



Angsterkrankungen: Genetische Grundlagen

Katharina Domschke

Zusammenfassung

Die Entstehung von Angsterkrankungen ist komplex-genetisch mit einem Zusammenwirken von genetischen Faktoren (Heritabilität: 32-67%) und zahlreichen Umweltfaktoren. Mehrere chromosomale Risikoregionen und mögliche risikoe erhöhende genetische Varianten wurden bereits identifiziert, wobei insbesondere das Neuropeptid S-Rezeptor-Gen (*NPSRI*) kürzlich als vielversprechendes neues Vulnerabilitätsgen von Angst beschrieben wurde. Gen-Umwelt-Interaktionsstudien und epigenetische Untersuchungen belegen die komplexe Interaktion von genetischen Faktoren und psychosozialen Einflüssen bei der Entstehung von Angsterkrankungen. Die Untersuchung intermediärer Phänotypen von Angsterkrankungen wie z.B. neuraler Aktivierungsmuster oder des Schreckreflexes tragen zur funktionellen Charakterisierung von genetischen Risikovarianten bei. Erste therapiegenetische Untersuchungen zeigen einen genetischen Einfluss auf pharmakotherapeutische und psychotherapeutische Interventionen bei Angsterkrankungen. Die Identifikation von Risikogenen der Angst hat zwar derzeit noch keinen prädiktiven oder diagnostischen Wert, kann aber über das bessere Verständnis der neurobiologischen Mechanismen zur Entwicklung innovativer sowie individualisierter Therapieansätze beitragen.

Abstract

The pathogenesis of anxiety disorders is multifactorial with an interaction of genetic (heritability estimates: 32-67%) and environmental factors. Molecular genetic studies point to some anxiety risk loci and vulnerability genes, with particular support for the neuropeptide S receptor gene (*NPSRI*) as a promising novel candidate. Additionally, risk genes and stressful life events have been reported to interactively influence the risk of anxiety disorders, potentially mediated by epigenetic processes. Intermediate phenotypes of anxiety such as neural activation patterns or the startle reflex have been shown to be partly driven by genetic variants. Pharmaco- and psychotherapy-genetic studies provide evidence for certain risk genes to confer interindividual variability in response to therapeutic interventions in anxiety disorders. Genetic research in anxiety disorders, though presently of no diagnostic or predictive value, might contribute to the development of innovative and individually tailored therapeutic approaches for patients with anxiety disorders.

Keywords: molecular genetics; gene-environment interaction; imaging genetics; epigenetics; pharmacogenetics

Als Angsterkrankungen werden nach der europäischen International Classification of Diseases (ICD-10) die „Phobischen Störungen“, d.h. objekt- oder situationsgebundene Angsterkrankungen, die mit einem ausgeprägten Vermeidungsverhalten einhergehen, und die sogenannten „Anderen Angststörungen“, die sich nicht auf ein spezifisches Objekt oder eine bestimmte Situation beziehen, verstanden (Abbildung 1).

Zu den „Phobischen Störungen“ zählen die *Agoraphobie*, d.h. die Furcht vor Menschenmengen, öffentlichen Plätzen oder Reisen fern von zu Hause, die *Soziale*

Phobie, d.h. die unangemessene Furcht vor sozialen Situationen, leistungsbezogenem Versagen und interpersonaler kritischer Bewertung, sowie die *Spezifischen Phobien*, d.h. die irrationale Furcht vor bestimmten Situationen oder Objekten wie Tieren, engen Räumen, großer Höhe, Flugzeugen oder Blut-/Spritzen-assoziierten Situationen. Objekt- bzw. situationsunspezifische Angsterkrankungen umfassen die *Panikstörung*, d.h. unvorhersehbar auftretende wiederkehrende schwere Angstattacken einhergehend mit Herzklopfen, Brustschmerzen, Erstickungsgefühlen, Schwin-

del und Entfremdungsgefühlen (Depersonalisation oder Derealisation) sowie der Furcht zu sterben oder die Kontrolle zu verlieren, sowie die *Generalisierte Angststörung*, die durch frei flottierende Angst, übertriebene zukunftsgerichtete Sorgen und Katastrophenerwartung bzgl. Nahestehender und eine autonom-nervöse Hyperaktivität gekennzeichnet ist.

Angsterkrankungen gehören zu den häufigsten psychischen Erkrankungen: Die 12-Monatsprävalenz beträgt nach einer aktuellen Studie 14 Prozent, d.h. 14% der Bevölkerung in Europa – entsprechend 61,5 Millionen Menschen – sind oder waren in den letzten 12 Monaten von einer Angsterkrankung betroffen. Weiterhin gehen Angsterkrankungen als viertesterste neuropsychiatrische Erkrankungsgruppe in Europa mit einer hohen sozioökonomischen Belastung einher. Frauen leiden etwa zwei- bis dreimal häufiger an einer Angsterkrankung als Männer.

Die Entstehung von Angsterkrankungen ist – wie auch die des Bluthochdrucks, des Diabetes mellitus oder von Asthma – komplex mit einem Zusammenwirken von biologischen Faktoren, Umweltfaktoren (z.B. Kindheitstraumata, gegenwärtige belastende Lebensereignisse) und psychologischen Mechanismen (z.B. Konditionierung, psychophysiologisches Krankheitsmodell, psychodynamische Krankheitsmodelle). Unter den biologischen Ursachen von Angsterkrankungen sind genetische Faktoren, die sich auf verschiedensten Ebenen wie der Expression von Rezeptoren oder Transportern, dem Neurotransmitterhaushalt, der neuronalen Netzwerkebene oder neurophysiologischen/neuropsychologischen Phänotypen auswirken, ganz besonders hervorzuheben. In diesem Artikel wird daher die Rolle genetischer Faktoren bei der Entstehung von Angsterkrankungen – beginnend mit der klinisch-genetischen und molekulargenetischen Forschung über Gen-Umwelt-Interaktionsstudien („GxE“-Studien), epigenetische Untersuchungen, „Imaging Genetics“-Studien und die Genetik weiterer intermediärer Phänotypen bis hin zu pharmako-/psychotherapiegenetischen Studien (Abbildung 2) – in groben Zügen beleuchtet und im Hinblick auf diagnostische und therapeutische Implikationen sowie ethische Aspekte diskutiert. Für eine detailliertere bzw. weiterführende Darstellung dieses Themengebiets sei auf Übersichtsartikel und Buchkapitel (z.B. Domschke und Deckert 2012; Domschke et al. (2012); Genetik von Angststörungen. In: Rupperecht, R. und Kellner M. (Hrsg.)

Angststörungen. Klinik, Forschung, Therapie. Stuttgart: Kohlhammer Verlag, 18-138, ISBN 978-3-17-021085-1) bzw. auf die entsprechenden Kapitel in der aktuellen Ausgabe besonders hinsichtlich der Genetik des neuronalen Angstnetzwerks (Wotjak und Pape in dieser Ausgabe), der Interaktion von genetischen Faktoren und Umwelteinflüssen bei der Entstehung von Angst (Sachser und Lesch in dieser Ausgabe) sowie der genetischen Risikofaktoren von neuropsychologischen Phänotypen wie der Kontextkonditionierung (Glotzbach-Schoon et al. in dieser Ausgabe) hingewiesen.

