

Journal für
**Neurologie, Neurochirurgie
und Psychiatrie**

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

**Gen-Umwelt-Interaktionen und
Gen-Umwelt-Korrelationen bei
psychiatrischen Erkrankungen**

Winkler D, Pjrek E, Kasper S

Journal für Neurologie

Neurochirurgie und Psychiatrie

2010; 11 (1), 58-62

Homepage:

www.kup.at/

JNeuroNeurochirPsychiatr

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Member of the



www.kup.at/JNeuroNeurochirPsychiatr

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Elsevier BIOBASE

Krause & Pacherneegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. b. b. 022031117M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz; Preis: EUR 10,-

Mitteilungen aus der Redaktion

Abo-Aktion

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung kostenloses e-Journal-Abo](#)

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

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](#)

Gen-Umwelt-Interaktionen und Gen-Umwelt-Korrelationen bei psychiatrischen Erkrankungen

D. Winkler, E. Pjrek, S. Kasper



Kurzfassung: Die seit Langem bestehende Frage, in welchem Ausmaß Anlage und Umwelt zu psychologischen Merkmalen und psychiatrischen Erkrankungen beitragen, wird durch Ergebnisse von Zwillingsstudien und in letzter Zeit durch Untersuchungen des Zusammenhangs zwischen molekulargenetischen Merkmalen und Umwelteinflüssen bereichert. Eine Gen-Umwelt-Interaktion liegt dann vor, wenn genetische Faktoren die Auswirkungen von Umweltbedingungen modulieren. Die Genetik kann weiters die Wahrscheinlichkeit der Exposition gegenüber bestimm-

ten Umwelteinflüssen verändern, was als Gen-Umwelt-Korrelation bezeichnet wird. Beide Phänomene liegen aber häufig gleichzeitig vor, was eine besondere Herausforderung für die Konzeption von wissenschaftlichen Studien darstellt.

Abstract: Gene-Environment Interaction and Gene-Environment Correlation in Psychiatric Disorders. Results from twin studies and studies investigating the relationship between genetic markers and environmental conditions have added to the debate on nature versus nur-

ture in the fields of psychology and psychiatry. Gene-environment interaction refers to the modulating effect of genes on the consequences of environmental exposure. Furthermore, genetic factors may influence the probability of a subject for exposure to a certain environment, which is termed gene-environment correlation. However, both phenomena show a complex interplay and can be present simultaneously, which poses a significant challenge for the methodological conception of scientific studies. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2010; 11 (1): 58–62.**

■ Einleitung

Genetische Methoden genießen eine immer größere Bedeutung in der Erforschung der Ätiopathogenese von Erkrankungen – auch auf dem Gebiet der Psychiatrie [1]. In der Vergangenheit war es jedoch nicht immer einfach, beschriebene Assoziationen von einzelnen Kandidatengenen mit bestimmten psychiatrischen Störungsbildern zu replizieren. Diese Problematik ist zum Teil durch die Grundannahme bedingt, dass ein direkter kausaler Konnex zwischen der genetischen Eigenschaft und der Ausprägung einer psychischen Störung herstellbar ist. Natürlich handelt es sich bei psychischen Störungen nicht um monogene Erbkrankheiten mit einem einfachen Mendel'schen Erbgang. Aber auch bei Annahme eines polygenen Erbgangs können Umweltfaktoren das Bild so verzerren, dass genetische Unterschiede nicht mehr zur Darstellung kommen.

■ Gen-Umwelt-Interaktionen (GxE)

Gen-Umwelt-Interaktionen vollziehen sich dann, wenn die Auswirkung von Umwelteinflüssen von der individuellen genetischen Ausstattung abhängt (Tab. 1). Erste Hinweise auf eine Interaktion zwischen genetischen und Umweltfaktoren bei psychiatrischen Erkrankungen haben sich aus Familien-, Zwillings- und Adoptionsstudien ergeben [4, 5]. Erst seit wenigen Jahren hat man aber mit Erfolg versucht, den gemeinsamen Einfluss spezifischer genetischer Polymorphismen und Umweltbedingungen in Bezug auf psychiatrische Störungsbilder zu erforschen.

