

Bedeutung der Genetik für die Anästhesiologie (CME 7/8/04)

The importance of genetics for anaesthesiology

F. Stüber, M. Book, S. Klaschik, L. Lehmann, J.-C. Schewe, A. Hoeft und U. Stamer

Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum Bonn
(Direktor: Prof. Dr. A. Hoeft)

Die Zertifizierung der freiwilligen Fortbildung anhand von Fortbildungsbeiträgen in unserer Zeitschrift können alle Mitglieder von DGAI und BDA nutzen.

Je Fortbildungsbeitrag ist ein Satz von Multiple-choice-Fragen zu beantworten. Entsprechend den Bewertungskriterien der Bundesärztekammer erhalten Sie einen Fortbildungspunkt, wenn Sie mindestens 60% der Fragen zutreffend beantwortet haben. Insgesamt können Sie mit diesem Verfahren jährlich 10 Fortbildungspunkte erzielen. Die richtigen Antworten werden unmittelbar nach Einsendeschluss in dieser Zeitschrift bekanntgegeben. Die Fortbildungszertifikate werden nach Ende jeden Kalenderjahres von der Landesärztekammer Westfalen-Lippe ausgestellt. Die Fortbildungspunkte werden auch von den anderen Ärztekammern, gemäß den jeweiligen Bestimmungen, anerkannt.

Für Nutzer des Online-Verfahrens (<http://cme.anaesthesisten.de>) ist die Zertifizierung kostenfrei.

Zusammenfassung: Neue Erkenntnisse über die Struktur des Genoms und die Entdeckung genomischer Varianten haben die genetische Diagnostik auch für komplexe und akute Erkrankungen interessant werden lassen. Fragestellungen nach einer genetischen Prädisposition für die Entwicklung von akuten Erkrankungen und Komplikationen, mit denen der Anästhesist in den Bereichen Anästhesie, Intensivmedizin, Schmerztherapie und Notfallmedizin konfrontiert ist, können mittlerweile durch Fortentwicklungen genetisch-epidemiologischer Konzepte und nicht zuletzt durch labortechnische Fortschritte der Genomanalyse untersucht werden. Neue Ansätze für Assoziationsstudien im Fall-Kontroll-Design versprechen valide Ergebnisse zur Frage der diagnostischen Relevanz von genetischen Polymorphismen wichtiger Kandidatengene.

Für schwere anästhesiologische Komplikationen wie der malignen Hyperthermie sind bereits mehrere genetische Determinanten entdeckt worden. Aber auch für die Neigung zu häufigeren Komplikationen, wie etwa allergische Reaktionen oder perioperative Ischämien mit den möglichen Folgen eines Myokardinfarktes oder eines Apoplexes, wird eine genetische Prädisposition vermutet. Seit einigen Jahren wird in der Intensivmedizin die genetische Prädisposition für die Sepsis erforscht, während im Bereich Schmerztherapie u.a. genetisch bedingte Besonderheiten der Opioidwirkung interessieren. Für alle Bereiche des Fachgebietes können künftig Aspekte der unterschiedlichen Arzneimittelwirkung durch genetisch determinierte Varianten der Metabolisierung von Pharmaka (Pharmakogenetik) für die klinische Praxis an Bedeutung gewinnen.

Insgesamt bietet das Fach Anästhesiologie mit seinen vier Säulen lohnende Fragestellungen zu genetischer Prädisposition und Pharmakogenetik. Schon jetzt existieren Befunde, welche dazu beitragen können, die tägliche Therapie zu individualisieren und damit zu verbessern.

Summary: Recent advances in our knowledge of the human genome and the discovery of genomic variations have ren-

dered the application of genetics to the diagnosis of complex and acute diseases an interesting option. The hypothesis of a genetic predisposition for developing acute diseases and complications that challenge the anaesthetist in his areas of competency (anaesthesia, intensive care, pain management, emergency care), can now be tested by advanced genetic-epidemiological studies, and, not least, by the latest genotyping technology. New case-control approaches to the testing of associations promise to provide valid information on the diagnostic relevance of polymorphisms of important candidate genes. Several genetic determinants for severe complications relevant to anaesthesia, such as malignant hyperthermia, have already been detected. But a genetic predisposition is also suspected in the case of more common complications and adverse events such as allergic reactions or perioperative ischaemic events potentially leading to myocardial infarction or stroke. In the field of intensive care medicine, a genetic predisposition for sepsis has been a focus of research for a number of years, while in the area of pain management the genetic fundamentals of the action of opioid therapy are of particular interest. In future, for anaesthesiology as a whole, aspects of drug action differences resulting from genetically determined metabolic variants (pharmacogenetics) may be of clinical importance for pharmacotherapy. Anaesthesiology with its four pillars anaesthesia, intensive care, pain management and emergency medicine is a field well worth generating data on genetic predisposition and pharmacogenetics. Even now, new findings are available, which may help us to individualize, and thus improve, routine patient care.

Schlüsselwörter: Menschliches Genom – Genetische Prädisposition – Pharmakogenetik – Anästhesiologie

Keywords: Genom, Human – Genetic Predisposition – Pharmacogenetics – Anaesthesiology.

1. Einleitung

Das humane Genomprojekt hat mit der Entschlüsselung der menschlichen Erbinformation für die Medizin neue Perspektiven eröffnet. Die Erforschung genetisch bedingter Erkrankungen beschränkte sich ursprünglich auf nach Mendelschen Gesichtspunkten dominante oder rezessive monogene Erbgänge. Beispiele für solche genetisch bedingten Erkrankungen sind die Phenylketonurie (Punktmutation der Phenylalanin-Hydroxylase, Chromosom 12, autosomal rezessiv) oder die Hämophilie A bzw. B (Faktor VIII- bzw. IX-Mangel, X-chromosomal rezessiv).

Umfangreiche Sequenzanalysen des menschlichen Genoms im Rahmen des humanen Genomprojektes und Begleituntersuchungen zur genomischen Variabilität erweitern die Möglichkeit, die genetischen Grundlagen komplexerer Erkrankungen zu erforschen. Beispiele hierfür sind der Diabetes mellitus, die arterielle Hypertonie, die koronare Herzkrankheit oder die Migräne [1-4]. Bislang zeigte diese Forschungsrichtung eine klare Fokussierung auf chronische Erkrankungen. Untersuchungen der Variabilität von Kandidatengenen für eine chronische Erkrankung wie die koronare Herzkrankheit (KHK) führte zu positiven Assoziationsbefunden mit akuten Krankheitsepisoden der KHK-Patienten: So findet sich bei Patienten mit einer genetischen Variation in der Basensequenz des Gens für das Glykoprotein IIIa auf Thrombozyten eine hohe Inzidenz von Myokardinfarkten vor dem 50. Lebensjahr [5]. Diese genetische Variante bewirkt eine erhöhte Aggregabilität von Thrombozyten und verstärkt damit pathophysiologische Abläufe des akuten Koronarsyndroms.

Ein neuer Bereich der Untersuchung genetischer Grundlagen wird folgerichtig von komplexen akuten Erkrankungen gebildet. In der Intensivmedizin existieren Hinweise auf eine genetische Prädisposition für die Entwicklung und den Verlauf einer schweren Sepsis oder eines septischen Schocks [6-8]. Auch die Inzidenz und das Überleben des akuten Lungenversagens wird von genetischen Varianten bestimmter Kandidatengene beeinflusst [9, 10].

Nicht zuletzt ist durch die Untersuchung von Genen, welche den Medikamentenstoffwechsel bestimmen, eine verbesserte individualisierte Pharmakotherapie möglich geworden [11]. Die Bestimmung von genomischen Varianten im Cytochrom P450-Enzymkomplex lässt die individuelle Metabolisierung und damit die Wirkung von Antiarrhythmika, Sedativa, Analgetika und vielen anderen Medikamenten beim einzelnen Patienten abschätzen.

Die vier Säulen der Anästhesiologie, bestehend aus Anästhesie, Intensivmedizin, Schmerztherapie und Notfallmedizin, sind täglich mit komplexen Krankheitsbildern konfrontiert. Diese Übersicht soll Grundlagen der Genetik vermitteln und die Bedeutung und Perspektiven genetischer Untersuchungen für unser Fachgebiet beispielhaft darlegen.

2. Grundlagen der Genetik

2.1 Molekulare Grundlagen

Phänotyp / Genotyp

Die menschliche Erbinformation ist auf 23 Chromosomen verankert. Jede somatische kernhaltige Zelle enthält einen doppelten Chromosomensatz, also 46 Chromosomen. Nur

die Geschlechtszellen (Oozyten, Spermatozyten) weisen einen einfachen Chromosomensatz auf. Die äußere Erscheinung eines Menschen, der *Phänotyp*, z. B. blaue Augen und schwarze Haare, oder die Isoform eines bestimmten Enzyms, wird über den genetischen Code, den *Genotyp*, festgelegt. Die Chromosomen bestehen aus der chromosomal DNA (Desoxyribonukleinsäure), die sich wiederum aus den vier Basen Adenin, Cytosin, Guanin und Thymin und den Histonen zusammensetzt. Histone sind basische chromosomale Proteine, um die sich die DNA im Zellkern strukturell organisiert. In einem Nukleosom windet sich die DNA zweimal um acht Histonmoleküle.

Jedes Gen findet sich an einem spezifischen Ort des Chromosoms, dem *Genlocus*. Das humane Genom besteht voraussichtlich aus etwa 30.000-35.000 Genen, von denen eine Vielzahl noch nicht identifiziert ist.

Desoxyribonukleinsäure (DNA)

Die DNA besitzt eine Strickleiterstruktur, bei der die zwei Holme der Leiter um eine gedachte Achse schraubenförmig gewunden sind (Doppelhelixstruktur). Die beiden Holme der Strickleiter werden aus etwa 3 Milliarden sich abwechselnder Zucker- (Desoxyribose-) und Phosphat-Bausteine gebildet, die innerhalb jedes DNA-Einzelstrangs über feste Atombindungen miteinander verknüpft sind. Die Sprossen der Strickleiter bestehen aus je zwei organischen Basen (ein Basenpaar), die über Wasserstoffbrücken miteinander verbunden sind und dafür sorgen, dass die beiden Holme im schraubenförmigen Zustand der Strickleiter verknüpft bleiben und im gleichen Abstand nebeneinander liegen. Insgesamt gibt es in der DNA vier verschiedene organische Basen: *Adenin*, *Cytosin*, *Guanin* und *Thymin*, die mit den Anfangsbuchstaben A, C, G und T abgekürzt werden. Die Basenpaare werden von den jeweils komplementären Basen Adenin und Thymin sowie Cytosin und Guanin gebildet. Zwischen Adenin und Thymin bilden sich zwei Wasserstoffbrücken aus, während Cytosin und Guanin über drei Wasserstoffbrücken miteinander verknüpft sind. Das Makromolekül DNA ist demzufolge aus einer Vielzahl von vier verschiedenen *Nukleotiden* aufgebaut, die in einem DNA-Einzelstrang in bestimmter Reihenfolge aneinander gebunden werden. Jeweils drei solcher Basen bilden ein so genanntes *Basentriplett*. In den kodierenden Regionen eines Gens, den sog. *Exons*, kodiert jeweils ein Basentriplett eine Aminosäure. Aus insgesamt 20 verschiedenen Aminosäuren werden körpereigene Peptide und Proteine, wie Rezeptoren oder metabolisierende Enzyme, gebildet. Im Gegensatz zu den Exons (Abb. 1) weisen die Introns keine kodierenden Regionen auf. Introns haben so genannte „Spacer“-Funktion im Genom. Sie trennen also räumlich sowohl verschiedene Genorte als auch Exons innerhalb eines Gens. Im Rahmen der Transkription (Abschreiben der genomischen Basensequenz in mRNA) entsteht zunächst ein Primärtranskript, welches noch Introns zwischen den Exons enthält. Die Introns werden rasch enzymatisch herausgeschnitten („splicing“), so dass nur die kodierenden Exonsequenzen für die Translation (Übersetzung der im mRNA-Molekül enthaltenen Exon-Information in die primäre Aminosäuresequenz) im Zytosol zur Verfügung stehen.