Klinische Genetik

Der Beitrag genetischer Faktoren zur Entstehung einer Erkrankung lässt sich über klinisch-genetische Studien, die Famili-

Exkurs 1

Klinische Genetik

Familienstudien treffen über den Vergleich des Erkrankungsrisikos von Angehörigen Betroffener mit dem in der Allgemeinbevölkerung eine Aussage über die sogenannte „Familiärität“, also die Summe gemeinsamer familiärer Umwelteinflüsse und genetischer Faktoren bei der Entstehung einer Erkrankung. *Zwillingsstudien* vergleichen die sogenannte Konkordanz, d.h. das Vorliegen der Erkrankung bei beiden Zwillingen, zwischen eineiigen (monozygoten) und zweieiigen (dizygoten) Zwillingspaaren. Signifikant höhere Konkordanzraten bei eineiigen im Vergleich zu zweieiigen Zwillingen lassen auf den Einfluss genetischer Faktoren („Heritabilität“) schließen. *Adoptionsuntersuchungen* prüfen, ob das Erkrankungsrisiko in den biologischen Eltern oder den Adoptiveltern begründet liegt, und treffen damit ebenfalls eine Aussage über den Anteil der genetischen Komponente in der Genese der Erkrankung. *Segregationsanalysen* erlauben Rückschlüsse auf die Art des Erbganges auf Basis der klassischen Mendel'schen Vererbungsgesetze.

enstudien, Zwillingsstudien, Adoptionsuntersuchungen und Untersuchungen zum Erbgang (Segregationsstudien) umfassen (Exkurs 1), näher definieren.

Familienstudien konnten für die Panikstörung, die Generalisierte Angststörung und die Spezifischen Phobien mit einem im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung etwa

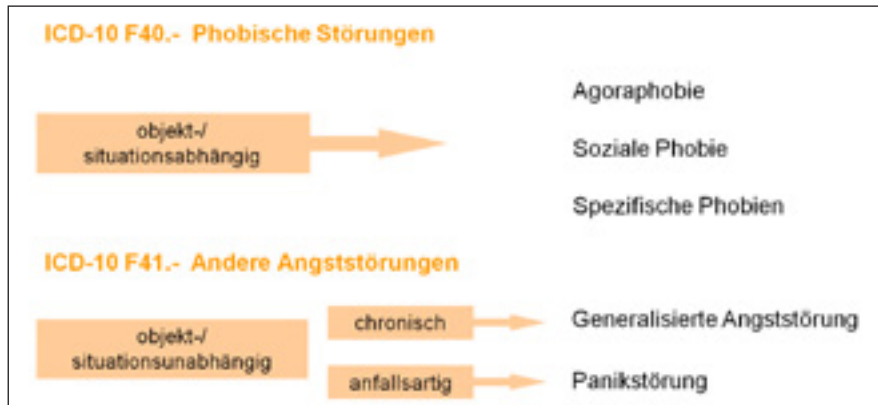


Abb. 1: Klassifikation der Angstkrankungen nach der International Classification of Diseases (ICD-10)

drei- bis fünffach erhöhtem Erkrankungsrisiko bei Angehörigen ersten Grades eine erhöhte „Familiärität“ dieser Angstkrankungen feststellen.

Eine erhöhte Familiärität gilt als Hinweis auf das Wirken genetischer Faktoren, wobei die in Familienstudien gefundene Risikoerhöhung nicht zwingend genetisch bedingt sein muss, da Familien neben ihrer genetischen Ausstattung auch Umwelteinflüsse wie z.B. bestimmte Erziehungsstile und traumatische Lebensereignisse gemeinsam sein können. Zur genaueren Bestimmung des tatsächlichen Anteils der genetischen Faktoren bei der Entstehung der Erkrankung werden daher Zwillingsstudien herangezogen. Nach einer Metaanalyse liegt die Heritabilität von Angstkrankungen zwischen 32 und 67% (Tabelle 1), wobei die jeweils verbleibende Varianz durch individuelle Umwelteinflüsse erklärt wird (Hettema et al. 2001).

Diesem genetischen Einfluss auf die Entstehung von Angstkrankungen liegt allerdings kein eindeutiger Erbgang nach Mendel'schen Mustern zugrunde, wie dies bei monogenetischen Erkrankungen (z.B. Chorea Huntington) der Fall ist. Bei Angstkrankungen spricht man vielmehr von sogenannten „komplex-genetischen Erkrankungen“, zu deren Entstehung mehrere ‚Vulnerabilitätsgene‘ in individueller

Kombination und/oder Wechselwirkung untereinander („Epistase“) sowie in Interaktion mit Umweltfaktoren beitragen.

Molekulare Genetik

Die Identifikation dieser ‚Vulnerabilitätsgene‘ oder ‚Risikogene‘ ist Ziel von molekulargenetischen Untersuchungen wie z.B. Kopplungs/„Linkage“-Studien und Assoziationsstudien bzw. Genom-weiten Assoziationsstudien (Exkurs 2).

Kopplungsuntersuchungen weisen auf mehrere Risikoregionen („Risikoloki“) im menschlichen Genom hin, die in Familien mit Angstkrankungen kosegregieren. Für die Panikstörung wurden potenzielle Risikoloki auf den Chromosomen 1p, 4q, 7p, 9q, 11p, 15q und 20p, für die Agoraphobie auf Chromosom 3q und für die Soziale bzw. die Spezifischen Phobien auf den Chromosomen 16q und 14p identifiziert (Abbildung 3). Die bisher berichteten Risikoloki sind allerdings noch sehr groß sind und umfassen bis zu Hunderte von Genen.

Assoziationsstudien bei Angstkrankungen fokussierten bislang hauptsächlich auf aus Tiermodellen (z.B. Knockout-Mäuse), Provokationsstudien (z.B. Cholezystokinin (CCK)-Challenge, Koffein-Challenge) oder psychopharmakologischen Überlegungen (z.B. Wirksamkeit von selektiven Sero-

Tab. 1: Beitrag genetischer Faktoren („Heritabilität“) zur Pathogenese von Angstkrankungen; CI: 95% Konfidenzintervall; nach Hettema et al. 2001.

	Heritabilität
Agoraphobie	67% (CI 24%-63%)
Soziale Phobie	51% (CI 39%-64%)
Blut-Spritzen-Phobie	59% (CI 43%-78%)
Panikstörung	48% (CI 41%-54%)
Generalisierte Angststörung	32% (CI 24%-39%)

