF804A ist noch nicht bekannt. Dieses Gen beeinflusst aber das Ansprechen der Positivsymptome auf die Therapie (Abb.3 und 4).

Zink-Finger-Protein ZNF804A

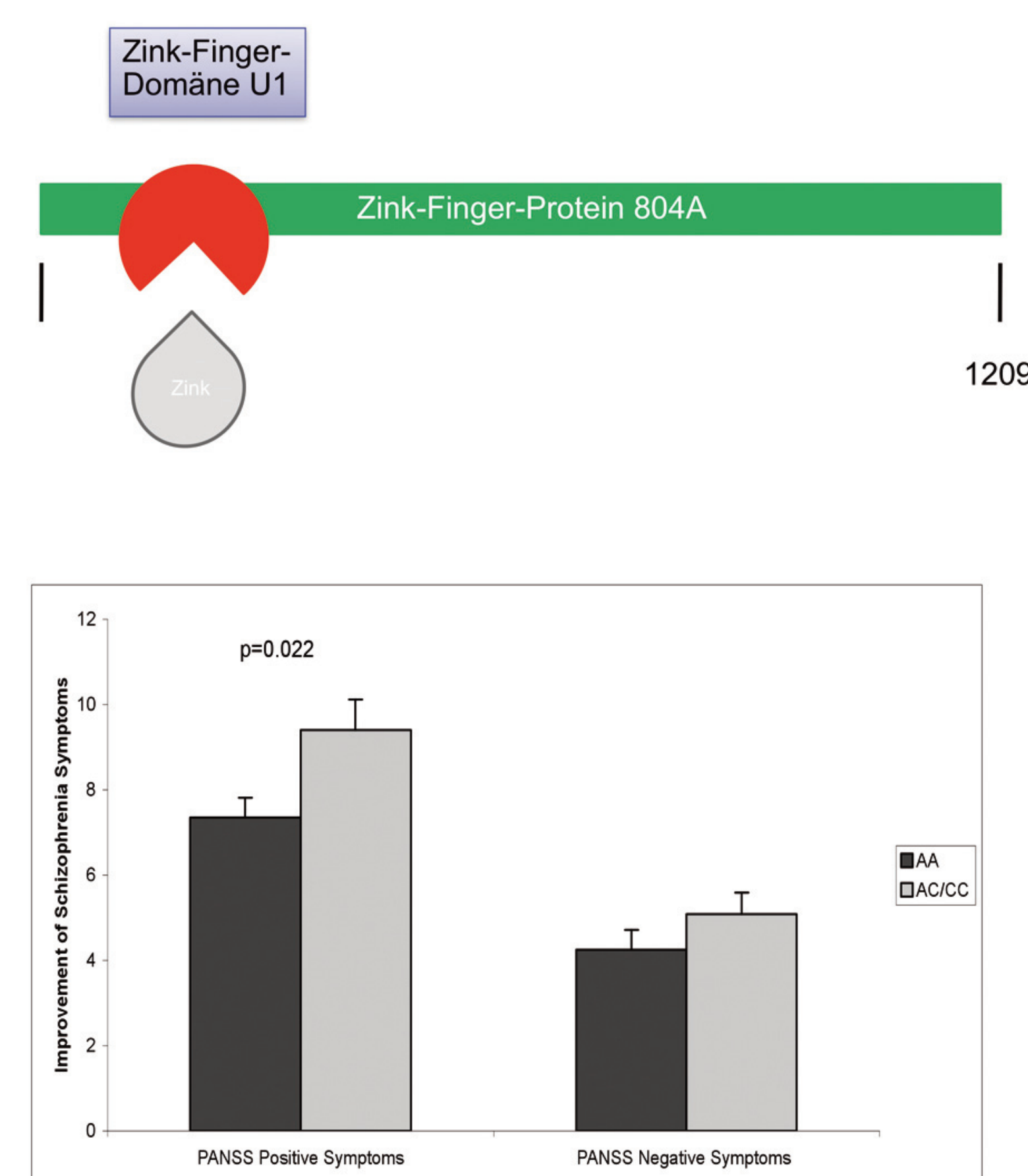


Abb. 3 und 4
Das Therapieansprechen der Negativsymptome hängt vom 5-HT1A Genotyp ab