



Das Zusammenspiel von Genotyp und Umwelt bei der Entwicklung von Furcht und Angst

Norbert Sachser und Klaus-Peter Lesch

Zusammenfassung

Individuelle Unterschiede im Furcht- und Angstniveau entwickeln sich bei Mensch und Tier im Laufe der Lebensgeschichte, wobei sowohl genetische als auch Umweltfaktoren an der spezifischen Ausprägung dieser Emotionen beteiligt sind. Bezüglich der Umwelt können belastende Lebensereignisse während der Schwangerschaft der Mutter, wie auch negative Erfahrungen während der Kindheit zu verstärkter Ängstlichkeit im späteren Leben führen. Aus klinischer Sicht ist die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung von Angsterkrankungen dann erhöht. Interessanterweise behalten die Angstschaltkreise im Zentralnervensystem ihre Plastizität bis ins Erwachsenenalter. Entsprechend ist das Angstniveau auch in späteren Phasen des Lebens durch Erfahrungen modifizierbar. Welche Auswirkungen negative Lebensereignisse auf die Entwicklung des Angstphänotyps haben, wird allerdings maßgeblich durch die genetische Disposition des Individuums bestimmt. Besonders gut sind diese Zusammenhänge am Beispiel eines Polymorphismus untersucht, der die Funktion des Serotonintransporter-Gens moduliert. Deshalb fokussiert dieser Übersichtsartikel auf dieses Kandidatengen, um das Zusammenspiel von Genotyp und Umwelt bei der Entwicklung von Furcht und Angst zu erhellen.

Abstract

The interplay of genotype and environment in the development of fear and anxiety. Individual differences in fear, anxiety and in the etiology of anxiety disorders develop during ontogeny. They are due to both, genetic and environmental factors. Concerning the role of the environment the organism is most susceptible to external influences during early development. Accordingly, stressors that impinge on the maternal organism during pregnancy evoke high levels of anxiety in the offspring later in life, as does an adverse early postnatal environment. However, anxiety-related circuits in the CNS retain their plasticity in adulthood, that is, levels of anxiety can be modified by experience also later in life. Notably, the effects of external stressors on the individual's level of anxiety are modulated by genotype. Such genotype-by-environment interactions are particularly well studied concerning a polymorphism that modulates the function of the serotonin-transporter-gene. Thus, this review focusses on this candidate gene to elucidate the interplay of genotype and environment in the development of fear and anxiety.

Keywords: fear; anxiety; anxiety disorder; serotonin-transporter-genotype; gene-by-environment interaction

Einleitung

Furcht, das Gefühl der konkreten Bedrohung zum Beispiel durch einen Konkurrenten, und Angst, das diffuse Unbehagen in einer bedrohlich empfundenen Situation, stellen stammesgeschichtlich alte Merkmale dar, die bereits bei allen Säugetieren, wenn nicht sogar allen Wirbeltieren vorhanden sind. Aus unserer menschlichen Sicht bewerten wir diese Emotionen in der Regel als negativ. Allerdings ist es leicht

verständlich, warum sie im Laufe der Evolution entstanden und positiv selektiert wurden: Individuen, die in einer gefährlichen Umwelt furchtsam und ängstlich waren, haben besser überlebt und damit auch Kopien ihrer Gene mit höherer Effizienz in die nächste Generation weitergegeben als Artgenossen, die über diese Emotionen nicht verfügten.

Bei Mensch und Tier unterscheiden sich die Mitglieder jeder Population signifikant bezüglich ihrer basalen Ängst-

lichkeit, welche die Stärke der Furcht- und Angstreaktionen moduliert. So gibt es Individuen mit niedriger, mittlerer und hoher Ängstlichkeit. Im Extremfall können insbesondere beim Menschen diese Emotionen trotz Abwesenheit einer objektiven Bedrohung so stark ausgeprägt sein, dass Leidensdruck besteht und eine Angsterkrankung diagnostiziert werden kann. Das individuelle Angstniveau entwickelt sich im Laufe der Lebensgeschichte, wobei sowohl genetische als auch Umweltfaktoren an der spezifischen Ausprägung beteiligt sind (Gross und Hen 2004).

Was die Rolle der Umwelt betrifft, scheint der Organismus besonders in den frühen Phasen seiner Entwicklung für äußere Einflüsse empfänglich zu sein, das heißt: während der pränatalen und frühen postnatalen Phase, wenn die neuronalen Schaltkreise des Gehirns noch weitgehend plastisch sind. Tatsächlich zeigen Untersuchungen an Mensch und Tier eine deutlich erhöhte Ängstlichkeit bei Nachkommen, deren Mütter während der Schwangerschaft beziehungsweise Trächtigkeit einer starken Belastung ausgesetzt waren. Auch negative Erfahrungen während der frühen Kindheit, wie Isolation, fehlende Zuwendung oder Missbrauch, korrelieren signifikant mit erhöhter Furcht und Angst sowie dem Auftreten von Angsterkrankungen im Erwachsenenalter. Deshalb konzentrierten sich die meisten Untersuchungen bisher auf die frühen Phasen der Entwicklung. Allerdings scheinen die Angstschaltkreise im Zentralnervensystem, die den präfrontalen Kortex und Teile des limbischen Systems wie den Hippocampus und die Amygdala beinhalten (vgl. Wotjak und Pape in dieser Ausgabe), ihre Plastizität bis ins Erwachsenenalter beizubehalten. Entsprechend ist bei Mensch und Tier das Angstniveau auch in späteren Phasen des Lebens modifizierbar. Dies zeigt sich beispielsweise in der Wirksamkeit von Psychopharmaka und Psychotherapien.