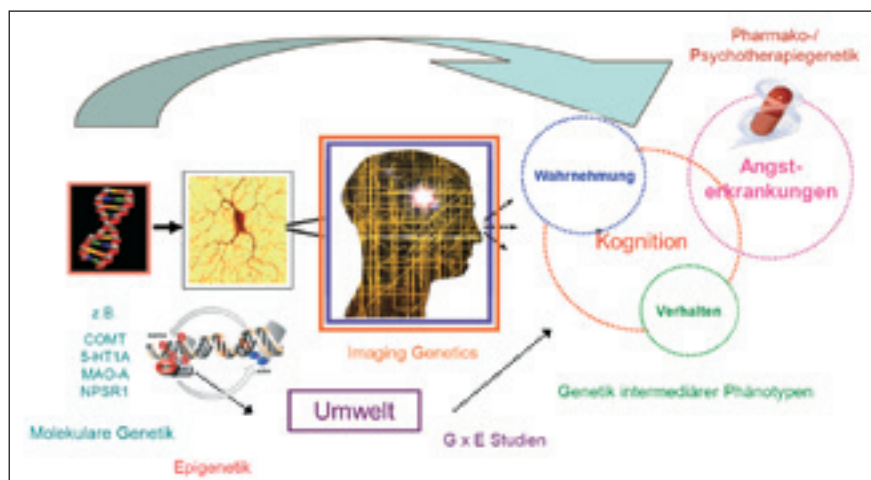


Abb. 2: Patho-Genetik von Angsterkrankungen

Varianten z.B. in den Catechol-O-Methyltransferase (*COMT*), Serotonin 1A-Rezeptor (*HTR1A*), Monoaminooxidase A (*MAO-A*) und Neuropeptid S-Rezeptor (*NPSR1*)-Genen scheinen das Risiko für Angsterkrankungen – ggf. über eine epigenetische Ebene vermittelt – in Interaktion mit Umweltfaktoren (G x E; „gene-environment-interaction“) zu erhöhen und wirken in der Pathogenese von Angsterkrankungen auf verschiedenen Ebenen wie der zellulären Ebene (z.B. Expression von Rezeptoren oder Transportern, Neurotransmitterhaushalt) und der neuronalen Netzwerkebene („Imaging Genetics“) sowie durch die Beeinflussung krankheitsrelevanter neurophysiologischer oder neuropsychologischer Merkmale („intermediäre Phänotypen“). Weiterhin scheinen genetische Faktoren den Erfolg einer Pharmako- bzw. Psychotherapie bei Angsterkrankungen mit zu bestimmen. Abb. modifiziert nach Daniel R. Weinberger, MD, Second International Imaging Genetics Program, 2006 (http://www.imaginggenetics.uci.edu/presentations/2006/Weinberger_2006.pdf)

Exkurs 2

Molekulare Genetik

Bei *Kopplungs-/„Linkage“-Untersuchungen* wird geprüft, ob bestimmte Varianten genetischer Marker in Familien nur oder überzufällig häufig bei den Erkrankten auftreten. Die Methode der Kopplungsuntersuchung erlaubt hypothesenfrei die Lokalisation von für die Krankheit womöglich kausal relevanter Chromosomenabschnitte. Bei komplexen Erkrankungen ist ihre Sensitivität jedoch meist zu gering, nachdem Vulnerabilitätsgene nur einen jeweils kleinen Beitrag zur Entstehung der Erkrankung leisten. *Assoziationsstudien* untersuchen im Gegensatz zu den hypothesenfreien Kopplungsuntersuchungen typischerweise sogenannte Kandidatengene, d.h. Gene, für die a priori eine Rolle bei der Entstehung der zu untersuchenden Erkrankung angenommen wird. So wird die Häufigkeit des Auftretens einer vermutlich relevanten genetischen Variante (Polymorphismus) in einer Stichprobe von erkrankten Personen und in einer Stichprobe nicht erkrankter oder für die Gesamtpopulation repräsentativer Personen verglichen. Wird

der genetische Marker signifikant häufiger im Patientenkollektiv gefunden als bei den Kontrollen, kann geschlossen werden, dass entweder die Variante selbst oder eine im Kopplungsungleichgewicht mit dem untersuchten Marker („*linkage disequilibrium*“) gelegene Variante einen Vulnerabilitätsfaktor für die jeweilige Erkrankung darstellt. Diese Methode hat bei entsprechender Stichprobengröße den Vorteil einer hohen Sensitivität auch für Gene mit sehr kleinem Beitrag zur Entstehung der Erkrankung (Erhöhung des relativen Risikos um einen Faktor zwei oder Beitrag zur Gesamtvarianz von 2% bis 3%). Ein weiterer Ansatz, der erst in jüngster Zeit aufgrund der Vervollständigung der Sequenzierung des menschlichen Genoms und der Fortschritte in der notwendigen Hochdurchsatz-Genotypisierungstechnik möglich geworden ist, sind sogenannte *Genom-weite Assoziationsstudien (GWAS)*. Hier werden mehrere hunderttausend, das gesamte menschliche Genom repräsentierende Marker hypothesenfrei auf Assoziation mit der betreffenden Erkrankung untersucht, wovon man sich neben robusteren Befunden auch die Identifikation neuer Kandidatengene für komplex-genetische Erkrankungen verspricht.

tonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRIs) oder Monoaminooxidase A (*MAO-A*)-Inhibitoren bei Angststörungen) abgeleitete Kandidatengene. So wurden bei der Panikstörung Assoziationen – zu denen allerdings zum Teil auch Non-Replikationen vorliegen – mit Polymorphismen in klassischen Kandidatengenen wie für den Adenosin A2A-Rezeptor (*ADORA2A*), den Cholezystokinin B-Rezeptor (*CCK-B*), die Monoaminooxidase A (*MAO-A*), die Catechol-O-Methyltransferase (*COMT*) und den Serotonin 1A-Rezeptor (*HTR1A*) berichtet. Im Detail waren z.B. die jeweils aktiveren Allele des *COMT* val158met Polymorphismus und des *MAO-A* „*variable number tandem repeat*“ (VNTR) Polymorphismus, die über eine erhöhte Enzymaktivität zu einer erniedrigten Verfügbarkeit von Katecholaminen und Serotonin im synaptischen Spalt führen, mit der Panikstörung assoziiert. Bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang, dass die jeweils aktiveren *COMT*- und *MAO-A*-Varianten spezifisch bei Frauen das genetische Risiko für die Panikstörung erhöhten, was zur biologischen Erklärung der höheren Prävalenz von Angsterkrankungen bei Frauen im Vergleich zu Männern beitragen könnte. Varianten in den Genen für den Dopamintransporter (*DAT1*), den Serotonin 2A-Rezeptor (*HTR2A*), *COMT* und *MAO-A* scheinen eine Rolle bei der Sozialen Phobie, den Spezifischen Phobien bzw. der Generalisierten Angststörung zu spielen. Die bisherigen Assoziationsbefunde sind allerdings bis auf wenige Ausnahmen noch als vorläufig zu bewerten und zudem mit Risikoerhöhungen meist um einen Faktor kleiner 2, also mit einem relativ kleinen Effekt verbunden (zur Übersicht siehe Domschke und Deckert 2012).

In jüngster Zeit gilt neben den klassischen Neurotransmittersystemen vor allem der Rolle von Neuropeptiden großes wissenschaftliches Interesse: Neben dem Neuropeptid Y-System wurde auf der Basis von Tiermodellen das Neuropeptid S (NPS)-System, das u.a. über eine hohe Expression im Locus coeruleus eng mit der noradrenergen Transmission verknüpft ist, als vielversprechender neuer Kandidat bei der Pathogenese von Angst und „*Arousal*“, d.h. ängstlicher Übererregbarkeit in Form von erhöhter Aufmerksamkeit, Wachheit oder Reaktionsbereitschaft, propagiert. So wurde in Tierstudien ein anxiolytischer, jedoch gleichzeitig „*Arousal*“ erhöhender Effekt von NPS selbst, einem 20 Aminosäuren umfassenden Peptid, wie auch von Agonisten am Neuropeptid S-Rezeptor (*NPSR*) gefunden. Reziprok zeigten

Knockout-Mäuse für den Neuropeptid S-Rezeptor ein erhöhtes Angst-ähnliches Verhalten und gleichzeitig reduziertes Explorationsverhalten. Das für den Neuropeptid S-Rezeptor kodierende Gen (*NPSRI*) liegt beim Menschen auf dem kurzen Arm von Chromosom 7 (7p14.3) in einer Region, die in Kopplungsstudien als potenzieller Risikolokus für die Panikstörung identifiziert wurde (siehe oben). Ein sogenannter SNP („single nucleotide polymorphism“, d.h. ein Einzelbasenaustausch, im *NPSRI*-Gen (rs324981 A/T) führt zu einem Aminosäureaustausch von Asparagin zu Isoleucin (Asn/Ile), wobei das T-Allel (Ile) mit einer erhöhten NPSR-Expression und einer bis zu zehnfach erhöhten Effektivität von NPS am Rezeptor einhergeht. Nachdem das *NPSRI*-Gen also aufgrund seiner chromosomalen Lokalisation und basierend auf Befunden in Tiermodellen als exzellentes positionelles wie auch funktionelles Kandidatengen der Angst gelten kann, wurde die Rolle genetischer Variation des Neuropeptid S-Systems bei der Entstehung von Angst beim Menschen untersucht. Hierbei wurde das aktivere *NPSRI* T-Allel in mehreren unabhängigen Stichproben sowohl mit Panikstörung als auch mit der dimensionalen Variable der Angstsensitivität bei gesunden Probanden assoziiert gefunden (Domschke et al. 2011), was möglicherweise über die „Arousal“-erhöhende Wirkung von NPS erklärt werden kann.