Polymorphismus / Mutation

Ein Polymorphismus ist ein vererbtes Merkmal einer geno-

mischen Variante. An einer bestimmten Position ist die DNA-Sequenz verändert, so dass mehr als eine „Version“ oder Variante eines Gens vorliegt. Die Varianten, auch Allele genannt, besitzen eine gewisse Häufigkeit in einer Population. Liegt die Allelhäufigkeit in einer Population über 1% der Gesamtzahl der Chromosomensätze (2 Chromosomensätze je Individuum!), spricht man von einem Polymorphismus. Liegt die Allelhäufigkeit unter 1%, spricht man von einer Mutation. Im einfachsten Fall gibt es zwei verschiedene Allele (Zwei-Allel-Polymorphismus), den Wildtyp w und die Variante m. Daraus leiten sich aufgrund des doppelten Chromosomensatzes des Menschen drei mögliche Genotypen ab:

- | | |
|-----------------------------|------|
| 1. der homozygote Wildtyp | w/w |
| 2. die homozygote Variante | m/m |
| 3. der heterozygote Genotyp | w/m. |

Aber auch Drei- oder Mehrallel-Polymorphismen kommen vor, indem z.B. die Base Adenin im genetischen Code ausgetauscht sein kann durch Cytosin oder alternativ durch Guanin.

Single Nucleotide Polymorphism (SNP)

Ein SNP beschreibt einen Austausch einer einzelnen Base im genetischen Code. Solch ein SNP tritt im Genom ca. alle 1500 Basen auf, kann jedoch bei einzelnen Genen auch häufiger, etwa alle 90 bis 25 Basen, vorkommen. Bis heute wurden über 3×10^6 SNPs an die SNP-Datenbank des NCBI (National Center for Biotechnology Information) übermittelt. Die funktionelle Bedeutung dieser SNPs ist meist noch völlig unklar.

Für einige SNPs sind klare Assoziationen zu bestimmten Erkrankungen oder Arzneimittelwirkungen beschrieben. Gene mit vielen SNPs sind z.B. das Angiotensin Converting Enzyme (ACE), Apoprotein E und Tryptase.

Liegt der SNP im Bereich der kodierenden Sequenz (Exon), in dem jeweils drei Basen eine Aminosäure kodieren, so kann dieses zu einer Veränderung der betroffenen Aminosäuresequenz führen. Eine veränderte Aminosäuresequenz kann mit einer Funktionsänderung des entsprechenden Proteins, für das das Gen kodiert, verbunden sein. Dabei kann der Basenaustausch einen kompletten Funktionsverlust des Proteins, aber auch eine reduzierte, erhöhte oder unveränderte Funktion des Proteins bedeuten. Ein Basenaustausch im Bereich eines Exons kann jedoch auch ohne Einfluss auf die Aminosäuresequenz sein. Man spricht dann von einer „stillen Mutation“. Liegt der Basenaustausch im Bereich eines Introns, so können regulatorische Elemente der Transkription, z.B. im Promotorbereich, betroffen sein. Bindungsmotive für DNA-bindende Proteine können sich verändern und damit die Transkriptionsrate eines Gens herab- oder heraufregulieren.

Der Promotor ist eine genomische Basensequenz, welche den Exonsequenzen eines Gens vorgeschaltet ist. In diesem Bereich findet die Transkriptionsregulation statt. Transkriptionsfaktoren sind Proteine, welche an spezifische Basensequenzen im Promotorbereich binden und die Transkription eines Gens regulieren.

Weitere Varianten im genetischen Code sind:

Deletion / Insertion: Längenpolymorphismus der DNA.

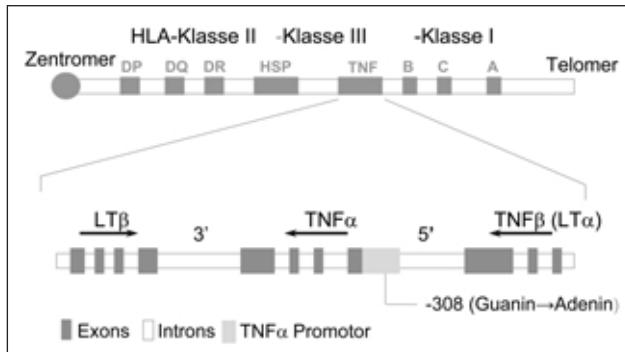


Abbildung 1: Genlocus des Tumornekrosefaktors auf dem kurzen Arm des Chromosoms 6.

Genduplikation / Multiduplikation: Einfache oder mehrfache Wiederholung eines Gens. Eine verstärkte Genexpression ist möglich.

Mikrosatelliten: Kurze, repetitive DNA-Sequenzen (2-4 Basen), die in vielen Kopien über das Genom verteilt sind. Da die Anzahl der repetitiven Sequenzmotive eines Mikrosatelliten von Individuum zu Individuum schwanken kann, eignen sie sich sehr gut als Unterscheidungsmerkmal für die Erstellung des so genannten „genetischen Fingerabdrucks“, der durch die Kombination verschiedener definierter Mikrosatelliten und deren Allele die Identifikation eines Individuums erlaubt.

VNTR: variable number of tandem repeats (auch: Minisatellit). Ein aus einer DNA-Sequenz von ca. 15-30 Basen Länge aufgebauter repetitiver DNA-Abschnitt, dessen Gesamtlänge durch die Anzahl der Wiederholungen dieser Grundeinheit bestimmt ist. VNTR-Loci sind hochpolymorph. Die Anzahl der jeweiligen Wiederholungseinheiten definiert die zu unterscheidenden Allele.

Warum gibt es Polymorphismen?

Spontane Mutationen treten mit einer Häufigkeit von einer in 10^6 bis 10^8 Basen der DNA auf. Findet sich eine Mutation häufiger als eine in einer Million Basen, dann vermuten Genetiker, dass diese Variabilität mit einem Selektionsvorteil verbunden ist [11]. Die Allelhäufigkeit kann zwischen verschiedenen ethnischen Bevölkerungsgruppen und zwischen verschiedenen geographischen Regionen der Erde erheblich voneinander abweichen.

2.2 Genotypisierung

Noch vor wenigen Jahren war die Untersuchung von Varianten eines Gens, die Genotypisierung, mit der Festlegung des Genotyps eines Individuums als homozygot für den Wildtyp (w/w), heterozygot (w/m) oder homozygot (m/m) für die Variante zeit- und kostenaufwändig.

Mittlerweile hat sich die Bestimmung von SNPs zu einer der bevorzugten Methoden zur Untersuchung der genetischen Variabilität entwickelt. Verschiedene Techniken kommen hierfür zum Einsatz. Nach wie vor bedürfen die Methoden zur Genotypisierung der Polymerasekettenreaktion zur initialen Vermehrung des zu untersuchenden DNA-Segments. Die Bestimmung von Restriktionslängenpolymorphismen unter Einsatz von Restriktionsenzymen, welche je nach Vorliegen eines SNP DNA-Segmente schneiden kön-

nen, ist gegenüber Hybridisierungsmethoden in den Hintergrund getreten. Insbesondere die Verwendung der Echtzeit-PCR bietet durch die Verwendung von Hybridisierungssonden und Schmelzkurvenanalyse eine schnelle und flexible Genotypisierungsmethode. Die Zahl und Lage der erhaltenen Schmelzpunkte auf der Temperaturachse der Schmelzkurvenanalyse definiert den Genotyp (Abb. 2). Für ausgedehnte genetisch-epidemiologische Studien mit großen Probenmengen wurden Hochdurchsatztechnologien entwickelt, welche mit einer deutlichen Senkung der Genotypisierungskosten einhergegangen sind. Eine verbreitete Hochdurchsatztechnologie ist neben verschiedenen Formen der Sequenzanalyse die Methodik der Massenspektrometrie (MALDI-TOF = matrix assisted laser desorption/ionization – time of flight). Hier wird ein durch PCR vervielfältigtes und den „SNP“ enthaltendes DNA-Segment als Ausgangspunkt einer begrenzten enzymatischen Elongation eines einzelnen Starter-Oligonukleotids (Primer) genutzt. Dieses verlängerte Oligonukleotid enthält die variable Position, den SNP, und wird mittels eines Laserstrahls in einem elektrischen Feld „zerstääbt“. Die DNA-Moleküle werden in einem Flugrohr in diesem elektrischen Feld beschleunigt. Die Flugzeit der Moleküle korreliert direkt mit der Masse und damit der Basensequenz sowie dem Genotyp.

2.3 Genetische Prädisposition

Die Erbinformation mit ihren genetischen Varianten kann als Information für Ärzte wie Wissenschaftler in der medizinischen Versorgung oder in Forschungsprojekten genutzt werden. Die Untersuchung des Genoms ist unabhängig vom Krankheitsstatus. Sie kann in epidemiologischen Untersuchungen bei Probanden erfolgen, bei Patienten vor elektiven Operationen, während des Aufenthaltes auf einer Intensivstation oder nach einer überstandenen Erkrankung. Die genetischen Merkmale eines Patienten bleiben lebenslang konstant. Diese Tatsache eröffnet die Möglichkeit, genetische Merkmale mit einem Vorhersagewert zu versehen und die Prädisposition eines Individuums für eine Erkrankung abzuschätzen. Die Untersuchung der genetischen Prädisposition ist Gegenstand des Faches Genetische Epidemiologie. War zunächst das Erkennen monogen vererbter Erkrankungen anhand der bekannten dominant oder rezessiv vererbten Gene über den Phänotyp leicht zu erfassen, stellt die Erfassung der genetischen Komponente komplexer, multigener Erkrankungen die Genetische Epidemiologie vor neue Aufgaben. Sie entwickelt Studienpläne und statistische Methoden, um den Einfluss mehrerer Gene und Genvarianten auf eine komplexe Erkrankung zu untersuchen. Die familiäre Segregationsanalyse ist durch das epidemiologische Instrument der Assoziationsstudie im Fall-Kontroll-Design für die Untersuchung genetischer Grundlagen komplexer Erkrankungen erweitert worden (Abb. 3). Diese Assoziationsstudien ermöglichen die Erfassung der genetischen Prädisposition unabhängig von familiären Untersuchungen [12]. Vor der Analyse muss hierfür eine Fallgruppe definiert werden. Aus genetisch-epidemiologischer Sicht sollte diese Fallgruppe den zu untersuchenden Phänotyp darstellen. Um die genetische Prädisposition für die Sterblichkeit im Rahmen des septischen Schocks zu untersuchen, sollte die Fallgruppe alle im septischen Schock verstorbenen Patienten einer Kohorte umfassen. Eine Kontroll-