Bezüglich der genetischen Grundlagen des Angstverhaltens sowie der Entstehung von Angsterkrankungen sind in den letzten Jahren eine Reihe von sogenannten Kandidatengen beschrieben worden (vgl. Domschke in dieser Ausgabe). So existieren beispielsweise verschiedene Varianten des Serotonintransporter- sowie Tryptophanhydroxylase-2-, des Monoaminoxidase-A- oder des Katechol-O-Methyltransferase-Gens, letztere kodieren für Enzyme mit wichtigen Funktionen im Neurotransmitter-Haushalt des Gehirns. Die Träger bestimmter Varianten dieser Gene weisen beim Menschen ein erhöhtes Risiko auf,

Angsterkrankungen zu entwickeln. Entsprechend führt die gentechnische Manipulation dieser Gene bei Nagetieren zu einer voraussagbaren Veränderung ihres angstähnlichen Verhaltens.

Das komplexe Zusammenspiel von genetischer Veranlagung und Umwelteinflüssen während unterschiedlicher Phasen der Entwicklung für die Ausbildung des Angstphänotyps ist besonders gut für den Serotonintransporter-Genotyp verstanden (vgl. Domschke in dieser Ausgabe). Im Folgenden soll deshalb anhand dieses Beispiels gezeigt werden, wie Furcht und Angst im Laufe der Lebensgeschichte durch Gen-Umwelt-Interaktionen ausgeformt werden. Außerdem wird diskutiert, wie sich aus einem an sich adaptiven Angstniveau eine Angsterkrankung entwickeln kann. Abschließend wird dargestellt, welche drängenden, offenen Forschungsfragen bezüglich des Zusammenhangs von Lebensgeschichte und Angstphänotyp bestehen. Für eine tiefergehende Behandlung des Zusammenspiels von Genotyp und Umwelt bei der Entwicklung von Furcht und Angst im Laufe der Lebensgeschichte siehe beispielsweise die zusammenfassenden Artikel von Gross und Hen 2004, Canli und Lesch 2007, Heiming und Sachser 2010 sowie Sachser et al. 2011. Eine Einführung in die neuropsychologischen Aspekte (Glottbach-Schoon et al.) und genetischen Grundlagen der Angst (Domschke) sowie eine Übersicht über die neuronalen Schaltkreise des Furchtgedächtnisses (Wotjak und Pape) finden sich in dieser Ausgabe.

Serotonintransporter-Genotyp und Angstphänotyp

Serotonin fungiert im Zentralnervensystem als Neurotransmitter und ist ganz wesentlich an der Steuerung von Verhalten und Emotionen beteiligt. Ein Schlüsselement der Serotonin-vermittelten Signalübertragung stellt der Serotonintransporter (SERT; häufig wird auch die Abkürzung 5-HTT verwandt) dar. Dieses Protein transportiert das in den synaptischen Spalt abgegebene Serotonin zurück in die präsynaptische Nervenzelle und beendet damit die Signalübertragung. Anschließend wird das Serotonin wiederverwertet und steht für eine erneute Ausschüttung zur Verfügung (Canli und Lesch 2007; siehe Abbildung 1).

Im Jahre 1996 beschrieben Klaus-Peter Lesch und Kollegen beim Menschen unterschiedliche Varianten des SERT-Gens (Lesch et al. 1996). Demnach existiert ein Repeatlängen-Polymorphismus in der