Erste Genom-weite Assoziationsuntersuchungen (GWAS), bei denen das gesamte Genom hypothesenfrei auf Assoziation mit der betreffenden Erkrankung untersucht wird, erbrachten Hinweise auf bislang noch nicht mit der Pathogenese der Panikstörung in Verbindung gebrachte Kandidatengene. So wurde z.B. eine Genvariante des Transmembranproteins 132D (*TMEM132D*), welche zu einer erhöhten Expression dieses Proteins u.a. im frontalen Kortex führt, mit Panikstörung assoziiert gefunden. Zudem wurde in Tiermodellen gezeigt, dass Angst-ähnliches Verhalten bei der Maus mit einer Überexpression von *Tmem132d* mRNA im anterioren Cingulum, einer für die Verarbeitung von Angst-relevanten Stimuli relevanten Hirnregion, korreliert. Basierend auf diesen translationalen Ergebnissen gilt *TMEM132D* als vielversprechendes neues Risikogen für Angst, das ggf. über eine Störung der kortiko-limbischen Interaktion während der emotionalen Reizverarbeitung die Vulnerabilität speziell für die Panikstörung zu beeinflussen scheint (Erhardt et al. 2011).

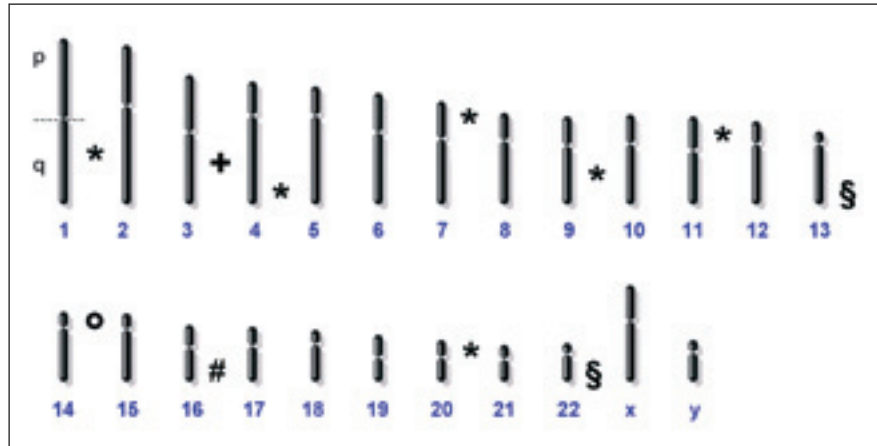


Abb. 3: Molekulare Genetik: Kopplungsbefunde bei Angststörungen
Kopplungsuntersuchungen weisen auf mehrere chromosomale Risikoregionen („Risikoloki“) für Angststörungen hin. Die bislang am robustesten gefunden Risikoloci für die verschiedenen Angststörungen sind jeweils rechts der Chromosomen angegeben: * = Panikstörung/Panikattacken; § = Paniksyndrom; + = Agoraphobie; ° = Spezifische Phobien; # = Soziale Phobie (siehe auch Abb. in Domschke, K., Jacob, C., Gajewska, A., Warrings, B. und Deckert, J. (2012): Genetik von Angststörungen. In: Rupprecht, R. und Kellner, M. (Hrsg.) *Angststörungen. Klinik, Forschung, Therapie*. Stuttgart: Kohlhammer Verlag, 118-138; ISBN 978-3-17-021085-1)

Gen-Umwelt-Interaktionsstudien

Nachdem Familien- und Zwillingsstudien neben einem signifikanten Einfluss genetischer Faktoren auf die Entstehung der Angststörungen auch deutliche Hinweise auf die Rolle von Umweltfaktoren erbracht haben und aus Tiermodellen bekannt ist, dass die Auswirkungen negativer Lebensereignisse auf die Entwicklung des Angstphänotyps maßgeblich durch die genetische Disposition des Tiers beeinflusst sind (siehe im Detail Sachser und Lesch in dieser Ausgabe), liegt ein weiterer Schwerpunkt der genetischen Forschung auf Gen-Umwelt-Interaktionsstu-

dien („gene x environment“, „GxE“ Studien). Als risikoe erhöhende Umweltfaktoren bei der Entstehung von Angststörungen wurden sowohl kritische Lebensereignisse kurz vor Erkrankungsbeginn (z.B. Erkrankungen/Verletzungen, Todesfälle, Trennungen/Scheidungen, finanzielle Probleme, etc.) als auch belastende Lebensereignisse während der Kindheit (emotionaler und/oder körperlicher Missbrauch, emotionale und/oder körperliche Vernachlässigung, sexuelle Gewalt) identifiziert.

So wurde ein interaktiver Effekt des kürzeren, weniger aktiven S-Allels der Serotonintransporter *5-HTTLPR*-Genvariante

Exkurs 3

Epigenetik

Epigenetische Prozesse umfassen Mechanismen, die die Aktivität von Genen oder sogar ganzen Chromosomenabschnitten wesentlich mitbestimmen, wie z.B. die Methylierung der Base Cytosin (MeC) in Cytosin/Guanin-reichen Regionen („CpG Islands“) in der Steuerungsregion eines Gens („Promotor“) oder die Acetylierung von Histonen, um die die DNA gepackt ist. Die Methylierung eines Gens durch die DNA-Methyltransferase (DNMT) kann dazu führen, dass die DNA weniger gut ablesbar, d.h. in geringerem Ausmaß in

RNA transkribierbar ist, und damit das Gen in inaktiver Form vorliegt („silencing“). Eine Acetylierung von Histonen führt hingegen vermutlich zu einer vermehrten Genaktivität bzw. Proteinexpression, indem der DNA-Strang „entpackt“ wird und damit für die RNA-Polymerase besser abzulesen ist. Epigenetische Prozesse sind – im Gegensatz zur statischen DNA selbst – flexible und zeitlich dynamische Mechanismen, die wesentlich von Umweltfaktoren beeinflusst werden. Dementsprechend könnte epigenetischen Mechanismen eine bedeutende Funktion an der Schnittstelle von genetischen Risikofaktoren und Umweltfaktoren bei der Entstehung von komplex-genetischen Erkrankung zukommen.



und belastenden Lebensereignissen auf Angsterkrankungen im allgemeinen gefunden, was in Zusammenschau mit ähnlichen Befunden bei Rhesusaffen und Serotonintransporter-Knockout-Mäusen auf eine entscheidende Rolle des Serotonintransporter-Gens im Zusammenspiel mit widrigen Umwelteinflüssen bei der Entstehung von Angst und Angsterkrankungen hinweist (siehe im Detail Sachser und Lesch in dieser Ausgabe). Die Generalisierte Angststörung scheint interaktiv von Neuropeptid Y (NPY)-Genvariation und Exposition gegenüber traumatischen Ereignissen beeinflusst zu sein. Weiterhin wurde ein interaktiver Einfluss des kürzeren S-Allels der Serotonintransporter 5-HTTLPR-Genvariante sowie des Neuropeptid S-Rezeptor (NPSR1) T-Risikoallels mit belastenden Kindheitserlebnissen oder erst kürzlich erlebten traumatischen Ereignissen auf den dimensionalen Phänotyp der Angstsensitivität beobachtet (z.B. Klauke et al. im Druck).

