

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

Praktische Bedeutung der Genetik bei Angststörungen

Domschke K

Journal für Neurologie

Neurochirurgie und Psychiatrie

2014; 15 (2), 90-95

Homepage:

www.kup.at/

JNeurolNeurochirPsychiatr

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031117M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

77. Jahrestagung

Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie



2026
7.–10. Juni
AACHEN

Personalisierte Neurochirurgie – digital, kompetent, vernetzt

dgnc-kongress.de

Joint Meeting with the Belgian Society and the Dutch
Society of Neurosurgery and Neurosurgeons of Luxembourg

*Werfen Sie einen
Blick ins Programm!*



*Registrieren
Sie sich jetzt!*



Praktische Bedeutung der Genetik bei Angststörungen

K. Domschke

Kurzfassung: Bei der Entstehung von Angststörungen wirken genetische Faktoren (Heritabilität: 30–67 %) mit zahlreichen Umweltfaktoren in einem komplex-genetischen Modell zusammen. Es wurden mehrere chromosomale Risikoregionen und möglicherweise risikohöhenste genetische Varianten identifiziert. Einige Gen-Umwelt-Interaktionsstudien bei angstrelevanten Phänotypen zeigen die Bedeutung dieses Ansatzes – zumal ergänzt um epigenetische Untersuchungen – für das bessere Verständnis der komplexen Interaktion von genetischen Faktoren und psychosozialen Einflüssen bei der Entstehung von Angststörungen auf. Eine zunehmende Bedeutung bei der Identifikation der relevanten Vulnerabilitätsgene für Angststörungen zeichnet sich für die Untersuchung von funktionell, mittels moderner neuropsychologischer, neurophysiologischer und bildgebender Verfahren erfassbaren intermediären Phänotypen als Risikofaktoren für die Entstehung von Angststörungen ab. Schließlich liegen erste pharmakogenetische Untersuchungen bezüglich des Therapieerfolgs einer Pharmako- bzw. Psychotherapie bei Angststörungen vor, die andeuten, dass dieser zu einem Gutteil von genetischen Faktoren mitbestimmt zu sein scheint. Die Identifikation von Risikogenen der Angst hat,

wenn auch derzeit kein prädiktives oder diagnostisches, so doch ein erhebliches therapeutisches Potenzial, indem sie zum Verständnis von biologischen Entstehungsfaktoren von Angststörungen beiträgt und daraus möglicherweise die Entwicklung innovativer Therapien erlaubt. Auch ist denkbar, dass auf der Basis pharmakogenetischer Befunde in Zukunft individuelle, prädiktive genetische Profile hinsichtlich des Ansprechens auf eine anxiolytische Pharmakotherapie generiert werden und damit zu einer individuell angepassten, noch gezielteren Anwendung von therapeutischen Optionen führen könnten.

Schlüsselwörter: Genetik, Angststörung, Vulnerabilität, Heritabilität, pharmakogenetische Untersuchung, Risikogen

Abstract: Genetics of Anxiety – Theory and Practice. The pathogenesis of anxiety disorders is multifactorial with an interaction of biological and environmental factors. Among biological risk factors of anxiety disorders, a strong genetic contribution has been demonstrated by clinical genetic studies with heritability estimates ranging between 30 and 67 %. Molecular genetic studies comprising linkage studies, association studies, and genome-wide association studies

(GWAS) yielded support for some vulnerability genes such as the MAO-A, COMT, ADORA2A, 5-HTT, 5-HT_{1A}, and NPSR1 genes to confer an increased risk of anxiety disorders. Additionally, first evidence has been gathered for gene-environment interactions between candidate genes of anxiety disorders and stressful life events, potentially mediated by epigenetic processes such as DNA methylation. On a system level, neural activation correlates of anxiety-relevant emotional processing and neurophysiological measures such as peripheral sympathetic activity or the startle reflex have been shown to be potentially driven by vulnerability genes of anxiety disorders. Finally, first pharmac- and psychotherapy-genetic studies provide evidence for certain risk genes to confer interindividual variability in response to a pharmacological or psychotherapeutic intervention in anxiety disorders. Genetic research in anxiety disorders, though presently of no diagnostic or predictive value, might thus contribute to the development of innovative and individually tailored therapeutic approaches for patients with anxiety disorders. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2014; 15 (2): 90–5.**

Key words: genetics, anxiety disorder, vulnerability, heritability, pharmacogenetics, risk genes

■ Einleitung

Bei der Entstehung von Angsterkrankungen geht man von einem komplexen Entstehungsmodell mit einer Interaktion von Umweltfaktoren und biologischen, insbesondere genetischen Faktoren aus. Im Folgenden werden die bisherigen Befunde der klinisch-genetischen und molekulargenetischen Forschung bei Angsterkrankungen vorgestellt. Weiterhin werden Gen-Umwelt-Interaktionsstudien, epigenetische Untersuchungen sowie Pharmako-/Psychotherapie-genetische Studien bei Angsterkrankungen besprochen und im Hinblick auf ihre diagnostischen und therapeutischen Implikationen sowie ethischen Aspekte diskutiert.

■ Klinische Genetik

Der Beitrag genetischer Faktoren zur Entstehung einer Erkrankung lässt sich über so genannte klinisch-genetische Stu-

dien wie Familien-, Zwillings-, Adoptions- und Segregationsuntersuchungen zum Erbgang näher definieren.