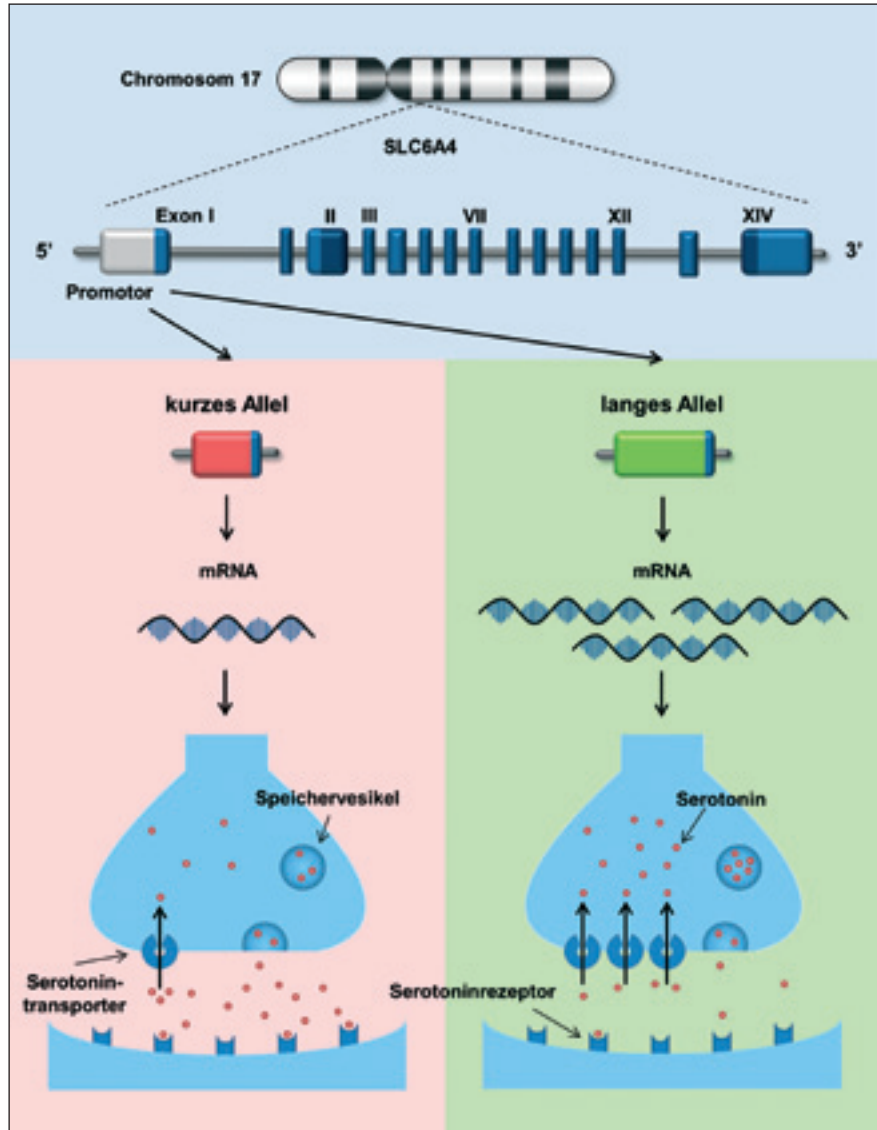


Abb. 1: Serotonintransporter (SERT) Polymorphismus. Das SERT-Gen (SLC6A4) befindet sich beim Menschen auf Chromosom 17. Das kurze Allel (rot) des Repeat-Polymorphismus in der Promotorregion geht im Vergleich zu dem langen Allel (grün) mit einer reduzierten Synthese von SERT mRNA und Protein einher, was wiederum in einer erhöhten Konzentration an Serotonin im synaptischen Spalt resultiert. Träger eines oder zweier kurzer Allele weisen ein höheres Maß an basaler Ängstlichkeit auf und entwickeln nach belastenden Lebenserfahrungen häufiger eine emotionale Störung bis hin zur Depression.

Promotorregion, sodass Personen Träger zweier kurzer Allele, zweier langer Allele oder eines kurzen und eines langen Allels sein können. Das kurze Allel geht mit einer reduzierten Synthese von SERT einher. Träger eines oder zweier kurzer Allele weisen ein höheres Maß an basaler Ängstlichkeit auf als Träger zweier langer Allele. Interessanterweise findet sich ein entsprechender Gen-Polymorphismus auch in Populationen von Rhesusaffen und auch hier sind die Träger des kurzen Allels ängstlicher als Tiere mit langen Allelen.

Im Jahre 1998 wurde eine sogenannte SERT-Knockout-Maus mithilfe gentechnischer Verfahren hergestellt, bei der beide Allele des SERT-Gens inaktiviert sind (Bengel et al. 1998) und diese Tiere dann entsprechend kein SERT-Protein besitzen. Wird eine solche homozygote SERT-Knockout-Maus mit Artgenossen gepaart, die zwei intakte Allele des SERT-Gens besitzen (sogenannte Wildtyp-Mäuse), so resultieren heterozygote SERT-Knockout-Mäuse, die ein intaktes und ein inaktiviertes Allel aufweisen. Biochemische Untersu-



chungen zeigten, dass die heterozygoten SERT-Knockout-Mäuse tatsächlich eine etwa 50% reduzierte und die homozygoten SERT-Knockout-Mäuse keinerlei SERT-Biosynthese aufwiesen. Die umfangreiche verhaltensbiologische Charakterisierung von Mäusen der drei verschiedenen Genotypen erbrachte deutliche Unterschiede, insbesondere im angstähnlichen Verhalten (z.B. Jansen et al. 2010), wobei die homozygoten SERT-Knockout-Mäuse den höchsten und die Wildtyp-Tiere den geringsten Grad an Ängstlichkeit aufwiesen. Die heterozygoten Mäuse zeigten häufig ein intermediäres Muster. Damit stand ein aus-

gezeichnetes Mausmodell zur Verfügung, um die Auswirkungen einer verringerten oder fehlenden Produktion von SERT auf das Verhalten und die zugrunde liegenden neuronalen und molekularen Mechanismen zu analysieren.

Das Zusammenspiel von SERT-Genotyp und Umwelt während früher Phasen der Entwicklung bei der Ausbildung des Angstphänotyps

Im Jahre 2003 veröffentlichten Avshalom Caspi und Kollegen deutliche Hinweise auf ein Zusammenspiel von SERT-Genotyp

und belastenden Lebenserfahrungen bei der Entstehung depressiver Erkrankungen (Caspi et al. 2003). Träger von mindestens einem kurzen SERT- Allel zeigten im späteren Leben mehr depressive Symptome und wurden häufiger als depressiv und suizidgefährdet diagnostiziert als Kontrollpersonen mit zwei langen Allelen. Dieser Effekt zeigt sich besonders deutlich, wenn die Personen in den Jahren zuvor mehrere gravierende Stresserfahrungen beispielsweise am Arbeitsplatz, in ihrer Beziehung, oder bezüglich ihrer finanziellen Situation gemacht hatten (siehe auch: Collier et al. 1996). Diese epidemiologische Untersuchung trug ganz wesentlich zur Entwicklung einer hoch aktuellen Hypothese bei: Die Art und Weise wie Individuen auf Stressoren aus der Umwelt reagieren, hängt maßgeblich von ihrem Genotyp ab. Das hieße also: Emotionale Zustände und psychische Erkrankungen können aus Gen-Umwelt-Interaktionen resultieren.