Monoaminoxidase-A

Ein wichtiges Gen im Katabolismus von monoaminergen Neurotransmittern stellt das der Monoaminoxidase-A (MAO-A) dar. Caspi et al. [6] konnten als erste einen Zusammenhang

zwischen einem Polymorphismus im Gen der MAO-A, kindlicher Misshandlung und dem späteren Auftreten einer antisozialen Persönlichkeitsstörung nachweisen. Zwar war schon seit Längerem bekannt, dass Kindesmisshandlung ein Risikofaktor für die Ausbildung von Dissozialität ist, es war jedoch bislang unklar, wieso einige Personen das Störungsbild entwickeln, während andere davon verschont bleiben. Die Aktivität des MAO-A-Gens kann offensichtlich den Einfluss von kindlicher Misshandlung mildern: Misshandelte Kinder mit dem Genotyp, der zu höherer MAO-A-Aktivität führt, entwickelten wesentlich seltener antisoziale Probleme.

Foley et al. [7] fanden in einer Studie, dass die Allelvariante im MAO-A-Gen, die mit einer geringen MAO-A-Aktivität assoziiert ist, mit einem erhöhten Risiko für kindliche Verhaltensstörungen assoziiert war, wenn anamnestisch ein negatives familiäres Umfeld (Gewalttätigkeiten unter den Eltern, elterliche Vernachlässigung, inkonsistente Erziehungsmaßnahmen) vorlag. Huang et al. [8] zeigten gleichfalls, dass eine niedrige MAO-A-Aktivität (MAO-A-uVNTR-Polymorphismus) bei gleichzeitigem Vorliegen eines kindlichen Missbrauchs vor dem 15. Lebensjahr bei männlichen Probanden zu erhöhter Impulsivität führte. In 2 anderen Untersuchungen konnte ebenfalls gezeigt werden, dass die MAO-A-Aktivität das Risiko für antisoziales Verhalten nach kindlichem Missbrauch modulierte [9, 10], während eine weitere Studie negativ verlief [11]. Widom et al. [12] führten eine Replikation durch, schränkten jedoch ein, dass sich ein Zusammenhang zwischen MAO-A-Aktivität und kindlicher Misshandlung/Vernachlässigung sowie späterer eigener Gewalttätigkeit nur in der Subgruppe der kaukasischen Studienteilnehmer darstellen ließ.

Serotonin-Transporter

In einer vielbeachteten Arbeit untersuchten Caspi et al. [2] das Zusammenwirken von belastenden Lebensereignissen und einem funktionellen Polymorphismus (short/long – s/l) in der Steuerregion des Serotonin-Transporters (5-HTTLPR) in Bezug auf das Auftreten von Depressionen. Individuen mit einer oder zwei Kopien des s-Allels zeigten in Abhängigkeit von der Anzahl der belastenden Lebensereignisse deutlich mehr depressive Symptome, depressive Episoden sowie Suizid-

Aus der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: Doz. Dr. med. univ. Dietmar Winkler, Klinische Abteilung für Biologische Psychiatrie, Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20; E-Mail: dietmar.winkler@meduniwien.ac.at

Tabelle 1: Gen-Umwelt-Interaktion („gene-environment interaction“: GxE) und Gen-Umwelt-Korrelation („gene-environment correlation“: rGE)