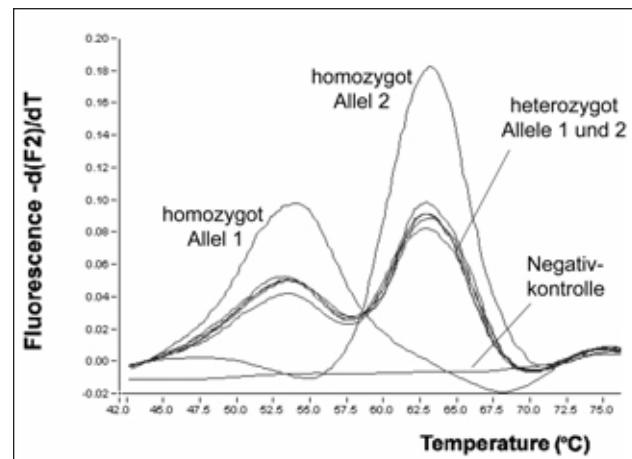


Abbildung 2: Methode zur Genotypisierung: Echtzeit-PCR, Schmelzkurvenanalyse. Originalregistrierung einer Echtzeit-PCR mit Bestimmung des Schmelzpunktes des PCR-Produktes. Dargestellt ist die erste Ableitung von Schmelzkurven der spezifisch an das PCR-Produkt gebundenen fluoreszenzmarkierten Oligonukleotid-Sonden: Eingipflige Kurven zeigen Homozygotie (Unterscheidung Wildtyp vs. Mutante durch Temperatur des Schmelzpunktes) an, während zweigipflige Kurven Heterozygotie und damit das vorliegen beider Allele eines SNP (single nucleotide polymorphism) bedeuten.

gruppe würde für dieses Beispiel in der überlebenden Patientengruppe mit septischem Schock zu finden sein. Mögliche beitragende Faktoren wie etwa Alter oder Vorerkrankungen werden berücksichtigt. Dann folgt die Genotypanalyse von zuvor festgelegten Kandidatengenen (septischer Schock: z.B. TNF) und ein statistischer Vergleich von Allel- und Genotyphäufigkeiten in der Fall- und Kontrollgruppe. Unter Berücksichtigung von Mehrfachtestungen steht am Ende der Analyse die Angabe eines relativen Risikos für den Träger eines bestimmtes Allels, eines Genotyps oder auch eines komplexeren genetischen Musters, im Rahmen eines septischen Schocks zu versterben.

Die genetische Prädisposition für Krankheiten, Alkoholverträglichkeit, Adipositas, frühzeitige Alterungsprozesse und vieles andere mehr scheint auch für den Nicht-Mediziner von außerordentlichem Interesse zu sein. Mittlerweile ist ein Internet basierter Markt für Gentests entstanden, welcher genetische Untersuchungen unabhängig von einer ärztlichen Indikationsstellung anbietet. Die nicht unerheblichen Preise für solche Tests deuten dabei auf einen lukrativen Markt hin. Offen bleibt jedoch die Frage, wie ein medizinischer Laie das Testergebnis werten und verarbeiten soll und kann. Die Validität dieser für jeden Zahlenden erhältlichen genetischen Information bleibt ebenso fragwürdig. Ein Missbrauchspotential der entstehenden DNA-Probenbanken ist gegeben.

2.4 Pharmakogenetik

Eine große Variabilität der Antwort auf ein Medikament, von völligem Fehlen einer pharmakologischen Wirkung über einen guten Effekt bis hin zur Toxizität, ist allgemein bekannt. Als Ursachen für diese Variabilität in der Arzneimittelwirkung kommen u.a. Variablen wie Alter und Geschlecht des Patienten, Grunderkrankung und Komorbidität, Organfunktion (Leber, Niere), Komedikation, Ernährung und Ernährungsstatus in Frage (Abb. 3). Eine weitere mögliche

Erklärung für eine variierte Reaktion auf Arzneimittel kann jedoch auch in der Variabilität unserer genetischen Erbinformation liegen [13].

Arzneimittelnebenwirkungen sind eine häufige Ursache für Morbidität und Mortalität. In einer Metaanalyse [14] wurden Daten aus 39 prospektiven Studien ausgewertet. Die Inzidenz schwerer Arzneimittelnebenwirkungen, die eine stationäre Aufnahme oder eine dauernde Schädigung des Patienten verursachten, betrug 6,7% und die der tödlichen Komplikationen durch Medikamente 0,32%. Dabei wurden Arzneimittelnebenwirkungen durch versehentliche Fehler in der Verschreibung oder Einnahme nicht berücksichtigt, sondern nur Komplikationen, die trotz korrekter Anwendung auftraten.

Obwohl kontrovers diskutiert, verdeutlichen diese Zahlen, dass eine individuell angepasste Pharmakotherapie, die den genetischen Hintergrund des einzelnen Patienten berücksichtigt, eine klinisch relevante Reduktion von schweren Arzneimittelnebenwirkungen bewirken könnte [15]. In 59% der Fälle einer schweren Komplikation wurden Medikamente verschrieben, die von mindestens einem Enzym metabolisiert wurden, für das ein Polymorphismus mit daraus resultierender niedriger Enzymaktivität (Poor Metabolizer Status) vorlag.

Definition

Pharmakogenetik beschäftigt sich mit hereditären Ursachen, die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik eines Arzneimittels beeinflussen und zu individuell unterschiedlichen Reaktionen auf Arzneimittel führen. Der Begriff wurde schon in den 50er-Jahren durch den Humangenetiker *F. Vogel* eingeführt und basierte auf der Beobachtung, dass die Arzneimittelmetabolisierung familiären Erbgängen unterliegt.

Dabei können genetische Varianten, wie z. B. ein Basenaustausch in einem Genlocus für ein Enzym oder einen Rezeptor, die individuelle Reaktion eines Patienten auf ein Medikament bestimmen. Als Folge einer solchen genetischen Variabilität kann es zu einer mangelnden Wirkung oder auch zu Nebenwirkungen, Überdosierungserscheinungen oder gar Toxizität eines Medikaments kommen.

Der neuere Begriff Pharmakogenomik wird teils synonym, teils als Oberbegriff verwendet. Andere Autoren beschreiben mit dem Begriff Pharmakogenomik das Zusammenwirken zwischen den vielfältigen genetischen Varianten unseres Genoms und komplexen Erkrankungen (z.B. kardiovaskuläre Erkrankungen) sowie die spezifische Entwicklung von Pharmaka auf der Basis genomicscher Informationen.

Entwicklung

Tuberkulosetherapie mit Isoniazid

Den Beginn der Pharmakogenetik datiert zurück in die 40er-Jahre. Damals wurde Tuberkulosepatienten Isoniazid (INH) verschrieben. Jedoch traten bei vielen Patienten schwere unerwünschte Nebenwirkungen in Form von peripheren Neuropathien auf.

Die verschiedenen Phänotypen (Patienten mit oder ohne Nebenwirkung) lassen sich durch eine unterschiedlich gute Metabolisierung von INH erklären. So genannte „Schnell-Acetylierer“ können INH durch eine ausreichende Funktion

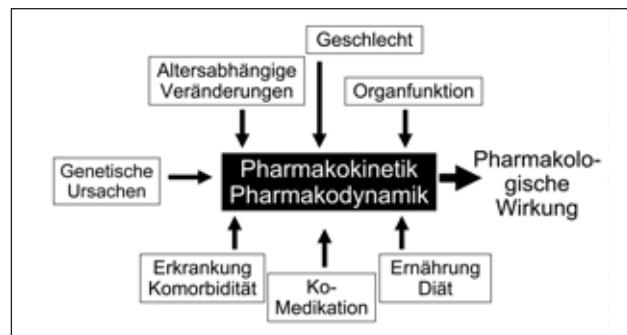


Abbildung 3: Variablen, die die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik beeinflussen. Modifiziert nach (13).

der N-Acetyltransferase 2 (NAT2) acetylieren, während „Langsam-Acetylierer“ durch mangelnde NAT-Enzymaktivität keinen Acetatrest an INH durch Konjugation anfügen können. Im Jahre 1953 wurde gezeigt, dass die Nebenwirkungen nur bei Patienten mit sehr hohen Plasmaspiegeln für INH, also den Langsam-Acetylierern auftraten [16]. Für die NAT2 sind diverse Polymorphismen beschrieben. Der Phänotyp des Langsam-Acetylierers wird autosomal rezessiv vererbt. Daten zur unterschiedlichen Allelhäufigkeit in verschiedenen ethnischen Gruppen wurden 1981 veröffentlicht [17]. 40-60% der Kaukasier sind homozygote Langsam-Acetylierer. Im Vergleich dazu beläuft sich der entsprechende Prozentsatz bei Japanern auf ~10% und bei einigen Bevölkerungsgruppen aus dem Mittelmeerraum auf >90%.

Metabolisierende Enzyme

Genetische Ursachen für die unterschiedliche Verstoffwechslung von Arzneimitteln stellen ein wichtiges Anwendungsgebiet der Pharmakogenetik dar. Seit 50 Jahren werden immer wieder neue Beispiele veröffentlicht, bei denen genetische Unterschiede als Ursache einer übermäßigen Medikamentenwirkung nach Gabe einer normalen Dosis vorliegen. Metabolisierende Enzyme der Leber spielen dabei eine entscheidende Rolle.

Die Metabolisierung von endogenen und exogen zugeführten Substanzen erfolgt in zwei Schritten. In der Phase I werden funktionelle Gruppen durch Oxydation, Reduktion oder Hydrolyse geschaffen und in Phase II durch Konjugation mit einem wasserlöslichen Molekül, wie Glukuronid, Glycin, Glucosamin, oder einer Sulfat-, Methyl- oder Acetylgruppe u.a. in eine biologisch überwiegend inaktive und wasserlösliche Form überführt. Diese wird dann renal oder biliär eliminiert.

Wichtige Enzyme der Phase I sind die Cytochrome P450-Enzyme, die überwiegend in der Leber lokalisiert sind. Die Cytochrome sind in allen Organismen vorhanden und haben eine phylogenetische Entwicklung über 3,5 Milliarden Jahre durchgemacht. Dabei entwickelten sich neue CYP-Familien, Subfamilien und spezifische Isoenzyme, die sich anhand der Homologie ihrer Aminosäuresequenz charakterisieren lassen. CYP1, CYP2 und CYP3 sind vorwiegend am Metabolismus von Medikamenten und anderen exogen zugeführten Substanzen beteiligt [18, 19]. Hingegen dienen CYP4, CYP5 und CYP7 für die Verstoffwechslung endogener Substanzen (z.B. Steroide, Gallensäuren, Leukotriene).

Für einige CYP-Enzyme sind Polymorphismen beschrieben, die die jeweilige Enzymaktivität maßgeblich beeinflussen können. Es gibt Varianten, die im Vergleich zum Wildtyp eine nur leicht reduzierte Enzymfunktion aufweisen, andere sind durch eine völlig fehlende Enzymaktivität gekennzeichnet. Aber auch Varianten mit einer erhöhten Enzymaktivität treten auf, die zu einer besonders schnellen Verstoffwechslung ihres Substrates führen. Eine aktuelle Zusammenstellung der derzeit bekannten Varianten des Cytochrom-P450-Systems findet sich im Internet über das „Human Cytochrome P450 Allele Nomenclature“ Committee (<http://www.imm.ki.se/CYP alleles>).

