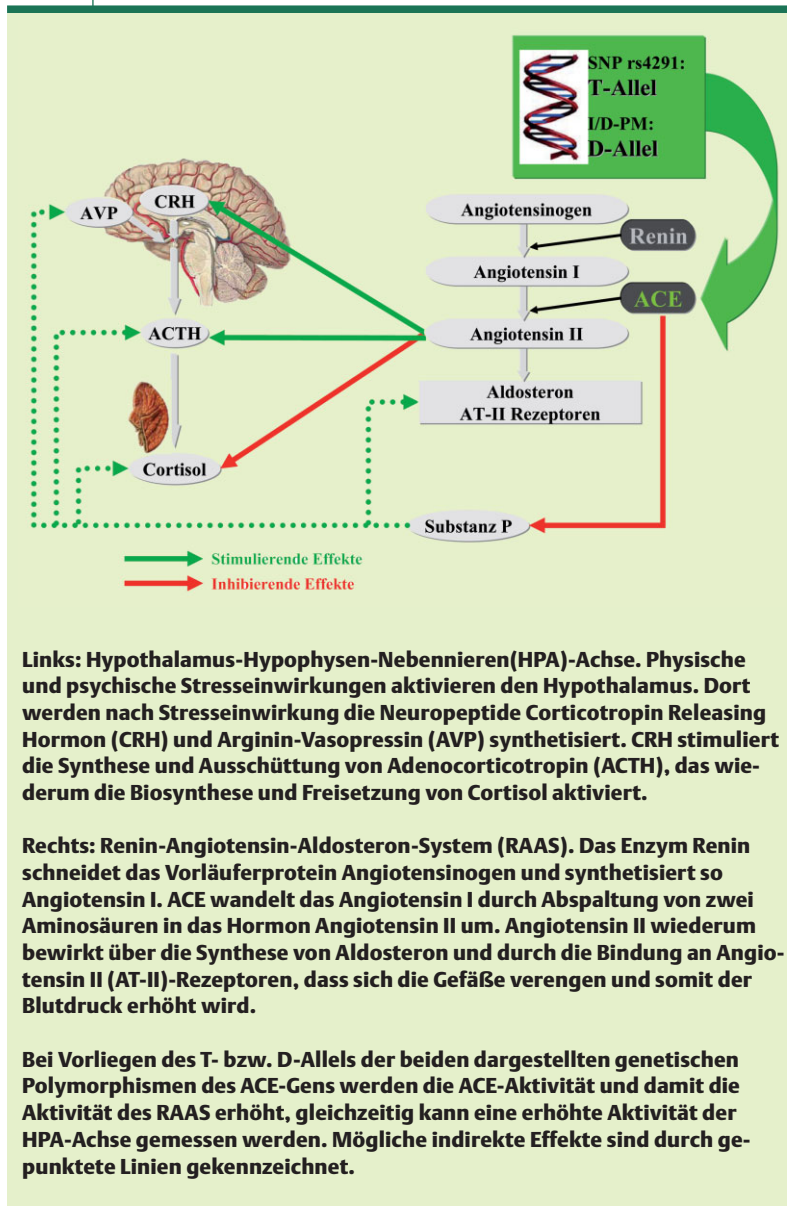


GENOMFORSCHUNG

Assoziation zwischen Herz-
erkrankungen und Depressionen

Veränderungen im ACE-Gen erhöhen möglicherweise das Risiko für Depressionen und kardiovaskuläre Erkrankungen. Forschungen der vergangenen Jahre zeigten bereits, dass zwischen diesen Krankheiten eine unheilvolle Allianz besteht: Koronare Herzerkrankungen steigern das Risiko für Depressionen, diese wiederum verschlechtern die Prognose bei koronaren Herzerkrankungen. Eine Schlüsselrolle spielt dabei offensichtlich das Gen für das Angiotensin-Converting-Enzym (ACE-Gen), das die Entstehung von koronaren Herzerkrankungen beeinflusst.