Mittlerweile liegt eine ganze Reihe von vergleichenden Untersuchungen insbesondere am Menschen, an Rhesusaffen und an SERT-Knockout-Mäusen vor, die kaum einen Zweifel daran lassen: Das Zusammenspiel von SERT-Genotyp und negativen Erfahrungen während früher Phasen der Entwicklung beeinflusst signifikant den Angstphänotyp im Erwachsenenalter. So wurden beispielsweise SERT-Knockout-Mäuse während der Trächtigkeit und Säugephase entweder in einer gefährlichen oder in einer sicheren Umwelt gehalten (Heiming und Sachser 2010). Die gefährliche Umwelt wurde simuliert, indem in regelmäßigen Abständen die Einstreu unbekannter Mäusemännchen in das Gehege eingebracht wurde. Denn aus verhaltensökologischen Untersuchungen war bekannt, dass die Kinstestörung durch unbekannte Männchen eine wesentliche Gefahr für die neugeborenen Mäuse darstellt. Eine sichere Umwelt wurde entsprechend durch die Gabe von neutraler Streu simuliert. Hatten die Mütter während der Trächtigkeit und Säugephase in einer gefährlichen Umwelt gelebt, so war das angstähnliche Verhalten ihrer Nachkommen stärker ausgeprägt als das der Mäuse, die in einer sicheren Umwelt aufgewachsen waren. Interessanterweise wurde dieser Effekt ganz entscheidend durch den SERT-Genotyp der Nachkommen moduliert: Waren beide SERT-Allele inaktiviert, so zeigten die Tiere ein wesentlich höheres Maß an angstähnlichem Verhalten als wenn ein oder beide Allele intakt waren. Hatten die Mütter in einer sicheren Umwelt gelebt, so unterschieden sich Nachkommen mit

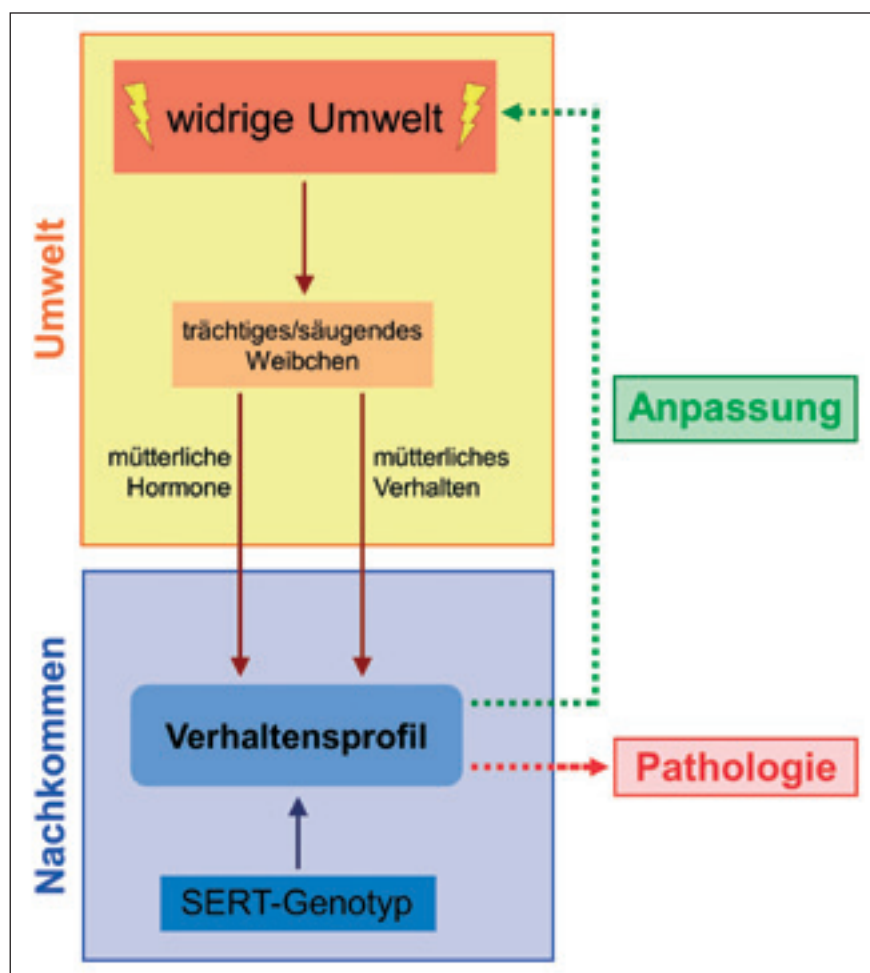


Abb. 2: Der Einfluss einer widrigen Umwelt während früher Phasen der Entwicklung und des SERT-Genotyps auf das Verhaltensprofil der Nachkommen. Wirkt eine widrige Umwelt während der Trächtigkeit und Laktation auf den mütterlichen Organismus ein, so kommt es zu einer Veränderung der mütterlichen Hormone und des mütterlichen Verhaltens. Auf diese Weise werden die Gehirnentwicklung der Nachkommen und damit auch deren späteres Verhalten geformt. Im Prinzip kommt es so zur Anpassung der Nachkommen an die widrigen Bedingungen, unter denen die Mutter lebt. Allerdings wird dieser Prozess durch den SERT-Genotyp der Nachkommen moduliert. Geht der SERT-Genotyp mit einer reduzierten Produktion von SERT-Protein einher, so kann das Zusammenspiel von Genotyp und widriger Umwelt die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer Angsterkrankung deutlich erhöhen (modifiziert nach Sachser et al. 2011 mit Genehmigung von Elsevier).



unterschiedlichem SERT-Genotyp kaum bezüglich ihres Verhaltens.

Wie kann eine widrige Umwelt, in der die Mutter während der Trächtigkeit und Laktation lebt, das Verhalten der Nachkommen beeinflussen? Während der Schwangerschaft/Trächtigkeit wirken Stressoren aus der Umwelt auf den mütterlichen Organismus ein und können zu einer veränderten Ausschüttung von Hormonen führen, insbesondere von Glukokortikoiden (z.B. Kortisol), Katecholaminen (z.B. Adrenalin) und Sexualsteroiden (z.B. Testosteron). Diese Hormone passieren – zumindest teilweise – die Plazenta, gelangen in den Blutkreislauf des Fötus und beeinflussen das sich entwickelnde Zentralnervensystem (Sachser et al. 2011; siehe Abbildung 2). So führt beispielsweise bei trächtigen Mäuseweibchen die Gabe von Streu unbekannter Männchen zu einem akuten Anstieg von Stresshormonen (Glukokortikoiden). Andere Studien zeigen: Ist der Fötus hohen Konzentrationen von Glukokortikoiden ausgesetzt, so wird die Ausbildung von Rezeptoren für diese Stresshormone in der Amygdala dauerhaft beeinflusst, was bei Nagetieren mit einem ausgeprägten Angstphänotyp einhergeht.

