

■ PD DR. KATHARINA DOMSCHKE

„Genes and Gender“ – Das COMT Gen und psychische Erkrankungen bei Frauen

Angsterkrankungen und Depression gehören zu den häufigsten psychischen Störungen mit einer Lebenszeitprävalenz von 15 bis 25 Prozent. Frauen sind dabei jeweils 2 bis 3 mal häufiger betroffen als Männer (Kessler et al., 1994). Die Entstehung der Panikstörung und der Depression wird als multifaktoriell angenommen mit einer Interaktion von Umwelteinflüssen und biologischen Faktoren, wobei der Genetik eine zentrale Rolle zuzukommen scheint. Bei der Behandlung beider Erkrankungen zeigen ungefähr 20 bis 30 Prozent der Patienten eine pharmakotherapeutische Resistenz, was eine erhebliche Verlängerung der Leidenszeit und für das Gesundheitswesen eine ökonomische Belastung darstellt.

Neue Therapiestrategien

Für diese Gruppe von Patienten ist die Entwicklung neuer bzw. individuell zugeschnittener Therapiestrategien erforderlich. Ein Weg hierzu kann die Erforschung der neurobiologischen Grundlagen von Angst und Depression mit genetischen Methoden sein.

Catechol-O-Methyltransferase (COMT) val158met Polymorphismus

Die Catechol-O-Methyltransferase (COMT) wirkt als Schlüsselenzym des Katecholaminmetabolismus. Das für die Catechol-O-Methyltransferase kodierende Gen wurde auf dem langen Arm von Chromosom 22 lokalisiert. Ein ‚single nucleotide polymorphism‘ (SNP) im COMT Gen von G zu A an Position 158 führt zu einem Aminosäureaustausch von Valin (val) zu Methionin (met), wobei das 158val Allel in einer bis zu vierfach erhöhten Enzymaktivität und damit einer erniedrigten Verfügbarkeit von Dopamin, Adrenalin und Noradrenalin resultiert (Lachman et al., 1996). COMT Gen Varianten wie der val158met Polymorphismus sind für die Gender-Medizin insofern von hohem Interesse, als im Mausmodell eine geschlechtsspezifische COMT Aktivität beschrieben wurde, die möglicherweise auf einer Modulation der Transkription des COMT Gens durch Östrogen beruht (Xie et al., 1999).

COMT val158met bei Panikstörung

In einer Assoziationsstudie des COMT val158met Polymorphismus mit Panikstörung wurde eine signifikante Assoziation des aktiveren 158val Allels mit der Erkrankung be-

obachtet. Eine Stratifikation der Stichprobe nach Geschlecht zeigte, dass dies besonders auf die weibliche Subgruppe der Patienten zutrifft (Domschke et al., 2004). Dieser Befund einer Frauen-spezifischen Assoziation des COMT 158val Allels mit Panikstörung konnte in einer Metaanalyse von aktuell sechs publizierten Assoziationsstudien zu diesem Thema bestätigt werden (Domschke et al., 2007) und unterstreicht die besondere Rolle dieses Polymorphismus in der Ätiologie Angst-relevanter Phänotypen gerade bei weiblichen Patienten (vgl. Enoch et al., 2003; Stein et al., 2005).

COMT val158met bei Depression

In einer pharmakogenetischen Untersuchung wurde bei depressiven Patienten eine hochsignifikante und ebenfalls Frauen-spezifische Assoziation des höher aktiven COMT 158val Allels mit einem ausgeprägteren Schweregrad der Depression und schlechteren Ansprechen auf eine antidepressive Pharmakotherapie identifiziert (Baune et al., 2008). Interessanterweise scheinen Trägerinnen des aktiveren COMT 158val Allels jedoch besonders rasch und effektiv auf eine Behandlung mittels Elektrokrampftherapie (EKT) zu respondieren (Domschke et al., in Druck).

Zusammenfassung

Spezifisch bei weiblichen Patienten wurde das aktivere COMT 158val Allel mit der Pathogenese der Panikstörung und Depression assoziiert gefunden. Weiterhin sprachen weibliche Patienten mit Depression, die Trä-



PD Dr. Katharina Domschke M.A. (USA)

Foto: Privat

gerinnen des höher aktiven COMT 158val Risiko-Allels waren, schlechter auf eine antidepressive Pharmakotherapie an. Allerdings scheinen gerade diese Patientinnen besonders von einer antidepressiven Behandlung mittels Elektrokrampftherapie zu profitieren. Dementsprechend sollte in Zukunft bei der Behandlung der bei Frauen häufiger auftretenden Panikstörung und Depression die Rolle des weiblichen Geschlechts noch stärker mitberücksichtigt werden. Weiterhin legen die aktuellen Befunde einen zukünftig anzustrebenden Ansatz einer individuellen, womöglich COMT Genotyp basierten Behandlung der Panikstörung und Depression nahe, was in diesem Fall gerade für weibliche Patienten eine erhebliche Verkürzung der Leidenszeit bedeuten könnte.

Privatdozentin Dr. Katharina Domschke, M.A. (USA), ist an der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie Psychiatrie und Psychotherapie am Universitätsklinikum Münster tätig. Sie leitet dort die Arbeitsgruppe „Molekulare Genetik“ und eine Arbeitsgruppe zur Neurobiologie von Angst im Rahmen des SFB-TRR-58 „Furcht, Angst, Angsterkrankungen“. Sie ist Trägerin des Wissenschaftspreises des Deutschen Ärztinnenbundes 2009.