ABB. 1 | BESTANDTEILE DER STRESSREGULATIONSSYSTEME DES KÖRPERS STEHEN IN WECHSELWIRKUNG ZUEINANDER



Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) steuert den Salz-Wasserhaushalt des Körpers und ist eines der wichtigsten Systeme für die Blutdruckregulation. Eine entscheidende Komponente des RAAS ist das Angiotensin-Converting-Enzym. ACE befindet sich in den Plasmamembranen vieler Zellen – unter anderem in den Zellen der Blutgefäß-Muskulatur und auch in den Zellen des zentralen Nervensystems. ACE wandelt Angiotensin I durch Abspaltung von zwei Aminosäuren in das Hormon Angiotensin II um und erhöht dadurch indirekt den Blutdruck (siehe Abbildung 1). Wie sich bei *in-vitro*-Versuchen an Nagetieren herausstellte, beeinflusst ACE nicht nur den Blutdruck, sondern auch die Ausschüttung von Hypophysen-Hormonen wie Adrenocorticotropin (ACTH, Abbildung 1). Interessanterweise zeigt sich bei den meisten Patienten mit schwerer Depression eine erhöhte Konzentration von Adrenocorticotropin im Blutplasma. Das Hormon Adrenocorticotropin gehört zu einem körpereigenen Stressregulationssystem, der so genannten Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden (HPA)-Achse (Abbildung 1). Um Stress-Situationen rasch und erfolgreich bewältigen zu können, findet auf der HPA-Achse im Gehirn eine biologische Signalkaskade statt, die zu erhöhter Aufmerksamkeit und Reaktionsbereitschaft führt. Eine Fehlregulation dieser biologischen Signalkaskade trägt wesentlich zur Entstehung und Aufrechterhaltung depressiver Störungen bei.

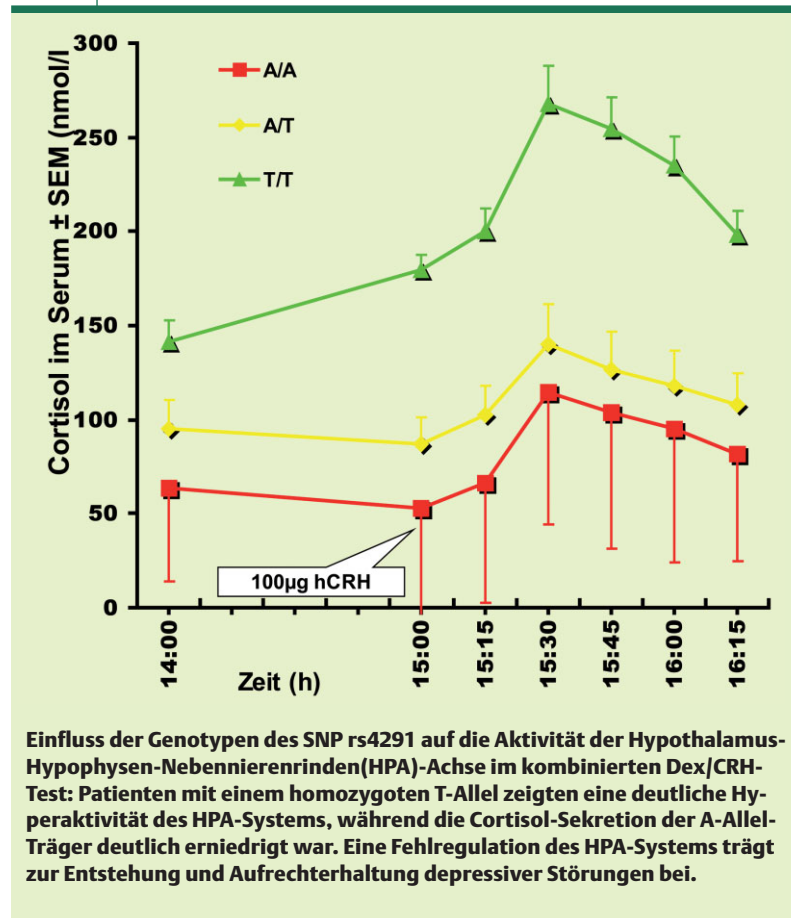
Da das Angiotensin-Converting-Enzym (ACE) neben der Blutdruckregulation auch die Aktivität der HPA-Achse beeinflusst, ist das ACE-Gen nicht nur, wie seit langem bekannt, ein Kandidatengen für die Risikoabschätzung kardiovaskulärer Erkrankungen, sondern auch für depressive Störungen. Mögliche regulatorische Zusammenhänge zwischen dem RAAS und

der HPA-Achse, die überwiegend aus tierexperimentellen Arbeiten abgeleitet werden konnten, sind in Abbildung 1 dargestellt: Angiotensin-II könnte auf verschiedenen Ebenen überwiegend stimulierend auf die HPA-Achse einwirken. Auch indirekte Wirkungen über die Beeinflussung der zentralnervösen Konzentrationen der Substanz P, welche mit Hilfe des ACE abgebaut wird, sind denkbar. Die Substanz P ist ein aus elf Aminosäuren bestehendes Neuropeptid, das unter anderem bei der Weiterleitung von Signalen innerhalb des Nervensystems und bei der Erweiterung der Blutgefäße eine wichtige Rolle spielt.