GxE	rGE
<p>Gene (genauer: Genotypen) beeinflussen die Vulnerabilität (Anfälligkeit) bzw. Resilienz (Widerstandsfähigkeit) gegenüber definierten Umwelteinflüssen.</p> <p>Hintergrund ist die Beobachtung signifikanter interindividueller Unterschiede in der Sensitivität gegenüber adversen Umwelteinflüssen.</p> <p>Beispiel: Traumatische Lebensereignisse führen bei Menschen mit einem oder zwei s-Allelen am 5-HTTLPR-Gen (Serotonin-Transporter-Steuerregion) häufiger zu Depressionen [2].</p>	<p>Genetische Faktoren beeinflussen über spezifische Verhaltensweisen (Einfluss der Genetik auf Persönlichkeitsvariablen) die Wahrscheinlichkeit der Exposition gegenüber Umwelteinflüssen.</p> <p>Ausgangspunkt ist die Beobachtung, dass die Wahrscheinlichkeit von positiven und negativen Lebensereignissen in der Allgemeinbevölkerung nicht zufällig verteilt ist.</p> <p>Beispiel: Träger eines Polymorphismus am GABA-A-$\alpha 2$-Rezeptor (auch assoziiert mit Alkoholabhängigkeit) sind seltener verheiratet. Assoziierte Verhaltensweisen: höheres Risiko für antisoziale Persönlichkeitsstörung, geringerer Wunsch, andere Menschen zufriedenzustellen [3].</p>

versuche als Patienten mit 2 l-Allelen. Der l/l-Genotyp wirkt sich also protektiv hinsichtlich des Einflusses von adversen Lebensereignissen aus. Diese Studie bestätigt somit frühere Forschungsergebnisse, wonach das s-Allel des 5-HTTLPR mit psychiatrischer Morbidität, im Besonderen mit Depressionen, in Verbindung gebracht wurde [13].

Zwei weitere Untersuchungen haben sich mit dem Einfluss des 5-HTTLPR-Polymorphismus hinsichtlich neurochemischer Veränderungen im Tiermodell an Rhesusaffen beschäftigt: Barr et al. [14] konnten zeigen, dass Affenjungens, die nicht von der Mutter, sondern von der Gruppe aufgezogen wurden („peer-reared“), dann höhere Blutspiegel des adrenokortikotropen Hormons (ACTH) nach Stressexposition aufwiesen, wenn sie zumindest ein s-Allel hatten. S-Allelträger, die bei der Mutter aufgewachsen waren, sowie l/l-Träger ohne mütterliche Aufzucht zeigten auf Stress hin keine vermehrte ACTH-Ausschüttung.

Ähnliche Ergebnisse wurden von Bennet et al. [15] in Bezug auf die Konzentration von 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIAA) im Liquor publiziert. Die zentrale 5-HIAA-Konzentration ist ein Marker für den zerebralen Serotonin-Turnover. Eine Verminderung wird mit einer Neigung zu affektiven Störungen in Verbindung gebracht. Verglichen wurden die Genotypen l/l sowie l/s (s/s war in diesem Sample zu selten) sowie als zweite Variable die Art der Aufzucht (entweder durch die Mutter oder durch die Gruppe). Interessanterweise bestätigte sich auch hier, dass nur bei Zusammentreffen der genetisch ungünstigen Eigenschaft (zumindest ein s-Allel) und der Umweltbelastung („peer-reared“) eine signifikante Verminderung von 5-HIAA nachweisbar war.

Die oben beschriebenen Untersuchungen, die eine Gen-Umwelt-Interaktion zwischen 5-HTTLPR und Umweltbedingungen gezeigt haben, wurden in den vergangenen Jahren durch zahlreiche Studien repliziert [16–18] und um weitere Facetten bereichert: Nilsson et al. [19] konnten feststellen, dass sich ein mehr als 10-fach erhöhtes Risiko für Alkoholmissbrauch bei Jugendlichen hochsignifikant auf eine Interaktion zwischen 5-HTTLPR-Genotyp und negative familiäre Umstände zurückführen ließ.