Epigenetik

Trotz dieser ersten vielversprechenden Ergebnisse auf dem Feld der Genetik und der Gen-Umwelt-Interaktionsstudien bei Angsterkrankungen muss festgestellt werden, dass zu diesen Befunden in der Literatur auch Nicht-Replikationen oder gegensätzliche Befunde vorliegen. Weiterhin scheinen die bereits identifizierten Risikogene mit individuellen Effekten von 2-3% nur einen kleinen Teil der Gesamt-Heritabilität auszumachen, sodass sich das Feld der psychiatrischen Genetik mit der sogenannten „hidden heritability“ konfrontiert sieht. Neben einer mangelnden statistischen Power der einzelnen Studien, Unzulänglichkeiten des a priori Kandidatengenansatzes, ethnisch unterschiedlichen Stichprobenzusammensetzungen (Populations-Stratifikation) oder der hohen Komplexität des untersuchten klinischen Phänotyps werden in jüngster Zeit epigenetische Prozesse als mögliche Ursache der „hidden heritability“ vermutet (Exkurs 3).

Spezifisch mit Blick auf Angsterkrankungen beim Menschen liegt bislang nur eine Studie bei der Panikstörung vor: So wurde kürzlich in einer Stichprobe von 65 Patienten mit Panikstörung eine signifikante Assoziation von DNA-Hypomethylierung des Monoaminoxidase A-Gens (MAO-A) mit der Erkrankung insbesondere bei Frauen gefunden. Unter der Annahme einer Zunahme der Genexpression durch Abnahme der Methylierung

würde eine MAO-A-Hypomethylierung zu einer erhöhten Aktivität der Monoaminoxidase A und damit einer verminderten Verfügbarkeit von Noradrenalin und Serotonin führen, was bei Angsterkrankungen pathomechanistisch relevant sein könnte. Interessanterweise schienen in dieser Studie negative Lebensereignisse mit einer Hypomethylierung des MAO-A-Gens und damit ggf. einer Risikoerhöhung, positive Lebensereignisse mit einer relativen Hypermethylierung und damit womöglich einer Resilienzerhöhung bzgl. Angsterkrankungen einherzugehen (Domschke et al. 2012).

Genetik intermediärer Phänotypen

Bisherige molekulargenetische Untersuchungen wurden vorrangig in Stichproben von Patienten durchgeführt, deren jeweilige Angsterkrankung nach operationalisierten Kriterien der amerikanischen bzw. europäischen Klassifikationssysteme (DSM-IV bzw. ICD-10) diagnostiziert wurde. Diese Krankheitsphänotypen setzen sich jedoch aus einer Reihe unterschiedlicher, ätiologisch möglicherweise heterogener psychopathologischer und neurobiologischer Merkmale sowie Schwere- und Verlaufsscharakteristika zusammen. Dies erschwert die Identifikation von Risikogenen, die womöglich jeweils nur für die Ausprägung einzelner Erkrankungsmerkmale verantwortlich sind. Bei der Untersuchung genetischer Risikofaktoren für komplex-genetische Erkrankungen, also auch für Angsterkrankungen, wird daher zunehmend das Konzept der sogenannten „intermediären Phänotypen“ bzw. „Endophänotypen“ verfolgt. Intermediäre Phänotypen stellen mit der Krankheit assoziierte, eng umschriebene psychopathologische oder neurobiologische Charakteristika dar, von denen ein unmittelbarer kausaler Zusammenhang mit dem zugrundeliegenden Genotyp erwartet wird. Als intermediäre Phänotypen von Angsterkrankungen dienen z.B. neurophysiologische Marker wie sympathikotone Reaktionen, Kohlendioxid(CO₂)/Cholezystokinin(CCK4)-Reaktivität oder der Startle Reflex (Schreck-Reflex) sowie Angst-relevante neuropsychologische Phänotypen wie z. B. „behavioral inhibition“ (Verhaltenshemmung), „trait anxiety“ (Eigenschaftsangst), „harm avoidance“ (Schadensvermeidung) oder Kontextkonditionierung (siehe im Detail Glotzbach-Schoon et al. in dieser Ausgabe). So wurde z.B. eine erhöhte sympathikotone Reaktion mit Adenosin A2A-Rezeptor (ADORA2A)-

Varianten bei Blut-Spritzen-Phobie bzw. mit dem funktionellen Neuropeptid S-Rezeptor (NPSR1)-Polymorphismus bei Panikstörung in Verbindung gebracht. Der Startle Reflex wurde in mehreren Studien durch genetische Risikofaktoren wie z.B. funktionelle Polymorphismen in den Catechol-O-Methyltransferase (COMT), Serotonintransporter (5-HTT) und Adenosin A2A-Rezeptor(ADORA2A)-Genen beeinflusst gefunden. Kohlendioxid(CO₂)-induzierte Panikattacken waren mit dem funktionellen Promotorpolymorphismus im Serotonintransporter-Gen (5-HTTLPR) assoziiert, der weiterhin einen Teil der genetischen Varianz der dimensional Phänotypen „harm avoidance“ und Neurotizismus in einer amerikanischen Stichprobe von gesunden Probanden erklärte. „behavioral inhibition“ wurde schließlich mit einem Polymorphismus des Corticotropin Releasing Hormon-Gens (CRH) assoziiert gefunden.

Unter der Bezeichnung „Imaging Genetics“ versteht man einen Forschungsansatz, bei dem Resultate aus bildgebenden Verfahren wie z.B. der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) als intermediäre Phänotypen für komplex-genetische Erkrankungen zugrunde gelegt werden. Bei Angsterkrankungen liegt hier der Fokus besonders auf der Untersuchung von Regionen des neuronalen Angstnetzwerks wie z.B. der Amygdala, des anterioren Cingulums und des präfrontalen bzw. orbitofrontalen Kortex (siehe auch Wotjak und Pape in dieser Ausgabe). So wurden unter Verwendung des „Imaging Genetics“ Ansatzes bei der Sozialen Phobie in Provokationssituationen (öffentliches Sprechen, emotional negative Stimuli) Varianten in den Serotonintransporter (5-HTT) und Tryptophan-Hydroxylase 2 (TPH2)-Genen mit erhöhter Amygdala-Aktivität sowohl in der Positronenemissionstomographie(PET) als auch in der fMRT assoziiert gefunden. Bei der Panikstörung waren Varianten der Catechol-O-Methyltransferase (COMT) und Serotonin 1A-Rezeptor (HTR1A)-Gene mit einer kortikolimbischen Dysfunktion während der Verarbeitung emotionaler Reize assoziiert (zur Übersicht siehe Domschke und Dannlowski 2010). Kürzlich wurde weiterhin der bereits mit Panikstörung assoziiert gefundene Neuropeptid S-Rezeptor (NPSR1)-A/T Polymorphismus mit neuralen Aktivierungskorrelaten der emotionalen Reizverarbeitung in Verbindung gebracht (Abbildung 4). In Antwort auf negative emotionale Stimuli („emotional faces“) war das NPSR1 T-Risiko-Allel bei gesunden Probanden mit einer erhöhten

Amygdalaaktivität, bei Patienten mit Panikstörung mit einer erniedrigten Aktivität in inhibitorisch auf die Amygdala wirkenden Regionen wie dem präfrontalen bzw. orbitofrontalen Kortex und dem anterioren Cingulum assoziiert (Dannlowski et al. 2011; Domschke et al. 2011).