Familienstudien

Familienstudien vergleichen das Erkrankungsrisiko von Angehörigen Betroffener mit dem von Angehörigen Nichtbetroffener und können damit eine Aussage über die so genannte „Famillialität“, also die Summe gemeinsamer familiärer Umwelteinflüsse und genetischer Faktoren in der Entstehung der Erkrankung machen. Bisherige Familienstudien kommen zu dem Schluss, dass Angehörige ersten Grades von Panikpatienten ein etwa 3–5-fach höheres Erkrankungsrisiko haben als Angehörige der Vergleichsgruppen, familiäre Formen der Erkrankung aber insgesamt eher selten sind [1]. Auch bei der Generalisierten Angststörung und den spezifischen Phobien [2] sowie der Posttraumatischen Belastungsstörung (PTSD) [3] findet sich eine erhöhte Famillialität.

Zwillingsstudien

In Zwillingsstudien wird die Konkordanz, d. h. das gemeinsame Vorliegen der Erkrankung bei beiden Zwillingen, vergleichend bei eineiigen (monozygoten) und zweieiigen (dizygoten) Zwillingspaaren untersucht, wobei signifikant höhere Konkordanzraten bei monozygoten im Vergleich zu dizygoten Zwillingen auf den Einfluss genetischer Faktoren („Heritabilität“) schließen lassen. Nach einer Metaanalyse liegt die

Eingelangt am 22. August 2012; angenommen nach Revision am 8. November 2012; Pre-Publishing Online am 19. Dezember 2012

Aus der Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie, Universitätsklinikum Würzburg, Deutschland

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. Dr. med. Katharina Domschke, MA (USA), Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie, Universitätsklinikum Würzburg, D-97080 Würzburg, Fuchsleinstraße 15; E-Mail: Domschke_K@klinik.uni-wuerzburg.de

Heritabilität für Panikstörung bei bis zu 48 %, für die Generalisierte Angststörung und spezifische Phobien bei ~30 %, für die Soziale Phobie bei 51 %, für die Blut-Spritzen-Phobie bei 59 % und für die Agoraphobie bei 67 %, wobei die verbleibende Varianz jeweils durch individuelle Umweltfaktoren, wie z. B. Lebensereignisse, erklärt wird [2]. Die Heritabilität der Posttraumatischen Belastungsstörung wird mit 20–35 % angegeben [4–6].

Adoptionsuntersuchungen

Adoptionsuntersuchungen prüfen, ob das Erkrankungsrisiko in den biologischen Eltern oder den Adoptiveltern begründet liegt, und erlauben damit ebenfalls eine Aussage über den Anteil der genetischen Komponente in der Genese der Erkrankung, wobei diese Untersuchungen bei Angsterkrankungen bislang nicht durchgeführt wurden.

Segregationsstudien

In Studien zum Erbgang (Segregationsstudien) konnte für Angsterkrankungen kein eindeutiger Erbgang nach Mendelschen Mustern definiert werden [7], sodass man bei Angststörungen von so genannten komplex-genetischen Erkrankungen spricht, zu deren Entstehung mehrere „Vulnerabilitätsgene“ oder „Risikogene“ in individueller Kombination und/oder Wechselwirkung („Epistase“) miteinander sowie im Zusammenspiel mit Umweltfaktoren beitragen.

■ Molekulare Genetik

Spezifische Vulnerabilitäts- oder Risikogene lassen sich molekulargenetisch durch Kopplungs- („Linkage-Studien“) und Assoziationsstudien identifizieren.

Kopplungsuntersuchungen

Kopplungsuntersuchungen weisen auf mehrere Risikoregionen („Risikoloci“) im menschlichen Genom hin, die in Familien mit Angsterkrankungen kosegregieren. Für die Panikstörung wurden potenzielle Risikoloci auf den Chromosomen 1p, 4q, 7p, 9q, 11p, 15q und 20p [8–15], für die Soziale und die spezifischen Phobien auf den Chromosomen 16q und 14p [16, 17] identifiziert. Die bisher beschriebenen Genloci sind allerdings noch sehr groß und umfassen bis zu Hunderte von Genen. Insgesamt bestätigen die vorliegenden Kopplungsuntersuchungen aber die Annahme der klinisch-genetischen Untersuchungen, dass bei der Entstehung der Angststörungen mehrere Gene zusammenwirken.

Assoziationsuntersuchungen

Assoziationsuntersuchungen, in denen die Häufigkeit des Auftretens eines genetischen Markers in einer Stichprobe von erkrankten Personen und in einer Stichprobe nichterkrankter oder für die Gesamtpopulation repräsentativer Personen vergleichend untersucht wird, haben bislang mehrere Risikovarianten („Polymorphismen“) in Kandidatengenen mit Angsterkrankungen assoziiert gefunden. Bei der Panikstörung wurden in mehreren Studien Assoziationen – zu denen allerdings zum Teil auch Non-Replikationen vorliegen – mit Polymorphismen in klassischen Kandidatengenen wie für