Während der pränatalen Phase werden die Auswirkungen einer widrigen Umwelt also vor allem durch mütterliche Hormone vermittelt. Während der Säugephase sind die Anwesenheit und das Verhalten von Artgenossen von ausschlaggebender Bedeutung. Dies betrifft insbesondere die Mutter, aber auch, je nach untersuchter Spezies, den Vater, die Geschwister oder die gesamte soziale Gruppe. So weisen zahlreiche Studien einen Zusammenhang zwischen der Häufigkeit und Intensität des mütterlichen Fürsorgeverhaltens einerseits und dem Verhaltensprofil, der Ängstlichkeit und der Stressreaktivität der Nachkommen im Erwachsenenalter andererseits nach. Dabei ist das mütterliche Verhalten wiederum von der Umwelt abhängig, in der die Individuen leben. Ziehen die Mäuseweibchen ihre Nachkommen in einer gefährlichen Umwelt auf, so kommt es zu einer drastischen Verringerung des Fürsorgeverhaltens im Vergleich zu Müttern, die mit ihrem Nachwuchs in einer sicheren Umwelt leben (Sachser et al. 2011).

Zusammengefasst besteht also eine kausale Beziehung zwischen der Umwelt, in der die Mutter während der Trächtigkeit und Säugephase lebt, und dem Ängstlichkeitsprofil ihrer Nachkommen im Erwachsenenalter. Dabei führt das Einwirken von Stressoren auf den mütterlichen Organismus zu einer erhöhten Ängstlichkeit bei

den Nachkommen. Eine solche Erhöhung der Ängstlichkeit sollte aber nicht per se als Verhaltensbeeinträchtigung, -störung oder gar -pathologie angesehen werden. Alternativ und in Einklang mit neueren evolutionsbiologischen Vorstellungen könnte es sich auch um sogenannte „adaptive maternale Effekte“ handeln. Das heißt: Mütter beeinflussen über hormonelle Mechanismen und Verhaltensweisen das Verhaltensprofil ihrer Nachkommen so, dass diese möglichst gut an die vorherrschenden (oder vorhersagbaren) Umweltbedingungen angepasst sind (siehe Abbildung 2). So könnte es beispielsweise in einer gefährlichen Umwelt für das Überleben tatsächlich von Vorteil sein, sich weniger mutig und dafür etwas ängstlicher zu verhalten (Sachser et al. 2011).

Wenn es sich bei der erhöhten Ängstlichkeit der Nachkommen, hervorgerufen durch eine widrige Umwelt in frühen Phasen der Entwicklung, um eine stammesgeschichtlich alte Anpassung handelt, dann stellt sich die Frage, unter welchen Bedingungen sich aus diesem im Prinzip adaptiven und sinnvollen Prozess für bestimmte Individuen eine Verhaltensstörung bzw. Erkrankung entwickeln kann. Eine Antwort, die auf einer Vielzahl an mittlerweile durchgeführten Untersuchungen am Menschen, an Rhesusaffen sowie an SERT-Knockout-Mäusen und -Ratten basiert, lautet: Wenn eine widrige Umwelt in frühen Phasen der Entwicklung auf Individuen eines Genotyps einwirkt, der mit einer verringerten Expression von SERT verbunden ist (Lesch 2011; siehe Abbildung 2).

Das Zusammenspiel von SERT-Genotyp und sozialen Erfahrungen im Erwachsenenalter bei der Ausbildung des Angstphänotyps

Der überwiegende Teil der Untersuchungen des Einflusses der Umwelt auf den Angstphänotyp konzentrierte sich bisher auf die frühen Phasen der Entwicklung. Studien an Nagetieren zeigen aber bereits seit Langem: Erfahrungen können auch im Erwachsenenalter deutliche Auswirkungen auf das Angstniveau haben. So führt das Leben in einer räumlich angereicherten Umwelt mit vielen Versteck-, Kletter- und Erkundungsmöglichkeiten zu einem Absenken der Ängstlichkeit. Die Erfahrung, ein Verlierer in einer aggressiven Auseinandersetzung zu sein, ist hingegen mit einer Zunahme des angstähnlichen Verhaltens verbunden.

Aufbauend auf diesen Befunden wurde kürzlich mithilfe des SERT-Knockout-

Mausmodells überprüft, ob die Veränderung des Ängstlichkeitsprofils durch soziale Erfahrungen auch im Erwachsenenalter durch den SERT-Genotyp moduliert werden kann (Jansen et al. 2010). In dieser Untersuchung machten erwachsene Männchen aller drei SERT-Genotypen – mit zwei intakten Allelen, mit einem oder keinem intakten Allel – bei kurzfristigen Zusammentreffen mit Artgenossen entweder die Erfahrung, ein Gewinner oder ein Verlierer zu sein. Überraschenderweise führte sowohl die Gewinner- als auch die Verlierererfahrung zu einer Zunahme des angstähnlichen Verhaltens. Während sich bei den Gewinnern Individuen der drei Genotypen jedoch nicht bezüglich ihres Angstniveaus unterschieden, kam es bei den Verlierern zu einer deutlichen Differenzierung: Die SERT-Knockout-Mäuse mit zwei inaktivierten Allelen waren signifikant ängstlicher als Mäuse der beiden anderen Genotypen. Wie in frühen Phasen der Entwicklung wird demnach auch im Erwachsenenalter die Art und Weise, wie Individuen auf Stressoren reagieren, maßgeblich von ihrem SERT-Genotyp beeinflusst.