Pharmako-/Psychotherapiegenetik

Für die Behandlung von Angsterkrankungen stehen eine Reihe von hocheffektiven Psychopharmaka wie z.B. selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI), Serotonin- und Noradrenalinwiederaufnahmehemmer (SNRI) und der Kalzium-Kanal-Modulator Pregabalin sowie psychotherapeutische Interventionen wie die kognitive Verhaltenstherapie zur Verfügung. Allerdings sprechen ca. 30% der Patienten nicht auf die initiale Therapie an, was z.T. mehrere Umstellungsphasen und damit für die Patienten eine längere Leidenszeit bzw. das Gesundheitssystem eine höhere finanzielle Belastung bedeutet. Als Gründe für diese initiale Non-Response wurden multiple Faktoren wie Non-Compliance, d.h. unzureichende Therapietreue auf Seiten des Patienten z.B. durch Nichteinnahme oder nur unregelmäßige Einnahme der Medikation, Alter, Dauer der Erkrankung, psychische und somatische Komorbiditäten sowie Persönlichkeitsfaktoren genannt. Zusätzlich bestimmen aber auch biologische, insbesondere genetische Faktoren über ihre Wirkung auf die Pharmakodynamik und -kinetik den Erfolg einer Pharmakotherapie wie auch deren Nebenwirkungen („Pharmakogenetik“). Bzgl. des Ansprechens auf eine anxiolytische Pharmakotherapie mit Antidepressiva bei Angststörungen liegen bislang folgende pharmakogenetische Studien vor: Vier Untersuchungen berichten von einem signifikanten Einfluss des funktionellen Promotorpolymorphismus des Serotonintransporter-Gens (*5-HTTLPR*) auf die Therapieantwort unter SSRIs bei der Panikstörung, der Sozialen Phobie und der Generalisierten Angststörung. Bei der Panikstörung und der Generalisierten Angststörung wurde zudem ein signifikanter modulierender Einfluss des Serotonin 1A-Rezeptor-Gens (*HTR1A*) auf die Therapieantwort unter SSRIs gefunden. Das Ansprechen auf eine antidepressive Therapie bei Patienten mit Generalisierter Angststörung scheint weiterhin durch Varianten in den Genen für den Serotonin 2A-Rezeptor (*HTR2A*), die Catechol-O-Methyltransferase (*COMT*), den Corticotropin-Releasing Hormon-Rezeptor

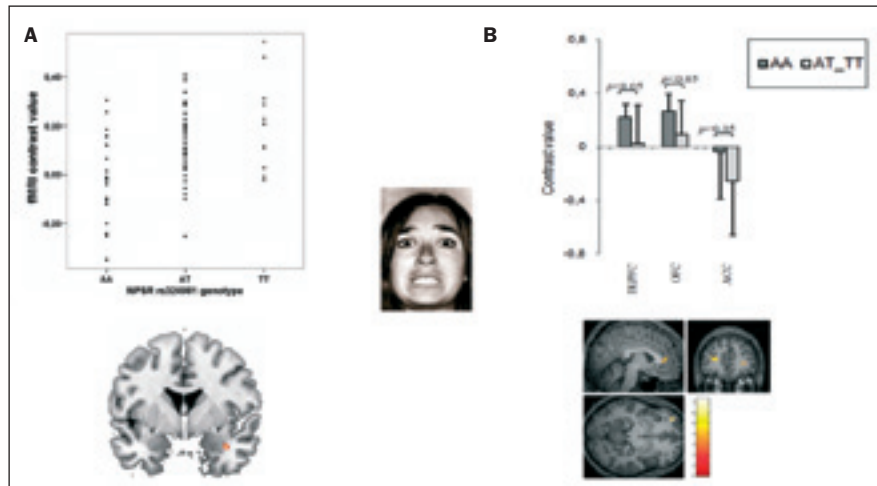


Abb. 4: „Imaging Genetics“: Neuropeptid S Rezeptor (*NPSR1*) A/T-Polymorphismus und emotionale Reizverarbeitung. **A)** Assoziation des aktiveren *NPSR1* T-Allels mit erhöhter Amygdalaaktivierung als Antwort auf ängstliche Gesichtsreize bei gesunden Probanden (aus: Dannlowski et al. 2011) **B)** Assoziation des aktiveren *NPSR1* T-Allels mit erniedrigter Aktivität des dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC), des orbitofrontalen Kortex (OFC) und des anterioren Cingulums (ACC) als Antwort auf ängstliche Gesichtsreize bei Patienten mit Panikstörung (aus: Domschke et al. 2011)

1 (*CRHR1*), den Dopamin D3-Rezeptor (*DRD3*), das „Member 1“ der „Nuclear Receptor Subfamily Group C“ (*NR3C1*) sowie die Phosphodiesterase 1A (*PDE1A*) beeinflusst zu sein (z.B. Perna et al. 2005).

Analog zu pharmakogenetischen Ansätzen begann in jüngster Zeit die Suche nach genetischen Prädiktoren des Ansprechens auf eine psychotherapeutische Intervention bei Angsterkrankungen. So wurde bei Kindern mit Angsterkrankungen eine signifikant bessere Therapieantwort auf eine kognitive Verhaltenstherapie bei Vorliegen des homozygoten Serotonintransporter *5-HTTLPR* SS-Genotyps sowie des Nerve Growth Factor (*NGF*) rs6330 T-Allels gefunden. In ähnlicher Weise wurde bei erwachsenen Patienten mit Panikstörung ein signifikanter Einfluss von funktionellen Polymorphismen im Catechol-O-Methyltransferase (*COMT*) sowie im Monoaminoxidase A (*MAO-A*)-Gen auf das Ansprechen auf eine kognitiv-verhaltenstherapeutische Intervention berichtet (Lonsdorf et al. 2010; Reif et al. im Druck).

Zusammenfassung und Ausblick

Die klinisch-genetische Forschung hat mit Heritabilitätswerten von 32-67% einen erheblichen Einfluss von genetischen Faktoren auf die Entstehung von Angsterkrankungen ergeben. Molekulargenetische Untersuchungen erbrachten Hinweise auf chromosomale Loci sowie einzelne Gen-

varianten, die das Risiko für Angsterkrankungen zu erhöhen scheinen, wie z.B. Loci auf den chromosomalen Abschnitten 1p, 3q, 4q, 7p, 9q, 11p, 14p, 15q, 16q und 20p sowie Varianten in den Genen für den Adenosin A2A-Rezeptor (*ADORA2A*), den Cholezystokin B-Rezeptor (*CCK-B*), die Monoaminoxidase A (*MAO-A*), die Catechol-O-Methyltransferase (*COMT*), den Serotonin 1A-Rezeptor (*HTR1A*) und den Neuropeptid S-Rezeptor (*NPSR1*). Erste Genom-weite Assoziationsuntersuchungen (GWAS) legen bislang noch nicht vermutete neue Kandidatengene für Angsterkrankungen wie z.B. *TMEM32D* nahe. Bei Angsterkrankungen handelt es sich jedoch nicht um monogenetische, sondern vielmehr um komplex-genetische Erkrankungen, zu deren genetischem Entstehungsmechanismus eine Vielzahl von Genen mit jeweils nur kleinem Einzeleffekt beiträgt. Weiterhin stehen bei komplex-genetischen Erkrankungen, also auch Angsterkrankungen, genetische Faktoren im Zusammenspiel mit zahlreichen Umweltfaktoren. Gen-Umwelt-Interaktionsstudien erbrachten dementsprechend erste Hinweise auf eine Interaktion von belastenden Lebensereignissen mit Varianten in den Serotonintransporter (*5-HTT*), Neuropeptid Y (*NPY*) und Neuropeptid S-Rezeptor (*NPSR1*)-Genen bei der Entstehung von Angst und Angsterkrankungen. Über die relativ statische DNA-Ebene hinaus scheinen dynamische epigenetische Mechanismen wie z.B. eine alterierte DNA-Methylierung des Mono-