den Adenosin-A_{2A}-Rezeptor (ADORA2A) [18, 19], den Cholezystokin-B- (CCK-B-) Rezeptor [20, 21], die Monoaminoxidase-A (MAO-A) [22, 23], die Catechol-O-Methyltransferase (COMT) [24–26] und den Serotonin-1A-Rezeptor (5-HT_{1A}) [27–29] berichtet. Als neue Kandidatengene der Panikstörung außerhalb der klassischen Neurotransmittersysteme zeichnen sich der Neuropeptid-S-Rezeptor (NPSR1) [30–32] und das „Regulator of G-protein signaling 2“-Protein (RGS2) [33, 34] ab. Varianten in den Genen für den Dopamintransporter (DAT1) [35], den Serotonin-2A-Rezeptor (5-HT_{2A}) [36], COMT [37], MAO-A [38] sowie RGS2 [39] scheinen eine Rolle bei der Sozialen Phobie, den spezifischen Phobien bzw. der Generalisierten Angststörung zu spielen. Bei der Posttraumatischen Belastungsstörung wurden das Serotonin-Transportergen (5-HTT) [40], das Cannabinoid-Rezeptorgen (CNR1) [41] sowie Gene der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (FKBP5) und des dopaminergen Systems (DRD2, DAT1, DRD4) als Risikogene identifiziert [42]. Wie bereits in klinisch-genetischen Untersuchungen und Kopplungsstudien nahegelegt, sprechen damit auch die Befunde aus den klassischen Assoziationsstudien für eine komplex-genetische Entstehung der Angststörungen mit einem additiven bzw. womöglich auch interaktiven Einfluss mehrerer Risikogene. Die bisherigen Assoziationsbefunde sind allerdings bis auf wenige Ausnahmen nicht zuverlässig repliziert und daher noch als vorläufig zu bewerten und zudem mit Risikoerhöhungen meist um einen Faktor < 2, also mit einem relativ kleinen Effekt verbunden.

Genomweite Assoziationsstudien

Robustere Befunde sowie die Identifikation neuer Kandidatengene für komplex-genetische Erkrankungen verspricht man sich von einem weiteren molekulargenetischen 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. In so genannten genomweiten Assoziationsstudien (GWAS) werden mehrere hunderttausend, das gesamte menschliche Genom repräsentierende Marker hypothesenfrei auf Assoziation mit der betreffenden Erkrankung untersucht. Für die Panikstörung liegen bislang 3 genomweite Assoziationsuntersuchungen (GWAS) vor: Eine japanische GWAS erbrachte Hinweise auf mehrere, bislang nicht mit der Pathogenese der Panikstörung in Verbindung gebrachte Kandidatengene (z. B. PKP1, PLEKHG1, TMEM16B, CALCOCO1, SDK2, CLU [43]), die einer Replikationsuntersuchung jedoch nicht standhielten [44]. Deutlich robustere Befunde liegen aus einer weiteren GWAS für das TMEM132D-Gen vor, dessen Rolle bei der Entstehung von Angsterkrankungen auch in Replikationsstudien und im Tiermodell bestätigt werden konnte [45]. Dennoch bedarf es in Zukunft weiterer GWAS in größeren und diagnostisch homogenen Stichproben, um zuverlässig neue Vulnerabilitäts-gene für Angsterkrankungen identifizieren zu können.

■ Gen-Umwelt-Interaktionsstudien

Nachdem aus Familienstudien neben einem signifikanten Einfluss genetischer Faktoren auf die Entstehung der Angsterkrankungen auch deutliche Hinweise auf die Rolle von

Umweltfaktoren vorliegen, liegt ein weiterer Schwerpunkt der genetischen Forschung auf Gen-Umwelt-Interaktionsanalysen („gene $\times$ environment“; „G $\times$ E“-Analysen).

Die meisten Gen-Umwelt-Interaktionsstudien bei Angst-erkrankungen wurden für den Phänotyp der Posttraumatischen Belastungsstörung durchgeführt. Hier wurde ein interaktiver Einfluss von traumatischen Erlebnissen und Varianten in den Genen für den Serotonin-Transporter (5-HTT), für ein Co-Chaperon des Glukokortikoidrezeptors (FKBP5), die Dopamin-Beta-Hydroxylase (DBH), den GABRA2-Rezeptor, RGS2 sowie COMT auf die Entstehung der PTSD berichtet [46–55]. Die Generalisierte Angststörung scheint interaktiv durch eine Neuropeptid-Y- (NPY-) Genvariation und traumatische Ereignisse beeinflusst zu sein [56]. Weiterhin wurden signifikante Gen-Umwelt-Interaktionen der 5-HTT- und NPSR1-Gene mit frühen bzw. rezenten negativen Lebensereignissen auf die Angstsensitivität beschrieben [57–59].

■ Epigenetik

In diesem Zusammenhang können so genannte epigenetische Untersuchungen – wie z. B. des DNA-Methylierungs- oder Histon-Acetylierungsstatus relevanter Genregionen – einen weiteren Beitrag zur Aufklärung der Rolle genetischer Faktoren und deren Bezug zu Umwelteinflüssen bei der Pathogenese von Angststörungen leisten. Spezifisch mit Blick auf Angsterkrankungen wurden bislang v. a. DNA-Methylierungsmuster bei der Posttraumatischen Belastungsstörung untersucht, wobei Gene des Immunsystems, das MAN2C1- und das 5-HTT-Gen – z. T. in Abhängigkeit von der Anzahl traumatischer Erfahrungen – differenziell methyliert gefunden wurden [60–63]. Eine erste epigenetische Pilotstudie bei Panikstörung zeigte eine signifikante DNA-Hypomethylierung des Monoaminoxidase-A- (MAO-A-) Gens insbesondere bei Frauen, wobei negative Lebensereignisse mit einer Hypomethylierung, positive Lebensereignisse mit einer relativen Hypermethylierung einhergingen [64].

■ Genetik intermediärer Phänotypen

Zur Aufklärung des genetischen Risikos für komplex-genetische Erkrankungen, also auch für Angststörungen, wird zunehmend das Konzept der so genannten „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 zugrunde liegenden Genotyp erwartet wird [65]. Mit Blick auf Angsterkrankungen wurden hierzu z. B. neurobiologische Marker wie sympathikotone Reaktionen oder neuronale Aktivierungskorrelate der emotionalen Reizverarbeitung herangezogen.