Diese Erkenntnis konnte in Pawlow'schen Furchtkonditionierungsexperimenten bestätigt werden (Narayanan et al. 2011; vgl. Wotjak und Pape in dieser Ausgabe). Bereits bevor die Mäuse eine Verlierererfahrung gemacht hatten, unterschieden sich die drei SERT-Genotypen deutlich in Aspekten ihrer Furchtextinktion (genauer: dem Abruf „retrieval“ des Extinktionsgedächtnisses; vgl. Wotjak und Pape in dieser Ausgabe), das heißt: Individuen mit zwei inaktivierten SERT-Allelen lernten wesentlich schlechter als Artgenossen mit ein oder zwei intakten Allelen, dass ein Ort, an dem sie zuvor einem Stressor ausgesetzt waren, nun sicher ist. Die vorherige Erfahrung, ein Verlierer zu sein, führte bei allen drei Genotypen zu einer Verschlechterung des Extinktionslernens. Aber wiederum war dieser Effekt SERT-Genotyp abhängig: Individuen mit zwei intakten SERT-Allelen lernten schneller und nachhaltiger, dass der zuvor gefährliche Ort nun sicher ist als Artgenossen mit zwei inaktivierten SERT-Allelen. Mäuse mit einem intakten und einem inaktivierten SERT-Allel verhielten sich intermediär.

Zugrundeliegende Mechanismen

Es stellt sich die Frage, warum Individuen, die in frühen Phasen der Entwicklung und/oder im Erwachsenenalter belastenden Umweltbedingungen ausgesetzt waren,



ein höheres Risiko für Angsterkrankungen aufweisen, wenn sie aufgrund ihres Genotyps eine verminderte Zahl von SERT-Proteinen besitzen. Momentan werden vor allem drei Faktoren diskutiert (Heiming und Sachser 2010):

Erstens ist eine reduzierte Menge an SERT-Proteinen bei Mensch und Tier mit einer erhöhten Sensitivität gegenüber Stressoren aus der Umwelt verbunden. Diese zeigt sich beispielsweise in stärkeren hormonellen Stressreaktionen auf denselben Stimulus hin oder in einer stärkeren neuronalen Aktivität der Amygdala als Antwort auf Furcht auslösende Reize.

Zweitens hat eine reduzierte Anzahl an SERT-Proteinen signifikante Auswirkungen auf das Furchtgedächtnis: Durch das beeinträchtigte Auslöschen von negativen Ereignissen könnte es leichter zur Ausbildung von dauerhaften Furcht-Assoziationen kommen. Für diese These spricht, dass eine lebenslang reduzierte SERT-Expression mit einer veränderten neuronalen Morphologie (z.B. Dichte von Dendriten und dendritischer Dornfortsätze) in genau den Schlüsselregionen der kortiko-limbischen Schaltkreise einhergeht, die für die Verarbeitung von Emotionen, wie Furcht und Angst, verantwortlich sind (z.B. präfrontaler Kortex, spezifische Kerngebiete der Amygdala) (Nietzer et al. 2011; vgl. Wotjak und Pape in dieser Ausgabe). Ferner spiegelt sich das für ein bestimmtes Individuum typische Extinktionslernen, welches durch den SERT-Genotyp und die negativen Erfahrungen während der Lebensgeschichte entstanden ist, direkt in der Synchronisation von oszillierenden Hirnströmen zwischen der Amygdala und dem präfrontalen Kortex wieder (Narayanan et al. 2011). (Genau genommen handelt es sich bei diesen Hirnströmen um Theta-Wellen, die ein neuronales Kommunikationselement zwischen verschiedenen Hirnstrukturen darstellen. Hierbei korreliert ein höheres Maß an Synchronisation mit einem verschlechterten Extinktionslernen.)

Drittens gibt es zunehmend Hinweise, dass eine reduzierte SERT-Expression mit einer beeinträchtigten Fähigkeit einhergeht, sich aktiv mit Stressoren auseinanderzusetzen. Dieses Defizit kann dazu führen, dass sich die Individuen der belastenden Situation länger passiv aussetzen als es nötig wäre. Zusammengefasst könnte die kombinierte Wirkung dieser drei Faktoren erklären, warum Genotypen mit einer reduzierten SERT-Expression einem erhöhten Risiko ausgesetzt sind, unter widrigen Umweltbedingungen Angsterkrankungen zu entwickeln.

Lebensgeschichte und Angstphänotyp: aktuelle Forschungsfragen

Traditionell wurde angenommen, dass vor allem negative Erfahrungen in *frühen* Phasen der Entwicklung das Risiko erhöhen, im Erwachsenenalter Angsterkrankungen zu entwickeln. Im Laufe der Jahre wurde diese Perspektive erweitert, und es wurden auch Umwelteinflüsse in *späteren* Phasen des Lebens mit in den Blick genommen. So postuliert die Double-Hit-Hypothese, dass die kombinierte Wirkung von einem frühen („*first hit*“) und einem späteren negativen Lebensereignis („*second hit*“), beispielsweise während der Adoleszenz, die Anfälligkeit für psychische Erkrankungen erhöht. Die Allostatic-Load-Hypothese geht noch einen Schritt weiter und betrachtet die Akkumulierung von negativen Ereignissen über die gesamte Lebensgeschichte als den wesentlichen Risikofaktor für die Entstehung von Krankheiten. All diesen Hypothesen liegt eine gemeinsame Annahme zugrunde: Je mehr negative Lebensereignisse, desto höher ist das Risiko, eine Psychopathologie zu entwickeln.