Unabhängig von dieser genetischen Variabilität können auch andere Faktoren wie Ernährung, Nikotin- und Alkoholkonsum, hormoneller Status und Komedikation die Enzymaktivität positiv bzw. negativ beeinflussen (Inhibition oder Induktion). So gelten z.B. Amiodaron und Cimetidin als CYP2D6-Inhibitoren.

Die Häufigkeit dieser Polymorphismen in einer Population zeigt erhebliche ethnische Unterschiede. So haben sich über Tausende von Jahren in einzelnen Bevölkerungsgruppen bestimmte Allele bevorzugt herausgebildet, weil sie einen Selektionsvorteil in der jeweiligen Umgebung bedeuten. Tabelle 1 zeigt exemplarisch die Allelhäufigkeit für einige CYP2D6-Varianten in verschiedenen Bevölkerungsgruppen. Diese ethnische bzw. geographische Varianz in der Allelhäufigkeit verdeutlicht, dass eine in Mitteleuropa korrekt gewählte Dosierung eines Medikaments nicht zugeleich adäquat für einen Patienten aus Asien oder Äthiopien sein muss.

Rezeptoren und Transporter

Eine variable Arzneimittelwirkung kann jedoch auch durch genetische Unterschiede an anderen Angriffspunkten der Therapie bedingt sein. Varianten der Medikamentenwirkorte, vor allem der Rezeptoren, und Unterschiede auf der Ebene der Resorption und Exkretion können die Wirkung eines Medikaments beeinflussen. Auch Transporter-Proteine (z.B. Serotonin-Transporter, P-Glycoprotein) sind für die Wirksamkeit einiger Medikamente entscheidend.

3. Beispiele für die klinische Relevanz genetischer Befunde

3.1 Genetik und Anästhesie

Ältestes Beispiel aus der Anästhesie

In den 50er-Jahren wurde ein Zusammenhang zwischen der verlängerten neuromuskulären Blockade durch Succinylcholin und der Plasmacholinesteraseaktivität gefunden. Inzwischen sind genetische Grundlagen dieser erblichen Defizienz für das Enzym Cholinesterase detailliert erforscht [20]. Mehr als 44 Mutationen des BCHE- (Butyrylcholinesterase-) Gens wurden bis jetzt beschrieben. Eine von ihnen stellt die Punktmutation A 209 G (Asp 70 Gly) oder Dibucain-Punktmutation im Exon 2 dar. Dieser Aminosäureaustausch reduziert die Bindungsaffinität von BCHE und Dibucain und macht damit eine hydrolytische Spaltung von Succinylcholin unmöglich. Die Folge ist eine lang anhaltende Muskelblockade nach einmaliger Succinylcholingabe. Etwa 1 von 3500 weißen Patienten ist homozygot für eine

atypische Butyrylcholinesterase [21]. Die so genannte Dibucain-Zahl unterscheidet die Phänotypen durch Bestimmung der Cholinesteraseaktivität im Serum in % nach Inhibition mit Dibucain:

- | | |
|---------|--|
| >70%: | AA, normaler Phänotyp, Wildtyp |
| 30-70%: | AG, intermedierer Phänotyp, heterozygot (Häufigkeit 1:480) |
| <30%: | GG, homozygoter Phänotyp, Mutante (Häufigkeit 1:2500). |

Maligne Hyperthermie (MH)

Diese lebensbedrohliche hypermetabol Stoffwechselstörung mit Azidose, Hyperkapnie, Hypoxämie, Rigor, Rhabdomyolyse, Ektrolytentgleisung, Herz-Kreislauf-Störungen und Fieber entwickelt sich nach Gabe bestimmter Anästhetika (z.B. volatile Anästhetika, Succinylcholin) bei Patienten mit einem genetisch determinierten Defekt der intrazellulären Kalziumhomöostase. Die MH folgt einem autosomal dominanten Erbgang, wobei Punktmutationen im Ryanodinrezeptor, z.B. ein Basenaustausch C 1840 T im RYR1-Gen, als Ursache diskutiert werden. Eine genetische Prädisposition für die MH kann jedoch auch mit anderen Variationen im Genom assoziiert sein [22]. Angaben zur Inzidenz der MH schwanken zwischen 1:15.000 bis 1:20.000 für Nordamerika und Europa und 1:60.000 für Deutschland [23, 24]. Eine rein genetische Diagnostik MH-empfänglicher Patienten ist allerdings noch nicht möglich. Zurzeit sind funktionelle Tests aufgrund von Diskrepanzen zwischen Genotyp und Phänotyp unerlässlich. Die „European Malignant Hyperthermia Group“ (EMHG) evaluier allerdings kontinuierlich neue genetische Befunde und Marker, die ggf. die Diagnose der MH-Risikokollektive verbessern können, und publiziert diese im Rahmen von Diagnose-Richtlinien unter www.emhg.org.

3.2 Genetik und Intensivmedizin

Schwere Sepsis

Die Sepsis und die mit ihr verbundenen Organdysfunktionen sind nach wie vor hinsichtlich Morbidität und Mortalität ein zentrales Problem der heutigen Intensivmedizin. Neuere Erkenntnisse der pathophysiologischen Vorgänge der Sepsis stellen diese Krankheit als ein komplexes Geschehen dar, welches auch autoaggressive Facetten hat. In Phasen der infektionsinduzierten Hyperinflammation sind es nicht die Keime, die den Patienten unmittelbar gefährden, sondern die vom Patienten selbst überschließend freigesetzten Entzündungsmediatoren. Diese Mediatoren sind die Effektor-moleküle der systemischen inflammatorischen Reaktion. Vasodilatation, Fieber, Kapillarleck, zelluläre Dysfunktionen und Aktivierung der Gerinnungskaskaden sind Beispiele ihrer Wirkung. Genetische Varianten der Entzündungsmediatoren können die Empfänglichkeit für eine schwere Sepsis, ihren Verlauf und das Überleben beeinflussen. Beispielhaft für die Entzündungsmediatoren sei hier das Gen für den Tumornekrosefaktor genannt:

Der Tumornekrosefaktor (TNF) ist das stärkste pro-inflammatorisch wirkende Protein des Menschen. TNF allein kann die Symptome des septischen Schocks auslösen. Aus diesem Grund ist TNF ein wichtiges Kandidatengen für Assoziationsstudien zur genetischen Prädisposition für das Auf-

Tabelle 1: Allelhäufigkeit in % einiger CYP2D6-Polymorphismen in verschiedenen Bevölkerungsgruppen (nach (68) und darin zitierten Referenzen).

| Allelvariante | Enzymfunktion | Kaukasier | Asiaten | Schwarz-Afrikaner | Äthiopier, Saudi-Arabier |
|---------------|--------------------------------------|-----------|-------------|-------------------|--------------------------|
| *2xN | Genduplikation oder Multiduplikation | 1 - 5 | 0 - 2 | 2 | 10 - 16 |
| *4 | Splicingdefekt, inaktives Enzym | 12 - 21 | 1 | 2 | 1 - 4 |
| *5 | Deletion, kein Enzym | 2 - 7 | 6 | 4 | 1 - 3 |
| *10 | instabiles Enzym | 1 - 2 | 51 | 6 | 3 - 9 |
| *17 | Reduzierte Substrataffinität | 0 | keine Daten | 34 | 3 - 9 |

treten und den Verlauf einer schweren Sepsis. Der Genlocus für TNF liegt auf dem kurzen Arm von Chromosom 6 im Bereich der Gene, welche die humanen Leuko-zytene-Antigene (HLA) kodieren (Abb. 1). So kodiert das HLA Klasse 1-Gen HLA-B27, ein Antigen, welches mit dem Morbus Bechterew assoziiert ist, während das HLA-Klasse-2-Gen HLA-DR-Moleküle kodiert, welche die Antigenpräsentation von Makrophagen für Zellen des spezifischen Immunsystems, den T- und B-Lymphozyten, ermöglichen. Eine Variante des TNF-Genlocus betrifft die Position -308 im so genannten Promotor des Gens. Der Promotor ist den kodierenden Sequenzen vorgeschaltet und reguliert die Transkription, also die Umschreibung der genetischen DNA in Messenger-RNA im Zellkern, welche nachfolgend durch Translation im Zytosol in die primäre Aminosäuresequenz des Proteins übersetzt wird. An Position -308 des TNF-Promotors kommt es zu einem Basenaustausch von Guanin→Adenin (G/A). In der europäischen Bevölkerung, erstaunlicherweise aber auch bei afrikanischen Kollektiven, zeigt sich eine Allelhäufigkeit für -308G von 0,8 oder 80%, während das Allel -308A mit einer Häufigkeit von 0,2 oder 20% deutlich seltener auftritt. Bisherige Untersuchungen zur Funktion des TNF-Promotors in Abhängigkeit von dieser genetischen Variante geben Hinweise auf eine erhöhte Transkriptionsrate von TNF bei Trägern des Risikoallels TNF2 (Adenin an Position -308). Allerdings bleiben die Daten in der Literatur hierzu wie auch zu klinischen Assoziationen uneinheitlich [8, 25-27]. Genetisch-epidemiologische Assoziationsstudien zeigen positive Assoziationen des Allels TNF2 mit der Inzidenz wie auch der Sterblichkeit des septischen Schocks [6]. Bisherige Untersuchungen zur Assoziation genetischer Varianten des TNF-Locus mit Inzidenz und Verlauf von schwerer Sepsis und septischem Schock konnten allerdings noch keinen genetischen Risikotyp endgültig definieren. Zum einen sind die bisherigen Untersuchungen hinsichtlich der gewählten Kandidatengene unvollständig, zum anderen erscheint die statistische Power der Studien aus genetisch-epidemiologischer Sicht eher gering. Die publizierten Ergebnisse anhand eher niedriger Fallzahlen erlauben kaum eine Verallgemeinerung der Befunde. Diese Tatsache erklärt zumindest teilweise bisherige widersprüchliche Ergebnisse von Assoziationsstudien des TNF-Locus von Sepsis-Patienten. Eine Fallzahlabschätzung für den -308 G/A TNF-Promotorpolymorphismus ergibt eine Fallzahl von 1700 Patienten, um bei einer statistischen Power von 0,8 (1- β) eine positive Assoziation auszuschliessen. So wird verständlich, dass valide genetisch-epidemiologische

Untersuchungen auch in der Intensivmedizin nur im Rahmen multizentrischer Studien mit adäquaten Fallzahlen möglich sind.

Neben den genannten Entzündungsmediatoren kommen noch zahlreiche weitere Gene als Kandidatengene für die Sepsis in Frage, von denen einige in Untersuchungen bereits positive Assoziation mit Inzidenz und Verlauf der Sepsis gezeigt haben [6, 7, 28-31]. So zeigen Gerinnungsfaktoren genetische Varianten, welche das Ausmaß der disseminierten intravasalen Koagulation (DIC) beeinflussen können und positiv mit der Inzidenz und dem Verlauf der Sepsis nach Polytrauma assoziiert worden sind [32]. Auch Moleküle der Signaltransduktionskette, die eine Entzündungsreaktion aktivieren können, sind zu nennen. Insbesondere die Toll-like Rezeptoren (TLR) haben Bedeutung für die Initiierung der Signaltransduktion durch Zellwandbestandteile von Bakterien und Pilzen. TLR2 erkennt Strukturen Gram-positiver Keime, während TLR4 das Lipopolysaccharid (LPS)-Signal Gram-negativer Keime in die Zelle fortleitet. Für TLRs sind genetische Varianten beschrieben worden und erste positive Befunde von Assoziationsstudien liegen vor [33, 34]. Gerade die bei Infektionen bedeutsamen Rezeptoren für mikrobielle Strukturen sind wichtige Kandidatengene für die Sepsis (Tab. 2), die allerdings in bisherigen Studien vernachlässigt wurden.