So wurde z. B. eine erhöhte sympathikotone Reaktion mit Adenosin-A_{2A}- (A_{2A}-) Rezeptorvarianten bei Blut-Spritzen-Phobie bzw. mit COMT- und NPSR1-Genpolymorphismen bei Panikstörung assoziiert gefunden, während der funktionelle Promotorpolymorphismus im Serotonin-Transportergen

(5-HTTLPR) mit der Neigung zum Erröten bei der Generalisierten Sozialen Phobie in Verbindung gebracht wurde [30, 66–68]. Weiterhin wurden unter Verwendung des so genannten „Imaging-genetics“-Ansatzes bei der Panikstörung Varianten in den COMT-, 5-HT_{1A}- und NPSR1-Genen, bei der Sozialen Phobie Varianten in den 5-HTT- und Tryptophanhydroxylase- (TPH-) Genen jeweils mit einer kortikolimbischen Dysfunktion während der Verarbeitung angstrelevanter Reize assoziiert gefunden [30, 69–72].

■ Pharmako-/Psychotherapiegenetik

In welcher Weise genetische Varianten über ihre Wirkung auf die Pharmakodynamik und -kinetik den Erfolg einer Pharmakotherapie wie auch deren Nebenwirkungen beeinflussen, wird über den Ansatz der so genannten Pharmakogenetik untersucht. Bezüglich des Ansprechens auf eine anxiolytische Pharmakotherapie mit Antidepressiva bei Angststörungen liegen bislang folgende Studien vor: Vier dieser Untersuchungen berichten einen signifikanten Einfluss des funktionellen Promotorpolymorphismus des Serotonin-Transportergens (5-HTTLPR) auf die Therapieantwort unter selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) bei der Panikstörung, der Generalisierten Sozialen Phobie und der Generalisierten Angststörung [73–76]. Bei der Panikstörung und der Generalisierten Angststörung wurde zudem ein signifikanter modulierender Einfluss des Serotonin-Rezeptor-1A- (5-HT_{1A}-) Gens auf die Therapiereponse unter SSRIs gefunden [77, 78]. Das Ansprechen auf eine antidepressive Therapie bei Patienten mit Generalisierter Angststörung scheint weiterhin durch Variation im Serotonin-Rezeptor-2A- (5-HT_{2A}-) Gen beeinflusst zu sein [79]. In ähnlicher Weise wurde auch für das Ansprechen auf eine psychotherapeutische Intervention bei Panikstörung ein Einfluss eines funktionellen COMT-Genpolymorphismus berichtet [80].

■ Zusammenfassung und Ausblick

Zusammenfassend ist zu konstatieren, dass erhebliche Fortschritte bei der Identifikation genetischer Risikofaktoren für die Pathogenese von Angststörungen erzielt werden konnten. Kopplungs- oder „Linkage“-Untersuchungen konnten mehrere so genannte „Risikoloci“, z. B. auf den Chromosomen 1p, 4q, 7p, 9q, 11p, 15q und 20p für Angststörungen identifizieren. Assoziationsstudien deuten auf einen möglichen Einfluss von Genen der Monoaminoxidase-A (MAO-A), des Serotonin-Transporters (5-HTT), des Serotonin-Rezeptors 1A (5-HT_{1A}), der Catechol-O-Methyltransferase (COMT) und des Neuropeptid-S-Rezeptors (NPSR1) auf die Pathogenese von Angsterkrankungen, insbesondere die Panikstörung hin. Erste Gen-Umwelt-Interaktionsstudien konnten ein komplexes Zusammenspiel von genetischen Risikofaktoren (z. B. 5-HTT, NPSR1) mit traumatischen Kindheitserfahrungen oder auch rezenten belastenden Lebensereignissen bei der Entstehung von Angst aufzeigen. Weiterhin liegen erste Hinweise auf einen möglichen Einfluss von epigenetischen Faktoren – wie einer differenziellen DNA-Methylierung von regulatorischen Bereichen in Risikogenen – auf die Entstehung von Angsterkrankungen vor. Die funktionelle Auswir-

kung von genetischen Risikofaktoren auf neuronaler Netzwerkebene wurde unter Verwendung des so genannten „Imaging-genetics“-Ansatzes untersucht, bei dem neuronale Aktivierungskorrelate z. B. der emotionalen Reizverarbeitung z. B. in der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) als intermediäre Phänotypen für komplex-genetische Erkrankungen zugrunde gelegt wurden. Schließlich liegen erste pharmakogenetische Studien vor, die einen Einfluss z. B. des 5-HT_{1A}- und des COMT-Gens auf eine anxiolytische Pharmakotherapie mit Antidepressiva bzw. eine kognitive Verhaltenstherapie bei Panikstörung zeigen.