Dass das Krankheitsrisiko nicht unabänderlich von genetischen und traumatischen Kindheitsfaktoren abhängt, konnten Kaufman et al. [20] zeigen: Selbst bei Patienten mit einer un-

günstigen Gen-Umwelt-Konstellation kam es durch ein als unterstützend erlebtes soziales Umfeld zu einer deutlichen Risikoreduktion in Bezug auf depressive Störungen. Dieselbe Arbeitsgruppe untersuchte in einer weiteren wichtigen Arbeit [21] den gemeinsamen Einfluss des val66met-Polymorphismus im Gen des Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) und des s/l-5-HTTLPR-Polymorphismus sowie von kindlichem Missbrauch auf Depressionen bei Kindern. Es stellt dies somit die erste Studie dar, die neben einer Gen-Umwelt-Interaktion gleichzeitig auch eine Gen-Gen-Interaktion untersuchte. In der Gruppe der misshandelten Probanden kam es unter Trägern des Met-Allels in Kombination mit der s/s-Konstellation am 5-HTTLPR zu der ausgeprägtesten Risikorerhöhung, wobei ein unterstützendes familiäres Umfeld wiederum die Auswirkungen signifikant milderte.

Erwähnenswert ist auch, dass Surtees et al. [22] in ihrer Untersuchung zwar einen Zusammenhang zwischen Life-Events und Depressionsrisiko zeigen konnten, nicht aber eine Gen-Umwelt-Interaktion bezüglich des 5-HTTLPR. Die von diesen Autoren untersuchte Stichprobe war jedoch deutlich älter als die Studienpopulationen in den bis dato durchgeführten Untersuchungen, sodass eine Abnahme der Effektstärke der Gen-Umwelt-Interaktion mit dem Alter hypothetisiert wurde. Alternativ wäre denkbar, dass eine mögliche Gen-Umwelt-Interaktion gegenüber einem im Verlauf einer rezidivierenden depressiven Störung immer stärker werdenden Kindling-Phänomen [23, 24] in den Hintergrund tritt.

Catechol-O-Methyltransferase

Die Catechol-O-Methyltransferase (COMT) ist ein wichtiges Enzym, das Dopamin, Noradrenalin und Adrenalin durch Transfer einer Methylgruppe inaktiviert. Bezüglich des COMT-Gens ist ein funktioneller Polymorphismus bekannt (Substitution von Methionin [Met] gegen Valin [Val] auf Codon 158 der kurzen Isoform), der mit einer 3–4x höheren COMT-Aktivität für das Val-Allel einhergeht. Bekannt ist weiters, dass der Polymorphismus eine wichtige Rolle für die Funktion des präfrontalen Kortex spielt [25]. Thapar et al. [26] untersuchten, ob es Prädiktoren für das Auftreten von antisozialem Verhalten bei Patienten mit Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom (ADHS) gibt. Diese Komorbidität ist mit einer besonders schlechten Prognose vergesellschaftet, wobei als neurobiologische Basis eine Störung im präfrontalen Kortex vermutet wird. Tatsächlich konnte in dieser Studie ein störungsspezifischer modulierender Effekt des COMT-Polymor-

phismus (höheres Risiko bei Homozygotie mit dem Val-Allel) auf pränatale Risikofaktoren, gemessen an einem niedrigen Geburtsgewicht ermittelt werden.

Caspi et al. [27] führten eine Replikationsstudie in Bezug auf diese Ergebnisse durch und untersuchten eine klinische Stichprobe von Kindern mit ADHS sowie 2 große Kohorten der Allgemeinbevölkerung auf das Vorhandensein des COMT-Val158Met-Polymorphismus. In allen 3 Stichproben bestätigte sich ein höheres Risiko für das Auftreten von kindlichen Störungen des Sozialverhaltens, Aggressivität und forensischer Anamnese bei Homozygotie für das Val-Allel, was einen klaren Hinweis auf die genetische Heterogenität des ADHS und die Ausbildung klinischer Subtypen darstellt.