Kürzlich wurde jedoch eine alternative Sichtweise vorgeschlagen: Die Anfälligkeit für Krankheiten soll dann am höchsten sein, wenn eine Diskrepanz besteht zwischen der Umwelt, in der das Individuum in frühen Phasen der Entwicklung „geprägt“ beziehungsweise „programmiert“ wurde und der Situation, in der es sich im späteren Leben wiederfindet. Entsprechend dieser Match-Mismatch-Hypothese wird das Risiko für psychiatrische Erkrankungen durch den Grad an Übereinstimmung („*match*“) beziehungsweise Diskrepanz („*mismatch*“) zwischen früher und späterer Umwelt bestimmt. Ein besonders hohes Maß an Ängstlichkeit beziehungsweise eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für eine Angsterkrankung sollte beispielsweise dann resultieren, wenn ein Individuum in frühen Phasen der Entwicklung sehr positive Lebensumstände erfährt, sich im Erwachsenenalter aber unter extrem widrigen Bedingungen wiederfindet, das heißt: einen starken „*mismatch*“ erlebt. Es gibt also unterschiedliche Hypothesen bezüglich des Zusammenhangs zwischen der Lebensgeschichte und der Entwicklung des Angstphänotyps. Was dringend fehlt, sind entscheidende Experimente und Datenanalysen, die es ermöglichen, zwischen diesen alternativen Vorstellungen zu entscheiden.

Daneben vertritt eine größer werdende Zahl an Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern, dass nicht die Akkumulation

negativer Ereignisse über die Lebensgeschichte und auch nicht die Diskrepanz zwischen früher und späterer Umwelt der ausschlaggebende Faktor ist, sondern die Resilienz des Individuums. Hierunter wird die Fähigkeit verstanden, nach der Erfahrung von stark belastenden Lebensereignissen das seelische Gleichgewicht aufrecht zu erhalten beziehungsweise es wiederzuerlangen. Entsprechend geht eine stark ausgeprägte Resilienz mit einer verringerten Wahrscheinlichkeit einher, Angsterkrankungen zu entwickeln. Eine schwache Ausprägung dieses Merkmals ist hingegen mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit verbunden. Inwieweit die Resilienz eines Individuums durch seinen Genotyp, durch die Erfahrungen während der Lebensgeschichte oder durch das Zusammenspiel beider Faktoren bestimmt wird, ist bisher allerdings nicht bekannt.

Danksagung

Wir danken Rebecca Heiming, Vanessa Kloke und Neele Meyer für wertvolle Hilfe bei der Erstellung des Manuskriptes.

Literatur

- Bengel, D., Murphy, D.L., Andrews, A.M., Wichems, C.H., Feltner, D., Heils, A., Mössner, R., Westphal, H. und Lesch, K.P. (1998): Altered brain serotonin homeostasis and locomotor insensitivity to 3, 4-methylenedioxymethamphetamine („ecstasy“) in serotonin transporter-deficient mice. *Molecular Pharmacology* 53: 649-655.
- Canli, T. und Lesch, K.P. (2007): Long story short: The serotonin transporter in emotion regulation and social cognition. *Nature Neuroscience* 10: 1103-1109.
- Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T.E., Taylor, A., Craig, I.W., Harrington, H., McClay, J., Mill, J., Martin, J., Braithwaite, A. und Poulton, R. (2003): Influence of life stress on depression: Moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 301: 386-389.
- Collier, D.A., Stöber, G., Li, T., Heils, A., Catalano, M., Di Bella, D., Arranz, M.J., Murray, R.M., Vallada, H.P., Bengel, D., Müller, C.R., Roberts, G.W., Smeraldi, E., Kirov, G., Sham, P. und Lesch, K.P. (1996): A novel functional polymorphism with the promoter of the serotonin transporter gene: possible role in susceptibility to affective disorders. *Molecular Psychiatry* 1: 453-460.
- Gross, C. und Hen, R. (2004): The developmental origins of anxiety. *Nature Reviews Neuroscience* 5: 545-552.
- Heiming, R.S. und Sachser, N. (2010): Consequences of serotonin transporter genotype and early adversity on behavioral profile - pathology or adaptation? *Frontiers in Neuroscience* 4: 5.



- Jansen, F., Heiming, R.S., Lewejohann, L., Touma, C., Palme, R., Schmitt, A., Lesch, K.P. und Sachser, N. (2010): Modulation of behavioural profile and stress response by 5-HTT genotype and social experience in adulthood. *Behavioural Brain Research* 207: 21-29.
- Lesch, K.P. (2011): When the serotonin transporter gene meets adversity: do animal models contribute to our understanding of gene-by-environment interaction in disorders of emotion regulation? *Current Topics in Behavioral Neuroscience* 7: 251-280.
- Lesch, K.P., Bengel, D., Heils, A., Sabol, S.Z., Greenberg, B.D., Petri, S., Benjamin, J., Muller, C.R., Hamer, D.H. und Murphy, D.L. (1996): Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science* 274: 1527-1531.
- Narayanan, V., Heiming, R.S., Jansen, F., Lesting, J., Sachser, N., Pape, H.C. und Seidenbecher, T. (2011): Social defeat: Impact on fear extinction and amygdala-prefrontal cortical theta synchrony in 5-HTT deficient mice *PLoS One* 6: e22600.
- Nietzer, S.L., Bonn, M., Jansen, F., Heiming, R.S., Lewejohann, L., Sachser, N., Asan, E.S., Lesch, K.P. und Schmitt, A.G. (2011): Serotonin transporter knockout and repeated social defeat stress: Impact on neuronal morphology and plasticity in limbic brain areas. *Behavioural Brain Research* 220: 42-54.
- Sachser, N., Hennessy, M.B. und Kaiser, S. (2011): Adaptive modulation of behavioural profiles by social stress during early phases of life and adolescence. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 35: 1518-1533.