Dennoch ist das Netzwerk der komplex-genetischen Ätiologie der Angststörungen mit einem Zusammenspiel multipler genetischer Risikovarianten und risikoe erhöhender Lebensereignisse lediglich ansatzweise verstanden. Die zukünftige Erforschung der Genetik von Angststörungen wird daher sowohl in technischer als auch in klinischer Hinsicht Folgendes berücksichtigen müssen: Neben weiteren genomweiten Assoziationsstudien in größeren Stichproben besteht die Notwendigkeit der umfassenderen Untersuchung von beispielsweise die gesamte genomische Region eines Gens repräsentierenden, so genannten „tagging single nucleotide polymorphisms“ (SNPs), von Haplotypen und von epistatischen Effekten von Varianten in mehreren Genen. Dabei muss auch die Frage nach der funktionellen Konsequenz der assoziiert gefundenen genetischen Varianten sowie epigenetischen Veränderungen beispielsweise auf Expressions- oder Proteinebene in weiten Teilen noch befriedigender beantwortet werden. Weiterhin werden zukünftig die Untersuchung von Mikro-RNAs [81] und „copy number variations“ (CNV), d. h. Deletionen oder Duplikationen größerer Teile des Genoms [82], sowie „Pathway“-Analysen, die den Einfluss von Varianten in Genen einer Kette funktionell miteinander interagierender Elemente, wie z. B. einer Signalkaskade von Rezeptor- bis Zellkernebene, verfolgen [83], und „Next-generation-sequencing“-Techniken wie Exomsequenzierung [84, 85] zur Anwendung kommen müssen. In klinischer Hinsicht kann die weitere Spezifizierung von für Angststörungen relevanten intermediären Phänotypen, wie z. B. der erhöhten interozeptiven Sensitivität [86], von Nutzen sein. Bei Gen-Umwelt-Interaktionsstudien wird das Problem der bislang unzureichenden Vergleichbarkeit der Erfassungsmethoden der jeweiligen Lebensereignisse zu klären und zudem eine bessere Definition der Rolle von kumulativen versus spezifischen kritischen Lebensereignissen bzw. von risiko- versus resilienzerhöhenden Lebensereignissen nötig sein [87]. Schließlich sind Gen-Umwelt-Interaktionsstudien auch im Rahmen eines genomweiten Ansatzes sowie erweitert um epigenetische Informationen denkbar [88, 89].

■ Interessenkonflikt

Die Autorin verneint einen Interessenkonflikt.

■ Relevanz für die Praxis

Aussagen prädiktiver (z. B. *in utero*) oder prognostischer Art auf der Grundlage von genetischen Untersuchungen lassen sich aktuell und auf absehbare Zeit nicht treffen [90, 91]. Der genetischen Forschung bei Angststörungen kommt allerdings sowohl perspektivisch als auch jetzt schon in zweierlei Hinsicht große Bedeutung zu:

1. Zum einen kann das wachsende Verständnis von biologischen Entstehungsfaktoren von Angststörungen durch genetische Befunde zur Entwicklung innovativer Therapieansätze – wie z. B. das NPS-System targetierender anxiolytischer Substanzen [92] – beitragen.
2. Zum anderen ist denkbar, dass auf der Basis pharmako- und psychotherapiegenetischer Befunde in Zukunft individuelle, prädiktive genetische Profile hinsichtlich des Ansprechens auf eine anxiolytische Therapie generiert werden könnten. Damit wäre eine individuell angepasste gezieltere Anwendung von therapeutischen Optionen („personalisierte Medizin“) möglich, die zu einem rascheren Behandlungserfolg und damit einer verkürzten Leidenszeit für die betroffenen Patienten sowie einer signifikanten Kostenersparnis im Gesundheitssystem führen könnte.

Literatur:

1. Maier W, Lichtermann D, Minges J, et al. A controlled family study in panic disorder. *J Psychiatr Res* 1993; 27 (Suppl 1): 79–87.
2. Hettner JM, Neale MC, Kendler KS. A review and meta-analysis of the genetic epidemiology of anxiety disorders. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1568–78.
3. Yehuda R, Bell A, Bierer LM, et al. Maternal, not paternal, PTSD is related to increased risk for PTSD in offspring of Holocaust survivors. *J Psychiatr Res* 2008; 42: 1104–11.
4. Segman RH, Shalev AY. Genetics of post-traumatic stress disorder. *CNS Spectr* 2003; 8: 693–8.
5. Stein MB, Jang KL, Taylor S, et al. Genetic and environmental influences on trauma exposure and posttraumatic stress disorder symptoms: a twin study. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1675–81.
6. True WR, Rice J, Eisen SA, et al. A twin study of genetic and environmental contributions to liability for posttraumatic stress symptoms. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50: 257–64.
7. Vieland VJ, Goodman DW, Chapman T, et al. New segregation analysis of panic disorder. *Am J Med Genet* 1996; 67: 147–53.
8. Crowe RR, Noyes R Jr, Wilson AF, et al. A linkage study of panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44: 933–7.
9. Crowe RR, Goedken R, Samuelson S, et al. Genomewide survey of panic disorder. *Am J Med Genet* 2001; 105: 105–9.
10. Knowles JA, Fyer AJ, Vieland VJ, et al. Results of a genome-wide genetic screen for panic disorder. *Am J Med Genet* 1998; 81: 139–47.
11. Gelernter J, Bonvicini K, Page G, et al. Linkage genome scan for loci predisposing to panic disorder or agoraphobia. *Am J Med Genet* 2001; 105: 548–57.
12. Hamilton SP, Fyer AJ, Durner M, et al. Further genetic evidence for a panic disorder syndrome mapping to chromosome 13q. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 2550–5.
13. Thorgerisson TE, Oskarsson H, Desnica N, et al. Anxiety with panic disorder linked to chromosome 9q in Iceland. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 1221–30.
14. Fyer AJ, Hamilton SP, Durner M, et al. A third-pass genome scan in panic disorder: evidence for multiple susceptibility loci. *Biol Psychiatry* 2006; 60: 388–401.
15. Kaabi B, Gelernter J, Woods SW, et al. Genome scan for loci predisposing to anxiety disorders using a novel multivariate approach: strong evidence for a chromosome 4 risk locus. *Am J Hum Genet* 2006; 78: 543–53.
16. Gelernter J, Page GP, Bonvicini K, et al. A chromosome 14 risk locus for simple phobia: results from a genomewide linkage scan. *Mol Psychiatry* 2003; 8: 71–82.
17. Gelernter J, Page GP, Stein MB, et al. Genome-wide linkage scan for loci predisposing to social phobia: evidence for a chromosome 16 risk locus. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 59–66.
18. Deckert J, Nothen MM, Franke P, et al. Systematic mutation screening and association study of the A1 and A2a adenosine receptor genes in panic disorder suggest a contribution of the A2a gene to the development of disease. *Mol Psychiatry* 1998; 3: 81–5.
19. Hamilton SP, Slager SL, De Leon AB, et al. Evidence for genetic linkage between a polymorphism in the adenosine 2A receptor