Mittlerweile gibt es auch interessante Befunde zu Gen-Umwelt-Interaktionen bei psychotischen Störungen: Caspi et al. [28] untersuchten das Auftreten einer Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis abhängig vom Val/Met-COMT-Polymorphismus sowie dem Vorliegen von Cannabis-konsum in der Jugend. Der Gebrauch von Cannabis wird als Risikofaktor für die Entwicklung einer Schizophrenie kontrovers diskutiert. Interessanterweise neigten Träger des Val-Allels wesentlich häufiger zu psychotischen Symptomen und manifesten schizophrenen Störungen, wenn sie Cannabis konsumierten. Cannabis hatte keinen derartigen negativen Einfluss auf Individuen mit 2 Kopien des Met-Allels. Auch mit dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass eine bestimmte genetische Anlage die Vulnerabilität gegenüber Umweltpathogenen maßgeblich beeinflussen kann.

Als Limitation all dieser oben genannten Arbeiten muss man anführen, dass Individuen im Sinne einer so genannten Gen-Umwelt-Korrelation (siehe unten) eine erbliche Tendenz aufweisen können, ungünstige Lebensbedingungen zu selektieren und belastende Lebensereignisse zu erleben. Weiters wird das pathogenetische Modell erheblich simplifiziert, indem mit Ausnahme der Arbeit von Kaufman et al. [21] Gen-Gen-Interaktionen zwischen dem Kandidatengen und anderen genetischen Markern nicht berücksichtigt werden. Im Sinne einer methodischen Kritik muss weiters auf die Stichprobengröße Bezug genommen werden: Bei den meisten Arbeiten erscheint diese zwar zumindest moderat hoch, durch Aufteilung zu multiplen Subgruppen werden jedoch die Fallzahlen in den einzelnen Zellen recht niedrig, was bei der statistischen Auswertung problematisch sein kann.

■ Gen-Umwelt-Korrelationen (rGE)

Seit den 1970er-Jahren wurde nicht nur untersucht, wie Umweltbedingungen die Persönlichkeit prägen, sondern auch, wie Menschen aufgrund ihrer Charaktereigenschaften ihre Umwelt formen [29]. Persönlichkeitszüge beeinflussen maßgeblich Ausmaß, Qualität und Störungen in der Interaktion mit anderen Menschen. Wiederum waren es Ergebnisse aus Zwillingsstudien, die die Heritabilität von Persönlichkeitsvariablen unterstrichen [30]. Genetische Faktoren beeinflussen somit spezifische Verhaltensmuster, die in weiterer Folge bestimmen, inwiefern sich Menschen gegenüber bestimmten Umweltbedingungen exponieren. Damit beinhaltet aber die

vom Individuum selektierte Umwelt selbst eine erbliche Komponente, ein Phänomen, das als Gen-Umwelt-Korrelation bezeichnet wird (Tab. 1).

Man unterscheidet 3 grundlegende Mechanismen der Gen-Umwelt-Korrelation [31]: Bei der passiven Gen-Umwelt-Korrelation sind es genetisch beeinflusste Charakteristika der Eltern, die determinieren, welche Art von Umwelt sie für ihre Kinder selektieren. In diesem Sinne geben Eltern nicht nur ihre Gene weiter, sondern verschaffen ihrem Nachwuchs Umweltbedingungen entsprechend ihrer eigenen Genetik. Ein Beispiel wäre, dass elterliche Intelligenz nicht nur vererbt wird, sondern dass Eltern mit höherer Intelligenz ihren Kindern auch ein anregenderes Umfeld bieten [32]. Hierbei ist aber auch zu berücksichtigen, dass intelligenter Kinder *vice versa* von ihren Eltern anregende Aktivitäten fordern [33], was man als aktive (selektive) Gen-Umwelt-Korrelation bezeichnet. Individuen wählen hierbei entsprechend ihrer (genetisch beeinflussten) Persönlichkeitsvariablen das soziale Umfeld selbst aus. Schließlich versteht man unter einer evokativen (bzw. reaktiven) Gen-Umwelt-Korrelation den Umstand, dass individuelle, genetisch mitbestimmte Verhaltensweisen die Reaktionen der Menschen im Umfeld beeinflussen. Beispielsweise erhalten lebenswürdige Kinder mehr positive Zuwendung von ihren Eltern, während schwierige Kinder häufiger negative Reaktionen erfahren.