aminoxidase A-Gens (*MAO-A*) in Interaktion mit Umweltfaktoren eine Rolle bei der Pathogenese der Angst zu spielen. Die Untersuchung intermediärer Phänotypen von Angsterkrankungen, wie z.B. unter Verwendung des sogenannten „*Imaging Genetics*“ Ansatzes, weist auf eine funktionelle Auswirkung von genetischen Risikofaktoren auf neuronaler Netzwerkebene hin. So konnten z.B. Varianten in den Genen für den Serotonintransporter (*5-HTT*), die Tryptophan-Hydroxylase 2 (*TPH2*) die Catechol-*O*-Methyltransferase (*COMT*), den Serotonin 1A-Rezeptor (*HTR1A*) und den Neuropeptid S-Rezeptor (*NPSR1*) mit einer dysfunktionalen kortiko-limbischen Interaktion bei der Verarbeitung emotionaler Reize in Verbindung gebracht werden. Schließlich liegen therapiegenetische Studien vor, die einen Einfluss z.B. der *5-HTT*, *HTR1A*, *HTR2A*, *COMT*, *CRHR1*, *DRD3*, *NR3C1* und *PDE1A*-Gene auf eine anxiolytische Pharmakotherapie mit Antidepressiva zeigen. Analog dazu weisen erste psychotherapiegenetische Studien darauf hin, dass der Erfolg einer kognitiven Verhaltenstherapie ebenfalls genetisch (z.B. *5-HTT*, *NGF*, *COMT*, *MAO-A*) mitbestimmt zu sein scheint.

Die zukünftige Erforschung der Genetik von Angsterkrankungen wird auf molekulargenetischer Ebene neben Genomweiten Assoziationsstudien in größeren und klinisch detailliert charakterisierten Kollektiven das Augenmerk auf die noch umfassendere Untersuchung von beispielsweise die gesamte genomische Region eines Gens repräsentierenden sogenannten „*tagging single nucleotide polymorphisms*“ (SNPs) sowie von epistatischen, d.h. interaktionellen Effekten von Varianten in mehreren Genen richten müssen. Weiterhin werden die Untersuchung von *micro RNAs* und „*copy number variations*“ (CNV), d.h. Deletionen oder Duplikationen größerer Teile des Genoms, sowie „*pathway*“-Analysen, die den Einfluss von Varianten in Genen einer Kette funktionell miteinander interagierender Elementen wie z.B. einer Signalkaskade von Rezeptor-bis Zellkernebene verfolgen, und „*next generation sequencing*“ Techniken wie Exomsequenzierung Schwerpunkte der genetischen Forschung auf dem Gebiet der Angsterkrankungen darstellen. Dabei muss auch die Frage nach der funktionellen Konsequenz der assoziiert gefundenen genetischen Varianten beispielsweise auf Expressions- oder Proteinebene noch befriedigender beantwortet werden. Zukünftige Gen-Umwelt-Interaktionsanalysen (G x E) sind prinzipiell auch im Rahmen

eines Genom-weiten G x E-Ansatzes denkbar und können Aufschluss über den in klinisch-genetischen Studien nahegelegten interaktionellen Effekt von genetischen Risikofaktoren und kumulativen versus spezifischen kritischen Lebensereignissen bzw. Risiko- versus Resilienz-erhöhenden Lebensereignissen bei der Entstehung von Angsterkrankungen geben. Auf der klinischen Ebene kann die weitere Spezifizierung von für Angststörungen relevanten intermediären Phänotypen wie z.B. einer erhöhten interozeptiven Sensitivität oder des „*phasic fear*“ (schnell an- und wieder abflutende Furcht vor gut spezifizierten Stimuli) versus „*sustained fear*“ (eher langandauernde Angst bzw. antizipatorische Anspannung durch unspezifische und nicht gut vorhersagbare Stimuli) Konzepts für genetische Studien wertvoll sein.

Trotz der oben dargestellten Erfolge genetischer Forschung auf dem Gebiet der Angsterkrankungen muss betont werden, dass die derzeit vorliegenden Befunde keinen diagnostischen oder prädiktiven Wert besitzen, da das Netzwerk der komplex-genetischen Ätiologie der Angsterkrankungen mit einem Zusammenspiel multipler genetischer Risikovarianten und risikoe erhöhender Lebensereignisse nur im Ansatz verstanden ist. Genetische Forschung dient daher derzeit hauptsächlich dem besseren grundlagenwissenschaftlichen Verständnis der Entstehung und Behandlung von Angsterkrankungen. Auf Grundlage dieses Zuwachses an Wissen um die neurobiologischen Mechanismen von Angsterkrankungen könnte genetischen Befunden allerdings insofern auch eine praktisch-klinische Bedeutung zukommen, als sie in Zukunft zur Entwicklung innovativer und individueller Therapieansätze beitragen könnten (siehe Wotjak und Pape in dieser Ausgabe). So wurde z.B. – basierend auf Tiermodellen und genetischen Untersuchungen beim Menschen – das Neuropeptid S (NPS)-System als vielversprechender Kandidat bei der Pathogenese von Angsterkrankungen propagiert und kürzlich im Tiermodell auf sein therapeutisches Potenzial hin untersucht. Intranasal appliziertes Neuropeptid S übte bei Ratten eine anxiolytische Wirkung (längere Aufenthalte auf den offenen Armen des „*plus maze*“) aus (Lukas et al. 2012), womit Neuropeptid S-System modulierenden Substanzen in Zukunft womöglich auch beim Menschen eine innovative therapeutische Rolle zukommen könnte. Weiterhin ist denkbar, dass auf der Basis pharmako- und psychotherapiegenetischer Befunde in Zukunft individuelle prädiktive genetische

Profile hinsichtlich des Ansprechens auf eine anxiolytische Therapie generiert und damit zu einer individuell angepassten, gezielten Anwendung von psychopharmako- oder psychotherapeutischen Optionen („personalisierte Medizin“), einem rascheren Behandlungserfolg wie auch einer signifikanten Kostenersparnis im Gesundheitssystem führen könnten. Grundsätzlich ist dabei – wie bei aller genetischen Forschung – zu bedenken, dass es hierbei keinesfalls um die Selektion von Betroffenen gehen darf und damit strikteste nationale und internationale ethische Vorkehrungen bzgl. Stigmatisierung, Vertraulichkeit und Datenschutz getroffen werden müssen.