Die Bedeutung der Genotypisierung von Sepsis-Patienten liegt in der Identifikation von Risikokollektiven, welche letztendlich die Therapie individualisieren soll. So könnten Patienten mit einer genetisch determinierten hohen TNF-Freisetzung ggf. von einer Anti-TNF-Strategie profitieren. Ebenfalls erste Befunde existieren für das akute Lungenversagen (ARDS: acute respiratory distress syndrome). Das Auftreten des ARDS kennzeichnet oftmals eine besonders schwere Verlaufsform der systemischen Entzündungsreaktion und ist Bestandteil der Multiorgandysfunktion. Die Erforschung der genetischen Prädisposition für die Inzidenz und den Verlauf des ARDS könnte durch die Detektion kau-saler Gene das Verständnis der Pathophysiologie erweitern, Risikokollektive identifizieren und letztendlich zu einer spezifischeren und individualisierten Therapie beitragen [9, 10, 35].

3.3 Genetik und Analgesie

CYP2D6

Das Cytochrom P4502D6 besitzt einen polymorphen Genort, dessen verschiedene Allele zu einer veränderten

Enzymaktivität des Cytochroms führen können. "Poor Metabolizer" (PM) mit zwei nicht funktionellen Allelen weisen keine Enzymaktivität auf und können im Gegensatz zu "Extensive Metabolizern" (EM) entsprechende Medikamente und Substrate nicht metabolisieren.

Es handelt sich dabei meist um "single nucleotide polymorphisms" (SNP) oder Deletionen einzelner Basen, die autosomal rezessiv vererbt werden. Nur das Vorliegen zweier solcher Mutationen auf verschiedenen Allelen (homozygotes Auftreten einer Mutation oder heterozygotes Auftreten zweier verschiedener Mutationen) bewirkt eine fehlende Enzymaktivität von CYP2D6. Etwa 10% der Kaukasier sind von den mit dem PM-Genotyp assoziierten Polymorphismen des Isoenzymes 2D6 betroffen [18, 19].

Ein solcher Enzymdefekt kann zwei Möglichkeiten der veränderten Pharmakokinetik bewirken:

- Durch einen verminderten bzw. keinen Abbau des Medikaments durch das fehlende Enzym CYP2D6 kann es zu Wirkungsverlängerung und Überdosierungserscheinungen kommen. Davon betroffen sind beispielsweise trizyklische Antidepressiva, Antiarrhythmika, β -Blocker und Haloperidol.
- Medikamente, die als "Prodrug" gegeben und erst durch CYP2D6 zu klinisch wirksamen Substanzen metabolisiert werden, sind nicht wirksam bei Patienten, die diese Polymorphismen tragen.

Bis zu 4-5% der Kaukasier sind sog. „Ultra Rapid Metabolizer“ (UM). Bei diesen Individuen führt z.B. eine Duplikation oder Multiduplikation des Gens zu einer erhöhten Enzymaktivität und somit zu einer besonders schnellen Metabolisierung. "Intermediate Metabolizer" nehmen hingegen eine Zwischenstellung mit leicht reduzierter Enzymaktivität ein [36, 37].

Eine Übersicht über einige Arzneimittel, die Cytochrom P450-abhängig metabolisiert werden, ist in Tabelle 3 zu finden (Weitere Informationen unter: <http://medicine.iupi.edu/flockart>).

Codein

Bei Codein handelt sich um eine „Prodrug“, welche selbst nicht analgetisch wirksam ist und erst über CYP2D6 in seinen aktiven Metaboliten Morphin umgewandelt werden muss [38, 39]. Codein wird im Gegensatz zum angloamerikanischen Sprachraum in Deutschland nur selten als Monoanalgetikum verwendet, ist jedoch zusammen mit Paracetamol Bestandteil zahlreicher Kombinationspräparate. Die mangelnde Analgesie durch Codein bei Poor Metabolizern wurde in mehreren Untersuchungen nachgewiesen [40, 41]. Dabei blieben diese Patienten jedoch nicht von den unerwünschten Nebenwirkungen wie Sedierung und Juckreiz verschont [42]. Hingegen ist der negative Einfluss von Codein auf die gastrointestinale Motilität nur bei EM zu finden, was für einen morphinabhängigen Mechanismus dieser Nebenwirkung spricht [43].

Tramadol

Tramadol ist ein Razemat und wird wegen seiner schwachen agonistischen Wirkung am μ -Opioidrezeptor der WHO-Analgetika-Klassifikation Stufe II zugeordnet. Darüber hinaus wird jedoch der analgetische Effekt auch über

Tabelle 2: Beispiele für Kandidatengene der Sepsis: Rezeptoren für Infektionserreger.

| Rezeptor | Liganden |
|----------------------|--|
| CD14 und TLR1-10 | Gram-negative und Gram-positive Bakterien, Pilze, Viren |
| β_2 -Integrine | C3bi, C3b, ICAM-1, LPS |
| SR-A | Oxidiertes LDL, apoptotische Zellen, LPS, Lipoteichonsäure |
| MARCO | Gram-negative und Gram-positive Bakterien |
| L-Selectin | LPS, Lipoteichonsäure |
| P-Selectin | PSGL-1, LPS |
| Heptose-Rezeptor | LPS |

Abkürzungen: TLR (Toll-like Rezeptor), C3 (Komplementfaktor 3), SR-A (scavenger receptor class A), MARCO (macrophage receptor with collagenous structure), ICAM (intercellular adhesion molecule), LDL (low density lipoprotein), LPS (Lipopolysaccharid, Endotoxin), PSGL-1 (P-selectin glycoprotein ligand-1)

Tabelle 3: Einfluss von Cytochrom P450-Polymorphismen auf die medikamentöse Therapie.

| | | |
|---------|---------------------------------|---------------------------|
| CYP2C9 | Warfarin | Blutung |
| | Phenytoin | Ataxie |
| | NSAIDs | Gastrointestinale Blutung |
| | Tolbutamid | Hypoglykämie |
| CYP2C19 | Omeprazol | |
| | Diazepam | Sedierung |
| CYP2D6 | Trizyklische Antidepressiva | Überdosierung |
| | β -Blocker | Kordiotoxizität |
| | Antiarrhythmika | Überdosierung |
| | Haloperidol | Arrhythmien |
| | 5-HT ₃ -Antagonisten | Parkinsonismus |
| | Codein | Emesis |
| | Tramadol | keine Analgesie |
| | | reduzierte Analgesie |

Interaktionen mit monoaminergen Neurotransmittern hervorgerufen. Tramadol hemmt die Wiederaufnahme von 5-Hydroxytryptamin (5-HT) und Noradrenalin/Norepinephrin [44, 45]. Die erhöhte Konzentration der Neurotransmitter an den entsprechenden Rezeptoren bewirkt insgesamt eine Hemmung inhibitorischer Bahnen und damit eine Analgesie.

Tramadol wird durch CYP2D6 in seinen am μ -Opioidrezeptor pharmakologisch aktiven M1-Metaboliten O-Desmethyltramadol umgewandelt. Im Gegensatz zu EM kann bei PM der (+)M1-Metabolit seine agonistische Wirkung am μ -Opioidrezeptors nicht entfalten, da er durch das Fehlen von CYP2D6 nicht aus Tramadol synthetisiert wird [38, 46]. Die analgetische Wirkung über die beiden Tramadol-Enantiomere, die in erster Linie für die Noradrena-

lin/Norepinephrin- und Serotonin- (5-HAT-) Reuptake-Hemmung verantwortlich sind, bleibt jedoch davon unberührt.

Poor Metabolizer haben somit eine um ca. 30% reduzierte Analgesie durch Tramadol, ein Befund, der sowohl in experimentellen Schmerzmessungen an Probanden [38, 45] als auch in einer klinischen Studie an 300 postoperativen Patienten nachgewiesen wurde [47]. Im Gegensatz zu Patienten mit mindestens einem Wildtypallel (EM, IM und UM) war der Anteil der Nonresponder in der PM-Gruppe (46,7%) signifikant höher als in der EM-Gruppe (21,6%).

Trizykliche Antidepressiva

Trizykliche Antidepressiva (Amitriptylin, Desipramin, Clomipramin etc.) werden sowohl bei psychiatrischen Patienten als auch als Koanalgetika bei Patienten mit chronischen Schmerzen eingesetzt. In niedrigen Dosierungen gehören sie v.a. bei der Therapie neuropathischer Schmerzen zum Standardrepertoire des Schmerztherapeuten. Als Langzeittherapeutika hemmen sie über eine erhöhte monoaminerge Transmitterkonzentration die nozizeptive Transmission. Viele Patienten klagen jedoch über Nebenwirkungen dieser Substanzgruppe. Mundtrockenheit, Gewichtszunahme, Tachykardien und Sedierung führen zum Absetzen der Medikation [48]. Sind diese unerwünschten Ereignisse, vor allem kardiale Nebenwirkungen, besonders ausgeprägt, könnte es sich bei dem betroffenen Patienten um einen PM handeln, der wegen seiner fehlenden CYP2D6-Aktivität das trizyklische Antidepressivum nicht entsprechend metabolisieren kann [49]. Im Gegenzug werden bei Patienten mit erhöhter Enzymfunktion (Ultra Rapid Metabolizer) nur subtherapeutische Blutspiegel erzielt [50], was unter Umständen als „Noncompliance“ des Patienten gedeutet werden könnte.

„Ultra rapid Metabolizer“ von CYP2D6

Auch eine Überexpression von CYP2D6 kann von klinischer Bedeutung sein. Tumopatienten erhielten zur Prophylaxe von Chemotherapieinduziertem Erbrechen die 5HT₃-Rezeptor-Antagonisten Ondansetron oder Tropisetron. Beide Medikamente sind pharmakologisch aktive Substanzen und werden über CYP2D6 metabolisiert. Kaiser *et al.* [51] stellten fest, dass bei Ultra Rapid Metabolizern, die eine Genduplikation mit drei funktionell aktiven Allelen aufwiesen, diese Antiemetika eine deutlich schlechtere Wirkung zeigten als bei „Extensive Metabolizern“ oder „Poor Metabolizern“. Die Antiemetika werden von UM so schnell abgebaut, dass bei betroffenen Patienten keine adäquaten Wirkspiegel im Blut aufgebaut werden konnten. Emesis und Nausea unter Therapie mit Ondansetron bzw. Tropisetron waren signifikant häufiger bei UM im Vergleich zu Patienten mit nur zwei, einem oder keinem Wildtypallel.