Das ACE-Gen im Fokus

In einem Kooperationsprojekt der Ludwig-Maximilians-Universität mit dem Max-Planck-Institut für Psychiatrie in München wurde daher die Rolle des ACE-Gens bei der Entstehung einer schweren Depression genauer untersucht. Die NGFN-Wissenschaftler analysierten kleine Varianten im Genom, so genannte Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs). Bei diesen genetischen Mutationen ist jeweils nur eine einzelne Nukleinbase, d.h. ein einzelner Genbuchstabe an einer bestimmten Stelle des Erbguts verändert. Neben den SNPs gibt es noch eine weitere genetische Variation im ACE-Gen: bei manchen Menschen ist im Gen ein kurzes DNA-Stück eingefügt, das bei anderen Menschen fehlt (Insertions/Deletions- oder I/D-Polymorphismus). Die NGFN-Wissenschaftler prüften in ihrer Studie, ob das Vorhandensein bestimmter Varianten von 35 SNPs oder des I/D-Polymorphismus des ACE-Gens das Risiko, an einer Depression zu erkranken, erhöhen kann. Insgesamt wurden hierfür 843 depressive Patienten untersucht und deren genetische Daten mit jenen von 1.479 gesunden Kontrollpersonen verglichen. Zusätzlich wurde an einer kleineren Stichprobe erforscht, ob funk-

ABB. 2 | POLYMORPHISMEN DES ACE-GENS BEEINFLUSSEN DIE AKTIVITÄT DER HPA-ACHSE



tionelle Parameter, wie die ACE-Serumaktivität und die Aktivität der HPA-Achse, beeinflusst werden.

Die Ergebnisse zeigen, dass genetische Varianten im ACE-Gen einen direkten Einfluss auf die Ausbildung einer Depression haben. Zwei Genvarianten (SNP rs4291 und SNP rs4295) innerhalb des ACE-Gens waren hochsignifikant mit einer schweren Form der Depression, der so genannten unipolaren Major Depression, assoziiert. Die Assoziation eines SNP (rs4291) konnte in einer weiteren Stichprobe bestätigt werden. Bei dieser genetischen Variante haben einige Menschen im genetischen Text des ACE-Gens an einer bestimmten Stelle die Nukleinbase und somit den „Buchstaben“ Thymin, während an der gleichen Stelle bei anderen Menschen der Buchstabe Adenin vorkommt. Die Thymin-

Form dieses SNP war nicht nur mit Depressionen, sondern auch mit höherer ACE-Serumaktivität und einer verstärkten HPA-Achsen-Aktivität im kombinierten Dexamethason/Corticotropin Releasinghormon-(Dex/CRH)-Test assoziiert (Abbildung 2). Der Dex/CRH-Test ist ein etabliertes sensitives, aber relativ unspezifisches Standardverfahren zur Bestimmung der Aktivität der HPA-Achse.

Ebenso war in einer weiteren Untersuchung eine HPA-Achsen-Überaktivität mit einer der beiden Formen des ACE-I/D-Polymorphismus, dem D-Allel, assoziiert.

Varianten des ACE-Gens wie der SNP rs4291 stellen somit Faktoren dar, welche das Risiko, an einer Depression zu erkranken, erhöhen können. Der SNP rs4291 beeinflusst zudem die ACE Serumaktivität und wie der ACE-I/D-Poly-

morphismus die HPA-Achsen-Aktivität und könnte daher eine pathophysiologische Verbindung der HPA-Achse und des RAAS darstellen.

Ebenfalls untersucht: Therapieerfolg und Risikomarker

In weiteren Studien wurde untersucht, ob das klinische Ansprechen auf eine antidepressive Therapie mit Polymorphismen des ACE-Gens in Zusammenhang gebracht werden kann und ob das bei depressiven Patienten häufig erhöhte Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen mit bereits aus der inneren Medizin bekannten Risikomarkern im Blut nachgewiesen werden kann.

Sowohl die Genvariante rs4291 als auch der I/D-Polymorphismus beeinflussten das Ansprechen auf verschiedene antidepressive Therapieverfahren. Eine der beiden Formen des ACE-I/D-Polymorphismus, und zwar das I-Allel, war vor allem mit einem langsameren Ansprechen auf verschiedene biologische antidepressive Therapien und somit auch mit einem verlängerten stationären Aufenthalt dieser Patienten assoziiert. Es konnte in einer weiteren Untersuchung gezeigt werden, dass dieser Einfluss geschlechtsspezifisch auftrat und vor allem bei Patientinnen nachweisbar war.