- and panic disorder. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29: 558–65.
20. Kennedy JL, Bradwejn J, Koszycki D, et al. Investigation of cholecystokinin system genes in panic disorder. *Mol Psychiatry* 1999; 4: 284–5.
 21. Hosing VG, Schirmacher A, Kühlenbaumer G, et al. Cholecystokinin- and cholecystokinin-B-receptor gene polymorphisms in panic disorder. *J Neural Transm Suppl* 2004; 68: 147–56.
 22. Deckert J, Catalano M, Sygailo YV, et al. Excess of high activity monoamine oxidase A gene promoter alleles in female patients with panic disorder. *Hum Mol Genet* 1999; 8: 621–4.
 23. Samochowiec J, Hajduk A, Samochowiec A, et al. Association studies of MAO-A, COMT, and 5-HTT genes polymorphisms in patients with anxiety disorders of the phobic spectrum. *Psychiatry Res* 2004; 128: 21–6.
 24. Hamilton SP, Slager SL, Heiman GA, et al. Evidence for a susceptibility locus for panic disorder near the catechol-O-methyltransferase gene on chromosome 22. *Biol Psychiatry* 2002; 51: 591–601.
 25. Domschke K, Freitag CM, Kühlenbaumer G, et al. Association of the functional V158M catechol-O-methyltransferase polymorphism with panic disorder in women. *Int J Neuropsychopharmacol* 2004; 7: 183–8.
 26. Domschke K, Deckert J, O'Donovan MC, et al. Meta-analysis of COMT val158met in panic disorder: ethnic heterogeneity and gender specificity. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2007; 144B: 667–73.
 27. Rothe C, Gutknecht L, Freitag C, et al. Association of a functional 1019C>G 5-HT1A receptor gene polymorphism with panic disorder with agoraphobia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2004; 7: 189–92.
 28. Huang YY, Battistuzzi C, Oquendo MA, et al. Human 5-HT1A receptor C(-1019)G polymorphism and psychopathology. *Int J Neuropsychopharmacol* 2004; 7: 441–51.
 29. Blaya C, Salum GA, Moorjani P, et al. Panic disorder and serotonergic genes (SLC6A4, HTR1A and HTR2A): Association and interaction with childhood trauma and parenting. *Neurosci Lett* 2010; 485: 11–5.
 30. Domschke K, Reif A, Weber H, et al. Neuropeptide S receptor gene – converging evidence for a role in panic disorder. *Mol Psychiatry* 2011; 16: 938–48.
 31. Donner J, Haapakoski R, Ezer S, et al. Assessment of the neuropeptide S system in anxiety disorders. *Biol Psychiatry* 2010; 68: 474–83.
 32. Okamura N, Hashimoto K, Iyo M, et al. Gender-specific association of a functional coding polymorphism in the neuropeptide S receptor gene with panic disorder but not with schizophrenia or attention-deficit/hyperactivity disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007; 31: 1444–8.
 33. Leygraf A, Hohoff C, Freitag C, et al. Rgs 2 gene polymorphisms as modulators of anxiety in humans? *J Neural Transm* 2006; 113: 1921–5.
 34. Smoller JW, Paulus MP, Fagermess JA, et al. Influence of RGS2 on anxiety-related temperament, personality, and brain function. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65: 298–308.
 35. Rowe DC, Stever C, Gard JM, et al. The relation of the dopamine transporter gene (DAT1) to symptoms of internalizing disorders in children. *Behav Genet* 1998; 28: 215–25.
 36. Lochner C, Hemmings S, Seedat S, et al. Genetics and personality traits in patients with social anxiety disorder: a case-control study in South Africa. *Eur Neuropsychopharmacol* 2007; 17: 321–7.
 37. McGrath M, Kawachi I, Ascherio A, et al. Association between catechol-O-methyltransferase and phobic anxiety. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1703–5.
 38. Tadic A, Rujescu D, Szegedi A, et al. Association of a MAOA gene variant with generalized anxiety disorder, but not with panic disorder or major depression. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2003; 117B: 1–6.
 39. Koenen KC, Amstadter AB, Ruggiero KJ, et al. RGS2 and generalized anxiety disorder in an epidemiologic sample of hurricane-exposed adults. *Depress Anxiety* 2009; 26: 309–15.
 40. Lee HJ, Lee MS, Kang RH, et al. Influence of the serotonin transporter promoter gene polymorphism on susceptibility to posttraumatic stress disorder. *Depress Anxiety* 2005; 21: 135–9.
 41. Lu AT, Ogdie MN, Jarvelin MR, et al. Association of the cannabinoid receptor gene (CNR1) with ADHD and post-traumatic stress disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2008; 147B: 1488–94.
 42. Cornelis MC, Nugent NR, Amstadter AB, et al. Genetics of post-traumatic stress disorder: review and recommendations for genome-wide association studies. *Curr Psychiatry Rep* 2010; 12: 313–26.
 43. Otowa T, Yoshida E, Sugaya N, et al. Genome-wide association study of panic disorder in the Japanese population. *J Hum Genet* 2009; 54: 122–6.
 44. Otowa T, Tanii H, Sugaya N, et al. Replication of a genome-wide association study of panic disorder in a Japanese population. *J Hum Genet* 2010; 55: 91–6.
 45. Erhardt A, Cizibere L, Roeske D, et al. TMEM132D, a new candidate for anxiety phenotypes: evidence from human and mouse studies. *Mol Psychiatry* 2011; 16: 647–63.
 46. Grabe HJ, Spitzer C, Schwahn C, et al. Serotonin transporter gene (SLC6A4) promoter polymorphisms and the susceptibility to posttraumatic stress disorder in the general population. *Am J Psychiatry* 2009; 166: 926–33.
 47. Kilpatrick DG, Koenen KC, Ruggiero KJ, et al. The serotonin transporter genotype and social support and moderation of post-traumatic stress disorder and depression in hurricane-exposed adults. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 1693–9.
 48. Koenen KC, Aiello AE, Bakshis E, et al. Modification of the association between serotonin transporter genotype and risk of posttraumatic stress disorder in adults by county-level social environment. *Am J Epidemiol* 2009; 169: 704–11.
 49. Kolassa IT, Ertl V, Eckart C, et al. Association study of trauma load and SLC6A4 promoter polymorphism in posttraumatic stress disorder: evidence from survivors of the Rwandan genocide. *J Clin Psychiatry* 2010; 71: 543–7.
 50. Binder EB, Bradley RG, Liu W, et al. Association of FKBP5 polymorphisms and childhood abuse with risk of posttraumatic stress disorder symptoms in adults. *JAMA* 2008; 299: 1291–305.
 51. Xie P, Kranzler HR, Poling J, et al. Interaction of FKBP5 with childhood adversity on risk for post-traumatic stress disorder. *Neuropsychopharmacology* 2010; 35: 1684–92.
 52. Mustapic M, Pivac N, Kozaric-Kovacic D, et al. Dopamine beta-hydroxylase (DBH) activity and -1021C/T polymorphism of DBH gene in combat-related post-traumatic stress disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2007; 144B: 1087–9.