Ergebnisse der Life-Event-Forschung haben (wiederum mittels der Methodik von Zwillings- und Adoptionsstudien) darlegen können, dass Lebensereignisse eine moderate Erblichkeit aufweisen. Interessanterweise gilt dies für positive wie auch für negative Erfahrungen gleichermaßen, wobei die Heritabilität hypothetisch über Persönlichkeitsvariablen mediiert wird [34]. Diesbezügliche Studien haben unter anderem ein genetisches Risiko für eine Scheidung [35], aber auch für eine Verheiratung [36] ergeben. Gleichfalls scheint die Zufriedenheit in einer ehelichen Beziehung genetischen Einflüssen zu unterliegen [37]. Lebensereignisse, die sich durch menschliches Verhalten nur wenig oder gar nicht beeinflussen lassen, wie Naturkatastrophen, werden jedoch nicht durch genetische Variablen beeinflusst [38]. Die Prägung der Umwelt anhand von genetischen Faktoren beginnt, wie oben dargestellt, bereits im Kindesalter. Krueger et al. [39] untersuchten 180 getrennt aufgezogene Zwillingspaare in Hinblick auf Übereinstimmungen ihres kindlichen Umfeldes. Dabei war auffällig, dass die retrospektiv erhobenen Angaben über kindliche Variablen einen erblichen Faktor erkennen ließen, wobei die erbliche Varianz der Aufzuchtbedingungen zur Gänze durch die erbliche Varianz der Persönlichkeitsvariablen erklärbar war. Die Erzählungen über das kindliche Familienumfeld erscheinen somit erblich, weil Persönlichkeitsfaktoren maßgeblich die Art und Weise beeinflussen, wie Menschen ihre Umwelt formen und erinnern.

Selbstverständlich muss angenommen werden, dass Gen-Umwelt-Interaktionen und Gen-Umwelt-Korrelationen nebeneinander die Pathogenese von psychiatrischen Erkrankungen beeinflussen: Lau und Eley [40] führten eine Studie zu depressiver Symptomatik bei Jugendlichen anhand einer Stichprobe von Zwillings- und Geschwisterpaaren durch. Als umweltbedingte Stressoren wurden beeinflussbare, d. h. verhaltensabhän-

gige negative Life-Events und das mütterliche Bestrafungsverhalten in die Auswertung einbezogen. Es zeigte sich, dass Jugendliche mit einem erhöhten Depressionsrisiko häufiger adversen Umwelteinflüssen ausgesetzt waren (Gen-Umwelt-Korrelation), und dass diese Jugendlichen gleichzeitig ein höheres Risiko aufwiesen, als Folge dieser Umwelteinflüsse eine Depression zu entwickeln (Gen-Umwelt-Interaktion).

Bislang gibt es erst wenige publizierte Studien, die eine Gen-Umwelt-Korrelation für spezifische Gene zeigen konnten. Dick et al. [3] untersuchten in einer Stichprobe von Menschen mit einer positiven Anamnese für Alkoholabhängigkeit die α_2 -Untereinheit des GABA_A-Rezeptors (GABRA2). GABRA2 wurde bereits früher mit einem hohen Risiko für Drogen- und Alkoholabhängigkeit in Verbindung gebracht [41]. Als Umweltfaktor wurde der Familienstand einbezogen, der ebenfalls als modifizierender Faktor für das Risiko einer Alkoholabhängigkeit gilt. Die Autoren fanden, dass sowohl der GABRA2-Genotyp als auch der Familienstand unabhängig voneinander, d. h. als Einzelfaktoren, das Risiko für Alkoholismus beeinflussten. Der Hochrisiko-GABRA2-Genotyp (rs279871) war aber auch mit einem höheren Risiko für Scheidung bzw. einer geringeren Wahrscheinlichkeit für Heirat im Sinne einer Gen-Umwelt-Korrelation assoziiert. Diese Assoziation wird wahrscheinlich über bestimmte Persönlichkeitsmerkmale, wie antisoziale Charakteristika, hergestellt. Ein weiteres Ergebnis war schließlich eine Gen-Umwelt-Interaktion von GABRA2-Genotyp und Familienstand in Bezug auf das Risiko für Alkoholabhängigkeit.