Opiodrezeptoren

Bedeutende Rezeptoren für Anästhesie und Analgesie stellen die Opiodrezeptoren dar. Für den μ -Opiodrezeptor sind mittlerweile zahlreiche Mutationen und SNPs beschrieben, die zum Teil auch mit einer Änderung in der Aminosäuresequenz einhergehen. Für den Basenaustausch T802C werden eine Veränderung in der Signaltransduktion und eine gestörte Rezeptor-Desensibilisierung beschrieben [52, 53]. Hingegen wurden eine veränderte Bindungsaffinität für

β -Endorphin, eine schwächere Wirkung von Alfentanil und eine reduzierte Wirkung von Morphin-6-Glucuronid (M6G) für den A118G Polymorphismen nachgewiesen [54, 55]. Bei Trägern der homozygoten Mutation A118G fanden Lötsch *et al.* eine verminderte Potenz von M6G. Betroffene Patienten mit einem G an Position 118 tolerieren höhere Dosen von M6G ohne zentralnervöse Nebenwirkungen als Patienten mit dem Wildtyprezeptor [56]. Diese Unterschiede spielen bei normaler Nierenfunktion keine Rolle, können jedoch bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion symptomatisch werden. Kommt es zu einer Kumulation des renal eliminierten M6G, so sind Patienten mit dem Wildtyprezeptor besonders gefährdet für unerwünschte ZNS-Nebenwirkungen.

Eine mögliche Assoziation von Opioid-Rezeptorvarianten zu Drogen- oder Alkoholabhängigkeit wird kontrovers diskutiert. Bislang durchgeführte Studien haben keine einheitlichen Ergebnisse gezeigt [57-60]. Probleme dieser Untersuchungen liegen zum Teil in geringen Patientenzahlen und unterschiedlichen Kollektiven hinsichtlich ethnischer und geographischer Herkunft. Weiterhin wird sich eine solche Assoziation sicherlich auch nicht auf einen Polymorphismus oder einen SNP festlegen lassen. Die Untersuchung von Haplotypen [61], d.h. die Erfassung mehrerer Varianten innerhalb eines Gens und Festlegung ihrer „Phase“ (Zugehörigkeit zum gleichen Chromosomensatz), könnte Erfolg versprechender sein.

Die interindividuelle Variabilität der Opioidwirkung ist aktueller Forschungsgegenstand in vielen Arbeitsgruppen. Variabilität im Opioidrezeptorgen kann einen Teil dieser individuellen Wirkung erklären und in Zukunft die Therapie durch eine individualisierte Medikamentenauswahl und Dosierung verbessern.

3.4 Genetik und Notfallmedizin

Die Verbindung zwischen Genetik und Notfallmedizin erscheint auf den ersten Blick weit hergeholt. Auch die derzeitige Literatur ist hier unergiebig. Lediglich eine Untersuchung zur Assoziation der Inzidenz von hypertensiven Krisen mit einem Polymorphismen der beta3-Untereinheit des G-Proteins (825C→T) liegt vor. Dieser genomische Marker zeigt eine positive Assoziation mit der essentiellen Hypertonie, wobei das Allel 825T eine erhöhte Aktivität des G-Proteins bewirkt [62]. Ein besonderes Risiko für diese Allelträger hinsichtlich des Auftretens hypertensiver Krisen ließ sich nicht nachweisen.

Allerdings scheinen gerade pharmakogenetische Besonderheiten der Patienten zu einer hohen Inzidenz von Notfallsituationen beizutragen [14].

Ein mögliches Beispiel hierfür liegt in dem Szenario eines Patienten mit akutem Asthmaanfall:

β 2-Adrenorezeptoren spielen eine wichtige Rolle für die Weitstellung der Bronchien durch Kontrolle der glatten Muskulatur. β 2-Agonisten wie Salbutamol sind damit eine therapeutische Option in der Behandlung eines akuten Asthmaanfalls [63, 64]. Inzwischen sind 9 Mutationen des β 2-Rezeptors identifiziert worden, und die Häufigkeit einiger Allele wurde mit bestimmten Phänotypen wie nächtlichem Asthma und erhöhten IgE-Plasmaspiegeln assoziiert [64]. So reagieren Individuen, die homozygot für die Aminosäure Glycin an Position 16 sind, schlechter auf Salbutamol als

Patienten mit Argenin an dieser Position bzw. heterozygote Patienten [65]. Dieser Polymorphismus hat ebenso wie der Austausch Gln27Glu einen Einfluss auf die Internalisierung des $\beta 2$ -Rezeptors.

In der Notfallsituation eines akuten Asthmaanfalls könnte der Hinweis oder die beim Patienten als Therapieausweis vorliegende Information hinsichtlich einer genetisch bedingten Arzneimittelunwirksamkeit unter Angabe von alternativen Medikamenten helfen, in Zukunft den Therapieerfolg zu verbessern.

4. Ausblick

Genetische Untersuchungen im Fach Anästhesiologie haben das Potential, die Therapie zu individualisieren und durch die Anpassung an genetisch bedingte Reaktionsmuster zu verbessern. Nebenwirkungen durch Überdosierung oder mangelnde Wirkung können bei Patienten mit genetisch bedingten Besonderheiten des Medikamentenstoffwechsels vermieden werden. Bereits heute bietet die Pharmakogenetik auch dem Anästhesisten die Möglichkeit, den Therapieerfolg etwa in der Schmerztherapie durch individualisierte Therapie zu verbessern. Die genomischen Varianten des Cytochrom P450-Enzymkomplexes stellen die Grundlage für die Diagnostik therapierelevanter Besonderheiten des Medikamentenstoffwechsels dar.

Die Umsetzung des Wissens dieser neuen Diagnostik in die tägliche Praxis hängt nicht zuletzt von der Verfügbarkeit genetischer Tests ab.

Genetische Diagnostik in Anästhesie, Intensivmedizin und Notfallmedizin ist bislang nur wissenschaftlichen Untersuchungen vorbehalten. Neben der Verbesserung der Diagnostik seltenerer Risikogruppen wie der für die maligne Hyperthermie empfänglichen Patienten birgt die Genetik die Chance, die genetische Prädisposition auch häufigerer perioperativer Komplikationen zu erforschen. Welche Patienten neigen zu perioperativen Ischämien mit der Folge von Herzinfarkt oder Apoplex? Welche Patienten weisen erhöhte Blutungsneigungen auf? Welche Patienten sind gefährdet, perioperativ Herzrhythmusstörungen zu entwickeln? Die perioperative Medizin kann möglicherweise durch zukünftige genetische Diagnostik zu einer neuen Evaluation des perioperativen Risikos gelangen.

In der Intensivmedizin ist die Erforschung der genetischen Prädisposition für die Sepsis mittlerweile fest verankert. Das PIRO-Konzept (predisposition, infection, response, organ dysfunction) wurde als Grundlage einer neuen Sepsis-Klassifikation vorgestellt [66, 67] und enthält auch die Erfassung relevanter genetischer Marker, welche eine Risikoabschätzung hinsichtlich Inzidenz und Verlauf der Sepsis künftig erlauben. Große epidemiologische Untersuchungen zur genetischen Prädisposition der Sepsis haben begonnen. Neben der genomischen Diagnostik von bekannten Kandidatengenen wird die Untersuchung von Genexpressionsmustern einen Beitrag zur Entdeckung neuer Kandidatengene sowie zeitlicher Abläufe der Genregulation liefern. Die Auswertung von Genexpressionschips könnte zudem ein ganz neues Feld der Akutdiagnostik eröffnen, wenn es gelingt, Muster von aktivierten Genen mit Krankheitszuständen zu assoziieren und die diagnostische Relevanz aufzuzueigen.

"Wie man Betroffene herausfischt" betitelte das "Deutsche Ärzteblatt" die Darstellung neuer technischer Lösungen zur Genotypisierung auf der Basis von Microarray-Chips [66]. Der „Gen-Chip“ scheint als Werkzeug zur Erfassung einer Vielzahl genomicscher Varianten und rascher Erstellung des individuellen Risikomusters technisch realisierbar zu werden. Tatsächlich hat der amerikanische Microarray-Spezialist Affymetrix® vor kurzem einen Chip vorgestellt, der mehr als 10.000 SNPs anhand von 250 ng genomicscher DNA detektiert. Damit mag die Zukunft begonnen haben, allerdings bleibt es Aufgabe des Klinikers, diagnostische Werkzeuge zu nutzen und neue Informationen in Therapieentscheidungen einfließen zu lassen. Welche genetischen Marker für die Abschätzung des perioperativen Risikos unserer Patienten relevant sind, müssen künftige genetisch-epidemiologische Untersuchungen in unserem Fachgebiet zeigen. Pharmakogenetik und Ergebnisse der genetischen Epidemiologie zur perioperativen Risikoevaluation haben das Potential als diagnostische Werkzeuge das Fach Anästhesiologie zu bereichern und die Therapie zu verbessern.

Literatur

1. Marre M, Hadjadj S, Bouhanick B. Hereditary factors in the development of diabetic renal disease. *Diabetes Metab* 2000; 26 Suppl 4:30-6.
2. Stephens JW, Humphries SE. The molecular genetics of cardiovascular disease: clinical implications. *J Intern Med* 2003; 253(2):120-127.
3. Shastray BS. SNP alleles in human disease and evolution. *J Hum Genet* 2002; 47(11):561-566.
4. Severino G, Chillotti C, Stochino ME, Del Zompo M. Pharmacogenomics: state of the research and perspectives in clinical application. *Neurol Sci* 2003; 24 Suppl 2:S146-8.
5. Bojesen SE, Juul K, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Platelet glycoprotein IIb/IIIa Pl(A2)/Pl(A2) homozygosity associated with risk of ischemic cardiovascular disease and myocardial infarction in young men: the Copenhagen City Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2003; %20;42(4):661-667.
6. Stuber F, Petersen M, Bokelmann F, Schade U. A genomic polymorphism within the tumor necrosis factor locus influences plasma tumor necrosis factor-alpha concentrations and outcome of patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 1996; 24(3):381-384.
7. Majetschak M, Flohé S, Obertacke U, Schroder J, Staubach K, Nast-Kolb D et al. Relation of a TNF gene polymorphism to severe sepsis in trauma patients. *Ann Surg* 1999; 230(2):207-214.
8. Mira JP, Cariou A, Grall F, Delclaux C, Losser MR, Heshmati F et al. Association of TNF2, a TNF-alpha promoter polymorphism, with septic shock susceptibility and mortality: a multicenter study. *JAMA* 1999; 282(6):561-568.
9. Marshall RP, Webb S, Bellingan GJ, Montgomery HE, Chaudhari B, McAnulty RJ et al. Angiotensin converting enzyme insertion/deletion polymorphism is associated with susceptibility and outcome in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166(5):646-650.
10. Marshall RP, Webb S, Hill MR, Humphries SE, Laurent GJ. Genetic polymorphisms associated with susceptibility and outcome in ARDS. *Chest* 2002; 121(3 Suppl):68S-69S.
11. Neberth DW. Drug-metabolizing enzymes, polymorphisms and interindividual response to environmental toxicants. *Clin Chem Lab Med* 2000; 38(9):857-861.
12. Devlin B, Roeder K, Wasserman L. Genomic control, a new approach to genetic-based association studies. *Theor Popul Biol* 2001; 60(3):155-166.
13. Spina E, Scordo MG. Clinically significant drug interactions with antidepressants in the elderly. *Drugs Aging* 2002; 19(4):299-320.
14. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998; 279(15):1200-1205.
15. Phillips KA, Veenstra DL, Oren E, Lee JK, Sadee W. Potential role of pharmacogenomics in reducing adverse drug reactions: a systematic review. *JAMA* 2001; 286(18):2270-2279.