 53. Amstadter AB, Koenen KC, Ruggiero KJ, et al. Variant in RGS2 moderates posttraumatic stress symptoms following potentially traumatic event exposure. *J Anxiety Disord* 2009; 23: 369–73.
 54. Nelson EC, Agrawal A, Pergadia ML, et al. Association of childhood trauma exposure and GABRA2 polymorphisms with risk of posttraumatic stress disorder in adults. *Mol Psychiatry* 2009; 14: 234–5.
 55. Kolassa IT, Kolassa S, Ertl V, et al. The risk of posttraumatic stress disorder after trauma depends on traumatic load and the catechol-O-methyltransferase Val(158)Met polymorphism. *Biol Psychiatry* 2010; 67: 304–8.
 56. Amstadter AB, Koenen KC, Ruggiero KJ, et al. NPY moderates the relation between hurricane exposure and generalized anxiety disorder in an epidemiologic sample of hurricane-exposed adults. *Depress Anxiety* 2010; 27: 270–5.
 57. Klauke B, Deckert J, Reif A, et al. Serotonin transporter gene and childhood trauma – a G × E effect on anxiety sensitivity. *Depress Anxiety* 2011; 28: 1048–57.
 58. Stein MB, Schork NJ, Gelernter J. Gene-by-environment (serotonin transporter and childhood maltreatment) interaction for anxiety sensitivity, an intermediate phenotype for anxiety disorders. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33: 312–9.
 59. Klauke B, Deckert J, Zwanzer P, et al. Neuropeptide S receptor gene (NPSR) and life events: G × E effects on anxiety sensitivity and its subdimensions. *World J Biol Psychiatry* 2014; 15: 17–25.
 60. Smith AK, Conneely KN, Kilaru V, et al. Differential immune system DNA methylation and cytokine regulation in post-traumatic stress disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2011; 156B: 700–8.
 61. Uddin M, Aiello AE, Wildman DE, et al. Epigenetic and immune function profiles associated with posttraumatic stress disorder. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 9470–5.
 62. Koenen KC, Uddin M, Chang SC, et al. SLC6A4 methylation modifies the effect of the number of traumatic events on risk for posttraumatic stress disorder. *Depress Anxiety* 2011; 28: 639–47.
 63. Uddin M, Galea S, Chang SC, et al. Gene expression and methylation signatures of MAN2C1 are associated with PTSD. *Dis Markers* 2011; 30: 111–21.
 64. Domschke K, Tidow N, Kuithan H, et al. Monoamine oxidase A gene DNA hypomethylation – a risk factor for panic disorder? *Int J Neuropsychopharmacol* 2012; 15: 1217–28.
 65. Gottesman II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 636–45.
 66. Domschke K, Stevens S, Beck B, et al. Blushing propensity in social anxiety disorder: influence of serotonin transporter gene variation. *J Neural Transm* 2009; 116: 663–6.
 67. Hohoff C, Domschke K, Schwarte K, et al. Sympathetic activity relates to adenosine A(2A) receptor gene variation in blood-injury phobia. *J Neural Transm* 2009; 116: 659–62.
 68. Kang EH, Song YJ, Kim KJ, et al. Sympathetic nervous function and the effect of the catechol-O-methyltransferase Val(158)Met polymorphism in patients with panic disorder. *J Affect Disord* 2010; 123: 337–40.
 69. Domschke K, Ohrmann P, Braun M, et al. Influence of the catechol-O-methyltransferase val158met genotype on amygdala and prefrontal cortex emotional processing in panic disorder. *Psychiatry Res* 2008; 163: 13–20.
 70. Furmark T, Appel L, Henningsson S, et al. A link between serotonin-related gene polymorphisms, amygdala activity, and placebo-induced relief from social anxiety. *J Neurosci* 2008; 28: 13066–74.
 71. Furmark T, Henningsson S, Appel L, et al. Genotype over-diagnosis in amygdala responsiveness: affective processing in social anxiety disorder. *J Psychiatry Neurosci* 2009; 34: 30–40.
 72. Furmark T, Tillfors M, Garpenstrand H, et al. Serotonin transporter polymorphism related to amygdala excitability and symptom severity in patients with social phobia. *Neurosci Lett* 2004; 362: 189–92.
 73. Lenze EJ, Goate AM, Nowotny P, et al. Relation of serotonin transporter genetic variation to efficacy of escitalopram for generalized anxiety disorder in older adults. *J Clin Psychopharmacol* 2010; 30: 672–7.
 74. Perna G, Favaron E, Di Bella D, et al. Antipanic efficacy of paroxetine and polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene. *Neuropsychopharmacology* 2005; 30: 2230–5.
 75. Stein MB, Seedat S, Gelernter J. Serotonin transporter gene promoter polymorphism predicts SSRI response in generalized social anxiety disorder. *Psychopharmacology (Berl)* 2006; 187: 68–72.
 76. Saeki Y, Watanabe T, Ueda M, et al. Genetic and pharmacokinetic factors affecting the initial pharmacotherapeutic effect of paroxetine in Japanese patients with panic disorder. *Eur J Clin Pharmacol* 2009; 65: 685–91.
 77. Ishiguro S, Watanabe T, Ueda M, et al. Determinants of pharmacodynamic trajectory of the therapeutic response to paroxetine in Japanese patients with panic disorder. *Eur J Clin Pharmacol* 2011; 67: 1213–21.
 78. Yevtushenko OO, Oros MM, Reynolds GP. Early response to selective serotonin reuptake inhibitors in panic disorder is associated with a functional 5-HT1A receptor gene polymorphism. *J Affect Disord* 2010; 123: 308–11.
 79. Lohoff FW, Aquino TD, Narasimhan S, et al. Serotonin receptor 2A (HTR2A) gene polymorphism predicts treatment response to venlafaxine XR in generalized anxiety disorder. *Pharmacogenomics J* 2013; 13: 21–6.
 80. Lonsdorf TB, Ruck C, Bergstrom J, et al. The COMT val158met polymorphism is associated with symptom relief during exposure-based cognitive-behavioral treatment in panic disorder. *BMC Psychiatry* 2010; 10: 99.
 81. Muinos-Gimeno M, Espinosa-Parrilla Y, Guidi M, et al. Human microRNAs miR-22, miR-138-2, miR-148a, and miR-488 are associated with panic disorder and regulate several anxiety candidate genes and related pathways. *Biol Psychiatry* 2011; 69: 526–33.
 82. Kawamura Y, Otowa T, Koike A, et al. A genome-wide CNV association study on panic disorder in a Japanese population. *J Hum Genet* 2011; 56: 852–6.
 83. Jia P, Wang L, Meltzer HY, et al. Pathway-based analysis of GWAS datasets: effective but caution required. *Int J Neuropsychopharmacol* 2011; 14: 567–72.
 84. Xu B, Roos JL, Dexheimer P, et al. Exome sequencing supports a de novo mutational paradigm for schizophrenia. *Nat Genet* 2011; 43: 864–8.
 85. Lyon GJ, Jiang T, Van WR, et al. Exome sequencing and unrelated findings in the context of complex disease research: ethical