Literatur

- Dannowski, U., Kugel, H., Franke, F., Stuhmann, A., Hohoff, C., Zwanzger, P., Lenzen, T., Grotegerd, D., Suslow, T., Arolt, V., Heindel, W. und Domschke, K. (2011): Neuropeptide-S (NPS) receptor genotype modulates basolateral amygdala responsiveness to aversive stimuli. *Neuropsychopharmacology* 36: 1879-1885.
- Domschke, K. und Dannowski, U. (2010): Imaging genetics of anxiety disorders. *Neuroimage* 53: 822-831.
- Domschke, K. und Deckert, J. (2012): Genetics Of Anxiety Disorders Status Quo And Quo Vadis. *Curr Pharm Des* 18: 5691-5698.
- Domschke, K., Reif, A., Weber, H., Richter, J., Hohoff, C., Ohrmann, P., Pedersen, A., Bauer, J., Suslow, T., Kugel, H., Heindel, W., Baumann, C., Klauke, B., Jacob, C., Maier, W., Fritze, J., Bandelow, B., Krakowicz, P., Rothermundt, M., Erhardt, A., Binder, E.B., Holsboer, F., Gerlach, A. L., Kircher, T., Lang, T., Alpers, G.W., Strohle, A., Fehm, L., Gloster, A.T., Wittchen, H.U., Arolt, V., Pauli, P., Hamm, A. und Deckert, J. (2011): Neuropeptide S receptor gene - converging evidence for a role in panic disorder. *Mol Psychiatry* 16: 938-948.
- Domschke, K., Tidow, N., Kuithan, H., Schwarte, K., Klauke, B., Ambree, O., Reif, A., Schmidt, H., Arolt, V., Kersting, A., Zwanzger, P. und Deckert, J. (2012b): Monoamine oxidase A gene DNA hypomethylation - a risk factor for panic disorder? *Int J Neuropsychopharmacol* 15: 1217-1228.
- Erhardt, A., Czibere, L., Roeske, D., Lucae, S., Unschuld, P.G., Ripke, S., Specht, M., Kohli, M.A., Kloiber, S., Ising, M., Heck, A., Pfister, H., Zimmermann, P., Lieb, R., Putz, B., Uhr, M., Weber, P., Deussing, J.M., Gonik, M., Bunck, M., Kebler, M.S., Frank, E., Hohoff, C., Domschke, K., Krakowicz, P., Maier, W., Bandelow, B., Jacob, C., Deckert, J., Schreiber, S., Strohmaier, J., Nothen, M., Cichon, S., Rietschel, M., Bettecken, T., Keck, M.E., Landgraf, R., Muller-Myhsok, B., Holsboer, F. und Binder, E.B. (2011): TMEM132D, a new candidate for anxiety phenotypes: evidence from human and mouse studies. *Mol Psychiatry* 16: 647-663.

Hettema, J.M., Neale, M.C. und Kendler, K.S. (2001): A review and meta-analysis of the genetic epidemiology of anxiety disorders. *Am J Psychiatry* 158: 1568-1578.

Klauke, B., Deckert, J., Zwanzger, P., Baumann, C., Arolt, V., Pauli, P., Reif, A. und Domschke, K. (im Druck): Neuropeptide S receptor gene (NPSR) and life events: G x E effects on anxiety sensitivity and its subdimensions. *World J Biol Psychiatry*.

Lonsdorf, T.B., Ruck, C., Bergstrom, J., Andersson, G., Ohman, A., Lindefors, N. und Schalling, M. (2010): The COMTval158met polymorphism is associated with symptom relief during exposure-based cognitive-behavioral treatment in panic disorder. *BMC Psychiatry* 10: 99.

Lukas, M. und Neumann, I. D. (2012): Nasal application of neuropeptide S reduces anxiety and prolongs memory in rats: social versus non-social effects. *Neuropharmacology* 62: 398-405.

Perna, G., Favaron, E., Di, B.D., Bussi, R. und Belodi, L. (2005): Antipanic efficacy of paroxetine and polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene. *Neuropsychopharmacology* 30: 2230-2235.

Reif, A., Richter, J., Straube, B., Höfler, M., Lücken, U., Gloster, A.T., Weber, H., Domschke,

K., Fehm, L., Ströhle, A., Jansen, A., Gerlach, A., Pyka, M., Reinhardt, I., Konrad, C., Wittmann, G., Pfeleiderer, B., Alpers, G.W., Pauli, P., Arolt, V., Wittchen, H.U., Hamm, A., Kircher, T. und Deckert, J. (im Druck): MAOA and mechanisms of panic disorder revisited: from bench to molecular psychotherapy, *Mol Psychiatry*.

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

Kurzbiografie

Katharina Domschke hat Humanmedizin und Psychologie in Münster, Dublin und Boston studiert, graduierte 2002 zum ‚Master of Arts‘ (M.A.), promovierte 2004 zum Dr. med. und 2010 zum Ph.D., habilitierte sich 2008 an der Universität Münster und ist seit 2012 als W2-Professorin und Oberärztin an der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie (Dir.: Univ.-Prof. Dr. J. Deckert), Universitätsklinikum Würzburg, tätig. Dort leitet sie die Arbeitsgruppe „Funktionelle Genomik“ mit Schwerpunkt auf Angsterkrankungen und

affektiven Störungen sowie ein Teilprojekt zur Epigenetik von Angst im Rahmen des DFG-geförderten Transregio-Sonderforschungsbereichs „Furcht, Angst, Angsterkrankungen“ (SFB-TRR-58). Frau Domschke wurde u.a. mit dem Research Award der World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) und dem Ingrid zu Solms-Forschungspreis ausgezeichnet und ist Mitglied der Jungen Akademie der Leopoldina und der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften.

Korrespondenzadresse

Univ.-Prof. Dr. Dr. med. Katharina Domschke, M.A. (USA)

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie
Universitätsklinikum Würzburg
Füchsleinstraße 15

97080 Würzburg

Tel.: +49 931 20177100

Fax: +49 931 20177109

E-Mail: domschke_k@klinik.uni-wuerzburg.de

© Springer-Verlag GmbH 2013

„Jugend forscht“ – Sonderpreis der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft 2013

Die Neurowissenschaftliche Gesellschaft vergibt jährlich einen mit 500 € dotierten Sonderpreis für ein neurowissenschaftliches Projekt im Rahmen des Bundeswettbewerbs „Jugend forscht“.

Die Preisträger werden zudem zur Göttinger Tagung eingeladen und erhalten für ein Jahr ein freies Abonnement für *Neuroforum*.

Die Preisträgerin 2013 ist Laura Geyer aus Innernzell in Niederbayern. Sie ist 18 Jahre

alt und besucht das St.-Gotthard-Gymnasium in Niederalteich. Ihre Arbeit, die sie „Dressur im Aquarium“ nennt, beschäftigt sich mit dem Farbensehen beim Goldfisch unter besonderer Beachtung der Tetrachromasie.

Wie ein Goldfisch aussieht, weiß jeder. Aber wer weiß schon, dass man *Carassius auratus auratus* auch dressieren kann? Sie hat mit klassischen Konditionierungsexperimenten bei Goldfischen zeigen können, dass diese UV-Rezeptoren in der Retina besitzen. Laura Geyer benutzte dafür roten Plastikhütchen, aus denen sie die Goldfische fütterte. Im Anschluss füllte sie auch andersfarbige Hütchen mit Futter und testete, zu welchen die Fische schwimmen. Das Ergebnis: Die Tiere bevorzugten den vertrauten roten Futterspender. In einem weiteren Versuch verwendete die Jungforscherin Hütchen, die entweder mit Klarlack oder mit UV-aktivem Lack überzogen waren. Sie konnte zeigen, dass die Fische – im Gegensatz zum Menschen – die Lacke optisch unterscheiden können. Der Grund: Sie haben im Auge nicht nur Sinneszellen für die drei Grundfarben, sondern auch für UV-Licht.

Der Sonderpreis der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft wurde beim Bundeswettbewerb in Leverkusen am 2. Juni 2013 überreicht von NWG-Mitglied Prof. Dr. Carsten Duch, Mainz, der Mitglied der Auswahl-Jury bei „Jugend forscht“ ist.