16. Bonicke R, Reif W. [Enzymatic inactivation of isonicotinic acid hydrazide in human and animal organism]. Naunyn Schmiedebergs Arch Exp Pathol Pharmakol 1953; 220(4):321-323.
17. Sunahara S, Urano M, Ogawa M. Genetical and geographic studies on isoniazid inactivation. Science 1961; 134:1530-1..1530-1531.
18. Steen VM, Andreassen OA, Daly AK, Tefre T, Borresen AL, Idle JR et al. Detection of the poor metabolizer-associated CYP2D6(D) gene deletion allele by long-PCR technology. Pharmacogenetics 1995; 5(4):215-223.
19. Gaedigk A, Blum M, Gaedigk R, Eichelbaum M, Meyer UA. Deletion of the entire cytochrome P450 CYP2D6 gene as a cause of impaired drug metabolism in poor metabolizers of the debrisoquine/sparteine polymorphism. Am J Hum Genet 1991; 48(5):943-950.
20. McGuire MC, Nogueira CP, Bartels CF, Lightstone H, Hajra A, Van der Spek AF et al. Identification of the structural mutation responsible for the dibucaine-resistant (atypical) variant form of human serum cholinesterase. Proc Natl Acad Sci U S A 1989; 86(3):953-957.
21. Weinshilboum R. Inheritance and drug response. N Engl J Med 2003; 348(6):529-537.
22. Jurkat-Rott K, McCarthy T, Lehmann-Horn F. Genetics and pathogenesis of malignant hyperthermia. Muscle Nerve 2000; 23(1):4-17.
23. Fiege M, Wappler F. [Malignant hyperthermia-update 2002]. Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 2003; 38(7):478-482.
24. Hartung E, Anetseder M, Olthoff D, Deutrich C, Lehmann-Horn F, Baur C et al. [Regional distribution of predisposition to malignant hyperthermia in Germany: state in 1997]. Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 1998; 33(4):238-243.
25. Stuber F, Udalova IA, Book M, Drutskaya LN, Kuprash DV, Turetskaya RL et al. -308 tumor necrosis factor (TNF) polymorphism is not associated with survival in severe sepsis and is unrelated to lipopolysaccharide inducibility of the human TNF promoter. J Inflamm 1995; 46(1):42-50.
26. O'Keefe GE, Hybki DL, Munford RS. The G-->A single nucleotide polymorphism at the -308 position in the tumor necrosis factor-alpha promoter increases the risk for severe sepsis after trauma. J Trauma 2002; 52(5):817-825.
27. Waterer GW, Quasney MW, Cantor RM, Wunderink RG. Septic shock and respiratory failure in community-acquired pneumonia have different TNF polymorphism associations. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163(7):1599-1604.
28. Fang XM, Schroder S, Hoeft A, Stuber F. Comparison of two polymorphisms of the interleukin-1 gene family: interleukin-1 receptor antagonist polymorphism contributes to susceptibility to severe sepsis. Crit Care Med 1999; 27(7):1330-1334.
29. Hubacek JA, Stuber F, Frohlich D, Book M, Wetegrove S, Rothe G et al. The common functional C(-159)T polymorphism within the promoter region of the lipopolysaccharide receptor CD14 is not associated with sepsis development or mortality. Genes Immun 2000; 1(6):405-407.
30. Schluter B, Raufhake C, Erren M, Schotte H, Kipp F, Rust S et al. Effect of the interleukin-6 promoter poly-morphism (-174 G/C) on the incidence and outcome of sepsis. Crit Care Med 2002; 30(1):32-37.
31. Stassen NA, Leslie-Norfleet LA, Robertson AM, Eichenberger MR, Polk HC, Jr. Interferon-gamma gene polymorphisms and the development of sepsis in patients with trauma. Surgery 2002; 132(2):289-292.
32. Menges T, Hermans PW, Little SG, Langefeld T, Boning O, Engel J et al. Plasminogen-activator-inhibitor-1 4G/5G promoter polymorphism and prognosis of severely injured patients. Lancet 2001; 357(9262):1096-1097.
33. Lorenz E, Mira JP, Cornish KL, Arbour NC, Schwartz DA. A novel polymorphism in the toll-like receptor 2 gene and its potential association with staphylococcal infection. Infect Immun 2000; 68(11):6398-6401.
34. Lorenz E, Mira JP, Frees KL, Schwartz DA. Relevance of mutations in the TLR4 receptor in patients with gram-negative septic shock. Arch Intern Med 2002; 162(9):1028-1032.
35. Stuber F. Genomics and acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166(5):633-634.
36. Daly AK, Brockmoller J, Broly F, Eichelbaum M, Evans WE, Gonzalez FJ et al. Nomenclature for human CYP2D6 alleles. Pharmacogenetics 1996; 6(3):193-201.
37. Sachse C, Brockmoller J, Bauer S, Roots I. Cytochrome P450 2D6 variants in a Caucasian population: allele frequencies and phenotypic consequences. Am J Hum Genet 1997; 60(2):284-295.
38. Poulsen L, Arendt-Nielsen L, Brosen K, Sindrup SH. The hypoalgesic effect of tramadol in relation to CYP2D6. Clin Pharmacol Ther 1996; 60(6):636-644.
39. Poulsen L, Brosen K, Arendt-Nielsen L, Gram LF, Elbaek K, Sindrup SH. Codeine and morphine in extensive and poor metabolizers of sparteine: pharmacokinetics, analgesic effect and side effects. Eur J Clin Pharmacol 1996; 51(3-4):289-295.
40. Sindrup SH, Brosen K, Bjerring P, Arendt-Nielsen L, Larsen U, Angelo HR et al. Codeine increases pain thresholds to copper vapor laser stimuli in extensive but not poor metabolizers of sparteine. Clin Pharmacol Ther 1990; 48(6):686-693.
41. Williams DG, Patel A, Howard RF. Pharmacogenetics of codeine metabolism in an urban population of children and its implications for analgesic reliability. Br J Anaesth 2002; 89(6):839-845.
42. Eckhardt K, Li S, Ammon S, Schanzle G, Mikus G, Eichelbaum M. Same incidence of adverse drug events after codeine administration irrespective of the genetically determined differences in morphine formation. Pain 1998; 76(1-2):27-33.
43. Mikus G, Trausch B, Rodewald C, Hofmann U, Richter K, Gramatte T et al. Effect of codeine on gastrointestinal motility in relation to CYP2D6 phenotype. Clin Pharmacol Ther 1997; 61(4):459-466.
44. Raffa RB, Friderichs E, Reimann W, Shank RP, Codd EE, Vaught JL et al. Complementary and synergistic antinociceptive interaction between the enantiomers of tramadol. J Pharmacol Exp Ther 1993; 267(1):331-340.
45. Collart L, Luthy C, Favario-Constantin C, Dayer P. [Duality of the analgesic effect of tramadol in humans]. Schweiz Med Wochenschr 1993; 123(47):2241-2243.
46. Paar WD, Poche S, Gerloff J, Dengler HJ. Polymorphic CYP2D6 mediates O-demethylation of the opioid analgesic tramadol. Eur J Clin Pharmacol 1997; 53(3-4):235-239.
47. Stamer UM, Lehnen K, Hothker F, Bayerer B, Wolf S, Hoeft A et al. Impact of CYP2D6 genotype on post-operative tramadol analgesia. Pain 2003; 105(1-2):231-238.
48. Fagerlund TH, Braaten O. No pain relief from codeine...? An introduction to pharmacogenomics. Acta Anaesthesiol Scand 2001; 45(2):140-149.
49. Meyer UA, Amrein R, Balant LP, Bertilsson L, Eichelbaum M, Guentert TW et al. Antidepressants and drugmetabolizing enzymes-expert group report. Acta Psychiatr Scand 1996; 93(2):71-79.
50. Kirchheimer J, Sasse J, Meineke I, Roots I, Brockmoller J. Trimipramine pharmacokinetics after intravenous and oral administration in carriers of CYP2D6 genotypes predicting poor, extensive and ultrahigh activity. Pharmacogenetics 2003; 13(12):721-728.
51. Kaiser R, Sezer O, Papies A, Bauer S, Schellenz C, Tremblay PB et al. Patienttailored antiemetic treatment with 5-hydroxytryptamine type 3 receptor antagonists according to cytochrome P-450 2D6 genotypes. J Clin Oncol 2002; 20(12):2805-2811.
52. Koch T, Kroslak T, Averbeck M, Mayer P, Schroder H, Raulf E et al. Allelic variation S268P of the human mu-opioid receptor affects both desensitization and G protein coupling. Mol Pharmacol 2000; 58(2):328-334.
53. Befort K, Filliol D, Decaillot FM, Gaveriaux-Ruff C, Hoehe MR, Kieffer BL. A single nucleotide polymorphic mutation in the human mu-opioid receptor severely impairs receptor signaling. J Biol Chem 2001; 276(5):3130-3137.
54. Bond C, LaForge KS, Tian M, Melia D, Zhang S, Borg L et al. Single-nucleotide polymorphism in the human mu-opioid receptor gene alters beta-endorphin binding and activity: possible implications for opiate addiction. Proc Natl Acad Sci U S A 1998; 95(16):9608-9613.
55. Lotsch J, Skarke C, Grosch S, Darimont J, Schmidt H, Geisslinger G. The polymorphism A118G of the human mu-opioid receptor gene decreases the pupil constrictory effect of morphine-6-glucuronide but not that of morphine. Pharmacogenetics 2002; 12(1):3-9.
56. Lotsch J, Zimmermann M, Darimont J, Marx C, Dudziak R, Skarke C et al. Does the A118G polymorphism at the mu-opioid receptor gene protect against morphine-6-glucuronide toxicity? Anesthesiology 2002; 97(4):814-819.
57. Gscheidel N, Sander T, Wendel B, Heere P, Schmidt LG, Rommelspacher H et al. Five exon 1 variants of mu-opioid receptor and vulnerability to alcohol dependence. Pol J Pharmacol 2000; 52(1):27-31.
58. Gelernter J, Kranzler H, Cubells J. Genetics of two mu-opioid receptor gene (OPRM1) exon I polymorphisms: population stu-

- dies, and allele frequencies in alcohol- and drug-dependent subjects. Mol Psychiatry 1999; 4(5):476-483.
59. Town T, Abdullah L, Crawford F, Schinka J, Ordorica PI, Francis E et al. Association of a functional mu-opioid receptor allele (+118A) with alcohol dependency. Am J Med Genet 1999; 88(5):458-461.
60. Franke P, Wang T, Nothen MM, Knapp M, Neidt H, Albrecht S et al. Nonreplication of association between mu-opioid-receptor gene (OPRM1) A118G polymorphism and substance dependence. Am J Med Genet 2001; 105(1):114-119.
61. Hoche MR, Kopke K, Wendel B, Rohde K, Flachmeier C, Kidd KK et al. Sequence variability and candidate gene analysis in complex disease: association of mu-opioid receptor gene variation with substance dependence. Hum Mol Genet 2000; 9(19):2895-2908.
62. Tang M, Wang G, Lu P, Karas RH, Aronovitz M, Heximer SP et al. Regulator of G-protein signaling-2 mediates vascular smooth muscle relaxation and blood pressure. Nat Med 2003; 9(12):1506-1512.
63. Liggett SB. Pharmacogenetics of beta-1- and beta-2-adrenergic receptors. Pharmacology 2000; 61(3):167-173.
64. Liggett SB. The pharmacogenetics of beta2-adrenergic receptors: relevance to asthma. J Allergy Clin Immunol 2000; 105(2 Pt 2):S487-S492.
65. Kotani Y, Nishimura Y, Maeda H, Yokoyama M. Beta2-adrenergic receptor polymorphisms affect airway responsiveness to salbutamol in asthmatics. J Asthma 1999; 36(7):583-590.
66. Opal SM, Cross AS. Clinical trials for severe sepsis. Past failures, and future hopes. Infect Dis Clin North Am 1999; 13(2):285-97, vii.
67. Angus DC, Burgner D, Wunderink R, Mira JP, Gerlach H, Wiedermann CJ et al. The PIRO concept: P is for predisposition. Crit Care 2003; 7(3):248-251.
68. Ingelman-Sundberg M, Oscarson M, McLellan RA. Polymorphic human cytochrome P450 enzymes: an opportunity for individualized drug treatment. Trends Pharmacol Sci 1999; 20(8):342-349.