and clinical implications. *Discov Med* 2011; 12: 41–55.

86. Domschke K, Stevens S, Pfeleiderer B, et al. Interoceptive sensitivity in anxiety and anxiety disorders: an overview and integration of neurobiological findings. *Clin Psychol Rev* 2010; 30: 1–11.

87. Klauke B, Deckert J, Reif A, et al. Life events in panic disorder-an update on "candidate stressors". *Depress Anxiety* 2010; 27: 716–30.

88. Thomas D. Gene-environment-wide association studies: emerging approaches. *Nat Rev Genet* 2010; 11: 259–72.

89. Poulton R, Andrews G, Millichamp J. Gene-environment interaction and the anxiety disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2008; 258: 65–8.

90. Deckert J, Arolt V. Genetische Forschung in der Psychiatrie: Fortschritt und Ethische Verantwortung. In: Raem A, Braun R, Fenger M, et al. (Hrsg). *Genmedizin*. Springer, Berlin, 2000; 477–91.

91. Serretti A, Artioli P. Ethical problems in pharmacogenetic studies of psychiatric disorders. *Pharmacogenomics J* 2006; 6: 289–95.

92. Lukas M, Neumann ID. Nasal application of neuropeptide S reduces anxiety and prolongs memory in rats: social versus non-social effects. *Neuropharmacology* 2012; 62: 398–405.

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

Studium der Humanmedizin und Psychologie in Münster, Dublin und Boston. Seit 2012 W2-Professorin und Oberärztin an der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie, Universitätsklinikum Würzburg. Leitung der Arbeitsgruppe „Funktionelle Genomik“ von v. a. Angsterkrankungen und Depression sowie eines Teilprojekts im Rahmen des DFG-geförderten Transregio-Sonderforschungsbereichs „Furcht, Angst, Angsterkrankungen“, SFB-TRR-58.



Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ [Bilddatenbank](#)

☒ [Artikeldatenbank](#)

☒ [Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ [Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)