Eine vollständige Literaturliste ist bei e-Neuroforum, der englischen Online-Version bei Springer-Link, zu finden.

Kurzbiografien

Dr. Norbert Sachser ist Professor für Zoologie und leitet die Abteilung für Verhaltensbiologie an der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster. Er studierte Biologie, Chemie und Soziologie an der Universität Bielefeld und promovierte am dortigen Lehrstuhl für Verhaltensforschung. Anschließend arbeitete er als DFG-Stipendiat, Akademischer Rat und Oberassistent am Lehrstuhl für Tierphysiologie der Universität Bayreuth, wo er sich 1992 habilitierte. Im Jahre 1993 erhielt er einen Ruf auf eine Professur für Zoologie/Verhaltensbiologie an die Universität Münster. Von 1999-2002 war N. Sachser Präsident der Ethologischen Gesellschaft. Seit 2008 ist er Mitglied des Forschungsbeirats der Universität Münster. Im Jahr 2012 wurde er zum Ehrenmitglied der Ethologischen Gesellschaft ernannt. Seine Forschungsarbeiten konzentrieren sich auf die Evolution und Entwicklung des Sozialverhaltens bei Säugetieren, auf das Zusammenspiel von Genen und Umwelt bei der Steuerung von Emotion, Kognition und sozialem Verhalten sowie auf das Thema Stress und Wohlergehen.

Dr. Klaus-Peter Lesch ist seit 2001 Professor für Psychiatrie/ Psychotherapie und leitet die Klinische Forschergruppe „Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom“ sowie das Labor für Translationale Neurowissenschaften. Er studierte Medizin in Würzburg, Kapstadt und Bern und promovierte 1985 über Opioidpeptide bei neurologischen Erkrankungen. Während seiner klinischen Ausbildung zum Psychiater an der Universität Würzburg erhielt er 1990-1992 ein Forschungsstipendium am National Institute of Mental Health, NIH, Bethesda, USA. Nach der Habilitation erhielt er 1995 eine Professur für Klinische Neurowissenschaften der Hermann und Lilly Schilling-Stiftung. Seit 2010 hat er den Lehrstuhl für Molekulare Psychiatrie an der Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie an der

Universität Würzburg inne. Seine Forschungsarbeiten konzentrieren sich auf die molekulare Neurobiologie der kognitiven Kontrolle und Selbstregulation, Epigenetik der Gehirnentwicklung und neuronalen Plastizität, genetische Bildgebung sowie Tiermodelle für Emotion, Kognition und Lernen/Gedächtnis.

Korrespondenzadressen

Prof. Dr. Norbert Sachser
Westfälische Wilhelms-Universität Münster
Institut für Neuro- und Verhaltensbiologie
Abteilung für Verhaltensbiologie
Badestr. 9, 48149 Münster
Tel.: +49 251 8323884
Fax: +49 251 8323896
E-Mail: sachser@uni-muenster.de

Prof. Dr. Klaus-Peter Lesch
Universität Würzburg
Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie
Füchsrleinstr. 15, 97080 Würzburg
Tel.: +49 931 20177600
E-Mail: kplesch@mail.uni-wuerzburg.de

© Springer-Verlag GmbH 2013

STELLENANZEIGE

UNIVERSITÄT LEIPZIG

Medizinische Fakultät

Für das Carl-Ludwig-Institut für Physiologie, Abteilung I, an der Universität Leipzig suchen wir eine/einen

Wissenschaftliche/-n Mitarbeiter/-in (1971) (befristet auf zwei Jahre - Verlängerung möglich, Vollzeit)

Wir suchen eine/-n wissenschaftliche/-n Mitarbeiter/-in mit Interesse an neurophysiologischen Fragestellungen. Unser Forschungsschwerpunkt ist die Kommunikation zwischen Nervenzellen. Momentan untersuchen wir die hochfrequente synaptische Übertragung von Moosfasern zu Körnerzellen des Kleinhirns auf der Ebene von Proteinen, Zellen und Netzwerken.

Wir bieten ein anregendes wissenschaftliches Umfeld in einem jungen dynamischen Team mit vielfältigen Gestaltungsmöglichkeiten. In unserer multidisziplinären Arbeitsgruppe kombinieren wir innovative elektrophysiologische und bildgebende Methoden (siehe auch Hallermann et al. *Neuron* 2010, Hallermann et al. *Nat Neurosci* 2012, Hallermann&Silver *Trends Neurosci* 2013).

Eine Beteiligung am Unterricht von Studenten der Human- und Zahnmedizin ist erwünscht. Die Gelegenheit zur Habilitation ist gegeben.

Gründe, die für Sie sprechen:

- Promotion (MD oder PhD)
- Erfahrung mit anspruchsvollen elektrophysiologischen Methoden
- Teamfähigkeit

Ihre Kontaktperson in unserem Haus:

Leiter der Abteilung I am Carl-Ludwig-Institut für Physiologie
Herr Professor Stefan Hallermann, Telefon: +49 341/97-15500

Wenn wir Ihr Interesse geweckt haben, freuen wir uns auf Ihre aussagekräftige Bewerbung.

Frauen werden ausdrücklich zur Bewerbung aufgefordert. Schwerbehinderte Bewerber/innen werden bei gleicher Eignung bevorzugt berücksichtigt.

Ihre üblichen Unterlagen senden Sie bitte bis zum **13.09.2013** per E-Mail an: **hallermann@medizin.uni-leipzig.de**

Wir bitten darum, keine Bewerbungsmappen zu verwenden sowie ausschließlich Kopien einzureichen, da Ihre Unterlagen nach Abschluss des Bewerbungsverfahrens datenschutzgerecht vernichtet werden.