Korrespondenzadresse:

PD Dr. med. *Frank Stüber*
Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und
Operative Intensivmedizin
Universitätsklinikum Bonn
Sigmund-Freud-Straße 25
D-53105 Bonn
E-Mail: frank.stueber@ukb.uni-bonn.de

Antworten CME 3/04 (Heft 3/2004)

Frage 1 : d
Frage 2 : a

Frage 3 : a
Frage 4 : c

Frage 5 : a
Frage 6 : c

Frage 7 : e
Frage 8 : e

Multiple-Choice-Fragen (CME 7/8/04)

1) Welche Aussagen zur Primärstruktur der DNA treffen zu?

1. Die DNA ist ein langer Strang von Peptiden.
 2. Die Histone sind Proteine in der Doppelhelix.
 3. Nukleotidbasen setzen das Protein zusammen.
 4. Die Primärstruktur der DNA ist eine Doppelhelix.
 5. 3 Nukleotide der Primärsequenz kodieren eine Aminosäure.
- a. 1 und 4 sind richtig
 - b. 2 und 4 sind richtig
 - c. 1, 3 und 4 sind falsch
 - d. nur 2 und 5 ist richtig
 - e. 3 und 5 sind falsch

2) Wie viele Gene enthält das menschliche Genom voraussichtlich?

- a. 100.000 - 200.000
- b. 2×10^6
- c. 30.000 - 35.000
- d. 1.500
- e. 12.000

3) Ein genetischer Polymorphismus ist

1. der DNA-Megacode
 2. eine Variabilität der DNA-Primärsequenz
 3. eine Änderung der DNA-Basensequenz mit einer Häufigkeit von > 1%
 4. eine Mutante mit der Häufigkeit von < 1%
 5. eine Variabilität der DNA-Basensequenz, die die Funktion eines Gens beeinflussen kann
- a. 1 und 4 sind richtig
 - b. nur 1 ist falsch
 - c. 2 und 3 sind richtig
 - d. nur 5 ist richtig
 - e. 2, 3 und 5 sind richtig

4) Pharmakogenetische Untersuchungen tragen dazu bei, dass

- a. Patienten eine individualisierte Pharmakotherapie erhalten
- b. Medikamente in ihrer Dosierung ggf. erhöht werden müssen
- c. Medikamente in ihrer Dosierung ggf. erniedrigt werden müssen
- d. Nebenwirkungen von Medikamenten von vornherein besser abgeschätzt werden können
- e. a - d sind richtig

5) Komplexe Erkrankungen

1. werden nach Mendel vererbt
 2. haben nichts mit Genetik zu tun
 3. können eine genetische Prädisposition aufweisen
 4. erfordern ein besonderes genetisch-epidemiologisches Studiendesign zur Erforschung der genetischen Grundlagen
 5. sind für die Anästhesiologie ohne Bedeutung, da die ASA-Klassifikation ein ausreichendes Risikoprofil erstellt
- a. 2 und 5 sind richtig
 - b. 3, 4 und 5 sind richtig
 - c. 3 und 5 sind falsch
 - d. 3 und 4 sind richtig
 - e. nur 2 ist richtig

6) Welche Aussage ist falsch? Das Cytochrom P 450 ist ...

- a. ein fluoreszierender Blutfarbstoff für die DNA-Analyse.
- b. ein essentielles Protein und wurde in allen Lebewesen nachgewiesen.
- c. ein Enzymkomplex mit Bedeutung für die Verstoffwechslung von Medikamenten.
- d. ein Enzymkomplex mit vielen Isoenzymen und genetischen Varianten.
- e. entwicklungsgeschichtlich etwa 3,5 Milliarden Jahre alt.

7) Genetische Untersuchungen in der Intensivmedizin

1. bestimmen über das Überleben der Patienten.
 2. können ein Risikoprofil von Patientengruppen hinsichtlich Morbidität und Mortalität erstellen.
 3. gehören in die morgendliche Routine-Laboranalyse.
 4. sind abgeschlossen und bedürfen nur noch der Publikation.
 5. sollten in immunmodulatorische Therapiestudien implementiert werden.
- a. nur 5 ist falsch
 - b. 3 und 4 sind richtig
 - c. 1, 2 und 4 sind richtig
 - d. nur 3 ist falsch
 - e. nur 2 und 5 sind richtig

8) Genetische Untersuchungen bei Patienten mit akuten oder chronischen Schmerzen

1. können die Schmerztherapie effektiver werden lassen.
 2. sind aus Kostengründen zu unterlassen.
 3. umfassen u.a. die CYP 2D6-Enzymvarianten.
 4. benötigen nicht das Einverständnis der Patienten.
 5. beschränken sich auf entzündliche Schmerzsyndrome.
- a. 2 und 5 sind richtig
 - b. nur 2 ist falsch
 - c. 2, 4 und 5 sind falsch
 - d. 1 und 5 sind richtig
 - e. 2 und 4 sind falsch

9) In der Anästhesie könnten genetische Untersuchungen sinnvoll sein, weil

- a. jeder Patient mit oder ohne Untersuchungen narkotisierbar ist.
- b. die Menge des infundierten Volumens direkt vom Genotyp abhängt.
- c. genetische Untersuchungen sehr gut in den DRGs abgebildet werden.
- d. der Patient künftig präoperativ danach verlangt.
- e. a - d sind falsch

10) Welche Aussage ist falsch?

- a. Der $\beta 1$ -Katecholaminrezeptor ist ein Kandidatengen für die Assoziation zum Reanimationserfolg in der Notfallmedizin.
- b. Eine bronchiale Konstriktion im Rahmen einer allergischen Reaktion könnte eine genetische Prädisposition aufweisen.
- c. Blutungsneigung kann nicht durch genetische Polymorphismen mitbedingt sein.
- d. Tumornekrosefaktor ist ein Kandidatengen für die Sterblichkeit des septischen Schocks.

Auswertungsbogen für die zertifizierte Fortbildung (CME 7/8/04) (aus Heft 7/8/2004)

| | | | | |
|--|--|--|--|--|
| | | | | |
|--|--|--|--|--|

Mitgliedsnummer (bitte immer angeben)

Name: PLZ, Ort

An dieser Auswertung können alle Mitglieder der DGAI und/oder des BDA teilnehmen. Eine korrekte Auswertung ist jedoch nur bei **Angabe der Mitgliedsnummer** möglich. Diese finden Sie auf Ihrer Mitgliedskarte oder auf dem Adressaufkleber Ihrer Zeitschrift, in der Mitte der 3. Zeile (siehe unten).

Der Fragebogen bezieht sich auf den vorstehenden Weiter- und Fortbildungsbeitrag. Die richtigen Antworten werden in der „Anästhesiologie & Intensivmedizin“ publiziert. Die Teilnahme an dieser Auswertung wird Ihnen Anfang des 2. Quartals des Folgejahres attestiert. Sie erhalten einen Fortbildungspunkt je Weiterbildungsbeitrag, wenn mindestens 60% der Fragen richtig beantwortet wurden.

Pro Fragebogen wird eine Bearbeitungsgebühr von 2,50 € berechnet. Nach Zahlungseingang wird Ihnen das Fortbildungszertifikat zugesandt.

Die Bearbeitung erfolgt für Sie kostenlos, falls Sie Ihre Antworten online unter folgender Adresse einreichen: <http://cme.anaesthetisten.de>

Fortbildungszertifikate werden durch die Landesärztekammer Westfalen-Lippe ausgestellt. Sie werden auch von anderen Ärztekammern im Rahmen der jeweiligen Bestimmungen anerkannt.

Einsendeschluss ist der **30.09.2004**.

Bitte senden Sie uns den Fragebogen **online (<http://cme.anaesthetisten.de>)** oder **per Fax (0911 / 3938195)** zurück.

Fragen

Antwortfeld

| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|
| a | | | | | | | | | | |
| b | | | | | | | | | | |
| c | | | | | | | | | | |
| d | | | | | | | | | | |
| e | | | | | | | | | | |

MUSTER

| | | |
|-----------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|
| DIOmed Verlags GmbH PvSt. DPAG | Obere Schmiedgasse 11 B 2330 | DE-90403 Nürnberg Entgelt bezahlt |
| 01/02 | 012345 | 000 |

Mitgliedsnummer

DGAI / BDA - Geschäftsstelle

Roritzerstraße 27, D-90419 Nürnberg

Tel.: 0911/93 37 80, Fax: 0911/393 81 95,
E-Mail: dgai@dgai-ev.de / <http://www.dgai.de>
E-Mail: bda@dgai-ev.de / <http://www.bda.de>

Geschäftsführung

Dipl.-Sozw. Holger Sorgatz
Dr. med. Alexander Schleppers (Ärztl. Geschäftsführer)
Sekretariat:
Alexandra Hisom, M.A. 0911/933 78 12
Monika Gugel 0911/933 78 11
E-Mail: dgai@dgai-ev.de

BDA - Referate:

Referat für Versicherungsfragen
Ass. iur. Evelyn Weis
Roritzerstraße 27
D-90419 Nürnberg
Tel.: 0911 / 933 78 17 oder 27, Fax: 0911 / 393 81 95
E-Mail: BDA.Versicherungsref@dgai-ev.de

Rechtsabteilung

Dr. iur. Elmar Biermann / Ass. iur. Evelyn Weis
Sekretariat:
Ingeborg Pschorr (L - Z) 0911/933 78 17
Gabriele Schneider-Trautmann (A - K) 0911/933 78 27
E-Mail: BDA.Justitiare@dgai-ev.de

Referat für Krankenhausmanagement und -ökonomie

Dr. med. Alexander Schleppers
Sossenheimer Weg 19
D-65843 Sulzbach
Tel.: 06196 / 58 04 41, Fax: 06196 / 58 04 42
E-Mail: Aschleppers@t-online.de

Mitgliederverwaltung / Buchhaltung

Kathrin Barbian / Karin Rauscher 0911/933 78 16
Helga Gilzer 0911/933 78 15
E-Mail: DGAI.Mitgliederverw@dgai-ev.de
E-Mail: BDA.Mitgliederverw@dgai-ev.de
E-Mail: DGAI.Buchhaltung@dgai-ev.de
E-Mail: BDA.Buchhaltung@dgai-ev.de

Referat für den vertragsärztlichen Bereich

Elmar Mertens
Niedergelassener Anästhesist
Trierer Straße 766
D-52078 Aachen
Tel.: 0241 / 401 85 33, Fax: 0241 / 401 85 34
E-Mail: bda-Mertens@T-Online.de
Bürozeiten: 9.00 - 13.00 Uhr (Mo. - Fr.)