Das C-reaktive Protein (CRP) ist in der Kardiologie ein Routine-messparameter, ein so genannter Entzündungsbiomarker, der hilft, das Erkrankungsrisiko für kardiovaskuläre Störungen einzuschätzen. Patienten, die unter depressiven Erkrankungen leiden, hatten erhöhte CRP-Werte und daher ein messbar erhöhtes Risiko, in Zukunft an einer Störung des Herz-Kreislaufsystems zu erkranken.

Zudem konnte gezeigt werden, dass die CRP-Werte und somit dieses Risiko ebenfalls durch Polymorphismen des ACE-Gens beeinflusst werden: Die Thymin-Form des ACE SNPs rs4291 ist nicht nur wie

in der zuvor beschriebenen Studie mit dem Erkrankungsrisiko für depressive Störungen, sondern ebenfalls mit erhöhten CRP-Werten, d.h. mit dem erhöhten kardiovaskulären Risiko, assoziiert.

Weitere Untersuchungen auf molekularbiologischer und -genetischer Ebene müssen nun folgen, um zu klären, ob eine Patientengruppe prospektiv identifiziert werden kann, die ein stark erhöhtes Risiko für Depressionen und Herz-Kreislaufkrankungen aufweist und daher möglicherweise von prophylaktischen Therapien profitieren könnte.

- [1] T. C. Baghai, E. B. Binder, C. Schüle et al., *Molecular Psychiatry* 2005, 11, 1003-1115.
 [2] T. C. Baghai, C. Schüle, P. Zwanzger et al., *Molecular Psychiatry* 2001, 3, 258-259

- [3] T. C. Baghai, C. Schüle, P. Zwanzger et al., *Neurosci.Lett.* 2002, 3, 299-303
 [4] T. C. Baghai, P. Zill, C. Schüle, *Neurosci.Lett.* 2004, 363, 1, 38-42
 [5] S. Häfner, T. C. Baghai, D. Eser et al., *J Psychiatr Res.* 2007, Mar 26; [Epub].
 [6] F. Holsboer, *Neuropsychopharmacology* 2000, 23, 477-501.
 [7] M. Ising, F. Holsboer, *Dialogues Clin. Neurosci.* 2006, 8 (4), 433-444.

Thomas C. Baghai¹, Elisabeth Binder², Cornelius Schüle¹, Susanne Lucae², Daniela Eser¹, Bertram Müller-Myhsok², Hans-Jürgen Möller¹, Florian Holsboer², Rainer Rupprecht¹, Brigitta Bondy¹

¹Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Ludwig-Maximilians-Universität München,
²Max-Planck Institut für Psychiatrie, München

ZOOLOGIE

Der Schnabel des Stockerpels: Von Farben und ihren Botschaften, leuchtenden Pigmenten und starker Abwehr

Die Farbenpracht so manchen Vogelmannchens ist eine wichtige Botschaft, die der potenziellen Partnerin Auskunft über seine Fitness gibt. Doch auch Hähne bevorzugen Hennen mit kräftig gefärbtem Kamm. Was bislang nur vermutet wurde, können Physiologen und Verhaltensforscher nun bestätigen: Farben sind entscheidende Signalgeber in der Welt der Vögel. Eine Schlüsselrolle fällt dabei den Carotinoiden zu.

Im Laufe der Domestikation des Haushuhnes haben sich manche Merkmale der Wildform zurückgebildet, einige sind aber bis heute erhalten geblieben und noch immer von entscheidender Bedeutung für die Partnerwahl. So ist nicht nur der Kopfschmuck der Hähne, der bekannte Hahnenkamm, für die Partnerwahl sehr wichtig, sondern auch der kleinere Kamm der Hennen. Hennen mit größerem und prächtigerem Kopfschmuck stoßen auf mehr Zuspruch von Hähnen, erhalten mehr Sex und größere Mengen an Spermia. Untersuchungen im Rah-

men eines Forschungsvorhabens der Universität Oxford ergaben, dass Hennen mit prächtigem Kopfschmuck 50 Prozent mehr Spermia von dominanten Hähnen erhielten als ihre Konkurrentinnen mit relativ kleinen Kämmen. Dies ist deshalb wichtig, weil die Hennen oft in einem harten Wettbewerb zueinander stehen.

Der genaue Grund dafür, warum Hähne Hennen mit größerem Kopfschmuck bevorzugen, ist letztlich noch unklar. Jedoch deutet alles darauf hin, dass der Kamm die Fruchtbarkeit des Weibchens anzeigt. Hennen mit prächtigerem