

David Jakob Wagner
Dr. med. dent.

Der Einfluss des COMT- VAL158MET- Polymorphismus auf kognitive Fähigkeiten, Leichte kognitive Beeinträchtigung und Alzheimer Demenz

Promotionsfach: Psychiatrie

Doktorvater: Prof. Dr. Johannes Schröder

Kognitive Fähigkeiten können durch genetische Faktoren wie natürlich auftretende genetische Variationen (Polymorphismen) beeinflusst werden. In der vorliegenden Arbeit wurde versucht, weitere Erkenntnisse über den bisher wenig erforschten Zusammenhang zwischen dem COMT- VAL158MET- Polymorphismus, kognitiver Leistungsfähigkeit und demenziellen Erkrankungen zu gewinnen. Bei COMT (Catecholamin- O-Methyl-Transferase) handelt es sich um ein Enzym, welches Katecholamine, u.a. auch Dopamin, im synaptischen Spalt inaktiviert und damit ihre Transmission reguliert. Seine Aktivität ist entsprechend der jeweiligen genetischen Variation unterschiedlich ausgeprägt. Aufgrund der zentralen Bedeutung von Dopamin für kognitive Leistungsfähigkeit liegt es nahe, einen Zusammenhang zwischen der COMT- Aktivität und kognitiver Leistungsfähigkeit zu vermuten.

Im Rahmen der ILSE (Interdisziplinäre Längsschnittstudie des Erwachsenenalters) wurde der Einfluss der 3 Genvarianten (VAL/VAL, VAL/MET und MET/MET) auf neuropsychologische Leistungsfähigkeiten bei Alzheimer Patienten (AD), Patienten mit einer "aging associated cognitive decline" (AACD) und einer Kontrollgruppe (KG) mit kognitiv gesunden Probanden untersucht.

Die genotypisierte Gesamtstichprobe umfasste 679 Probanden aus den zwei Geburtskohorten der ILSE. Diese bilden die „K30“ der Jahrgänge 1930-32 mit 325 Probanden sowie die „K50“ der Jahrgänge 1950- 52 mit 354 Probanden. Alle Teilnehmer wurden gemäß ihrer Diagnosestellung zugeordnet. Entsprechend ergab sich eine Studienstichprobe von 259 Probanden in der „K30“, die den relevanten Diagnosen AD (19 Patienten), AACD (97 Patienten) und einer gesunden Kontrollgruppe (143 Probanden) zugeteilt werden konnten. Die 223 Teilnehmer in der „K50“ setzten sich zusammen aus 19 Probanden mit der Diagnose AACD und 204 gesunden Kontrollpersonen. An manifester AD erkrankte Personen waren in dieser Kohorte nicht vertreten.

Die Verteilung des COMT- Polymorphismus wich weder für die Gesamtstichprobe noch für die einzelnen Diagnosegruppen signifikant von der Verteilung in der Normalbevölkerung ab (VAL/VAL 25%, VAL/MET 50% und MET/MET 25%).

Für die Erfassung der neuropsychologischen Leistungen wurden Tests für kognitive Domänen herangezogen, die mit dem präfrontalen Kortex in Verbindung stehen, da vor allem hier dem COMT- Enzym eine wichtige Bedeutung zukommt. Es handelt sich um Exekutivfunktionen, Gedächtnis, Verarbeitungsgeschwindigkeit, Aufmerksamkeit und Konzentration. In der vorliegenden Arbeit wurden die hierfür zentralen Testungen untersucht, zu welchen Subtests des Nürnberger Altersinventars, des Leistungsprüfungssystems und des HAWIE- R gehörten.

In diesen Tests konnten schlechtere Leistungen der VAL/VAL- Genotypen deskriptiv vereinzelt in der „K50“ festgestellt werden, die sich jedoch nur zum Teil als signifikant erwiesen. In der „K30“ wurden keine auffälligen Unterschiede zwischen den einzelnen COMT- Genotypen verzeichnet. Darüber hinaus konnte in keiner der Kohorten ein Einfluss des COMT- Genotyps auf den Verlauf kognitiver Leistungsfähigkeit der Probanden von Messzeitpunkt T1 zu Messzeitpunkt T3 bemerkt werden.

Die vorliegenden Ergebnisse bestätigen insgesamt einen bemerkbaren, jedoch geringen Einfluss des COMT- VAL158MET- Polymorphismus bei Menschen unter 60 Jahren, einem Alter, in dem eine genetische Disposition eher eine Rolle zu spielen scheint. Im vielschichtigen Prozess des Alterns scheinen dann lebensgeschichtlich erworbene Faktoren prägend zu werden und den genetischen Einfluss in den Hintergrund rücken zu lassen. Dabei stehen sich möglicherweise beschleunigende Faktoren wie körperliche Krankheiten (z.B. Hypertonie oder Diabetes) auf der einen Seite und protektive Faktoren der kognitiven Reserve (u.a. Bildung sowie geistige und körperliche Aktivitäten) auf der anderen Seite modulierend gegenüber.

Eine große und wichtige Aufgabe für die Altersforschung wird es sein, diese komplexen Zusammenhänge zwischen der Wirkung genetischer Polymorphismen, verschiedener Umwelteinflüsse und ihrer Interaktion noch genauer zu ermitteln. Zusätzliche Studien in verschiedenen Altersgruppen über mehrere Messzeitpunkte und mit größeren Stichproben könnten weitere wichtige Erkenntnisse liefern.