Im heutigen Verständnis psychiatrischer Forschung tritt die Frage nach dem Entweder-Oder von Anlage und Umwelt zunehmend in den Hintergrund. Jüngste Forschungsergebnisse weisen klar auf die komplexe Interaktion von genetischen und Umweltfaktoren in der Ätiopathogenese psychischer Erkrankungen hin. Die Einbeziehung von Umwelteinflüssen in genetische Studien ist unbedingt notwendig, da einfache Kausalbeziehungen zwischen Kandidatengen und Störungsbildern in der Vergangenheit vielfach nicht hergestellt werden konnten. Zukünftige Studien werden unser Verständnis für die multifaktorielle Entstehung psychiatrischer Störungen um das komplexe Miteinander von schützenden und schädigenden genetischen und psychosozialen Variablen weiter bereichern.

■ Relevanz für die Praxis

Das Wissen um das spezifische Zusammenwirken von Genetik und Umwelt ergänzt Modelle zur Pathogenese psychiatrischer Störungen und ersetzt die Dichotomie der Anlage-Umwelt-Diskussion. Diesbezügliche Risikomodelle könnten zukünftig bei der Entwicklung präventiver Ansätze hilfreich sein. Im klinischen Alltag kann dieses Wissen nicht zuletzt dem Patienten in seinem Suchen nach Sinnverständnis und Klärung nützen. Zweifelsohne wird die Forschung eine immer genauere Charakterisierung von Risikokonstellationen in Bezug auf genetische und Umweltfaktoren ermöglichen. Dabei werden nicht nur Vulnerabilitätsfaktoren sondern auch Variablen, die eine erhöhte Resilienz des Individuums mit sich bringen, zu berücksichtigen sein.

Interessenskonflikt

SK und DW haben Vortragshonorare, Honorare für Beratungstätigkeit sowie Studienunterstützungen von einer Reihe von pharmazeutischen Firmen im Bereich der neuropsychiatrischen Forschung erhalten.

Literatur:

- Caspi A, Moffitt TE. Gene-environment interactions in psychiatry: joining forces with neuroscience. *Nat Rev Neurosci* 2006; 7: 583–90.
- Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, McClay J, Mill J, Martin J, Braithwaite A, Poulton R. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 2003; 301: 386–9.
- Dick DM, Agrawal A, Schuckit MA, Bierut L, Hinrichs A, Fox L, Mullaney J, Cloninger CR, Hesselbrock V, Nurnberger JI, Almasly L, Foroud T, Porjesz B, Edenberg H, Begleiter H. Marital status, alcohol dependence, and GABRA2: evidence for gene-environment correlation and interaction. *J Stud Alcohol* 2006; 67: 185–94.
- Kendler KS, Kessler RC, Walters EE, MacLean C, Neale MC, Heath AC, Eaves LJ. Stressful life events, genetic liability, and onset of an episode of major depression in women. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 833–42.
- Wahlberg KE, Wynne LC, Oja H, Keskitalo P, Pykalainen L, Lahti I, Moring J, Naarala M, Sorri A, Seitamaa M, Lakso K, Kolassa J, Tienari P. Gene-environment interaction in vulnerability to schizophrenia: findings from the Finnish Adoptive Family Study of Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 355–62.
- Caspi A, McClay J, Moffitt TE, Mill J, Martin J, Craig IW, Taylor A, Poulton R. Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children. *Science* 2002; 297: 851–4.
- Foley DL, Eaves LJ, Wormley B, Silberg JL, Maes HH, Kuhn J, Riley B. Childhood adversity, monoamine oxidase a genotype, and risk for conduct disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61: 738–44.
- Huang YY, Cate SP, Battistuzzi C, Oquendo MA, Brent D, Mann JJ. An association between a functional polymorphism in the monoamine oxidase a gene promoter, impulsive traits and early abuse experiences. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29: 1498–505.
- Kim-Cohen J, Caspi A, Taylor A, Williams B, Newcombe R, Craig IW, Moffitt TE. MAOA, maltreatment, and gene-environment interaction predicting children's mental health: new evidence and a meta-analysis. *Mol Psychiatry* 2006; 11: 903–13.
- Nilsson KW, Sjöberg RL, Damberg M, Leppert J, Ohrvik J, Alm PO, Lindström L, Orelund L. Role of monoamine oxidase A genotype and psychosocial factors in male adolescent criminal activity. *Biol Psychiatry* 2006; 59: 121–7.
- Huizinga D, Haberstick BC, Smolen A, Menard S, Young SE, Corley RP, Stallings MC, Grotper J, Hewitt JK. Childhood maltreatment, subsequent antisocial behavior, and the role of monoamine oxidase A genotype. *Biol Psychiatry* 2006; 60: 677–83.
- Widom CS, Brzustowicz LM. MAOA and the „cycle of violence:“ childhood abuse and neglect, MAOA genotype, and risk for violent and antisocial behavior. *Biol Psychiatry* 2006; 60: 684–9.
- Kasper S, Tauscher J, Willeit M, Stamenkovic M, Neumeister A, Küfferle B, Barnas C, Stastny J, Praschak-Rieder N, Pezawas L, de Zwaan M, Quiner S, Pirker W, Asenbaum S, Podreka I, Brücke T. Receptor and transporter imaging-studies in schizophrenia, depression, bulimia, and Tourette's disorder. Implications for psychopharmacology. *World J Biol Psychiatry* 2002; 3: 133–46.
- Barr CS, Newman TK, Shannon C, Parker C, Dvoskin RL, Becker ML, Schwandt M, Champoux M, Lesch KP, Goldman D, Suomi SJ, Higley JD. Rearing condition and rH5-HTTLPR interact to influence limbic-hypothalamic-pituitary-adrenal axis response to stress in infant macaques. *Biol Psychiatry* 2004; 55: 733–8.
- Bennett P, Segurado R, Jones I, Bort S, McCandless F, Lambert D, Heron J, Comerford C, Middle F, Corvin A, Pellos G, Kirov G, Larsen B, Mulcahy T, Williams N, O'Connell R, O'Mahony E, Payne A, Owen M, Holmans P, Craddock N, Gill M. The Wellcome trust UK-Irish bipolar affective disorder sibling-pair genome screen: first stage report. *Mol Psychiatry* 2002; 7: 189–200.
- Wilhelm K, Mitchell PB, Niven H, Finch A, Wedgwood L, Scimone A, Blair IP, Parker G, Schofield PR. Life events, first depression onset and the serotonin transporter gene. *Br J Psychiatry* 2006; 188: 210–5.
- Eley TC, Sugden K, Corsico A, Gregory AM, Sham P, McGuffin P, Plomin R, Craig IW. Gene-environment interaction analysis of serotonin system markers with adolescent depression. *Mol Psychiatry* 2004; 9: 908–15.
- Kendler KS, Kuhn JW, Vittum J, Prescott CA, Riley B. The interaction of stressful life events and a serotonin transporter polymorphism in the prediction of episodes of major depression: a replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 529–35.
- Nilsson KW, Sjöberg RL, Damberg M, Alm PO, Ohrvik J, Leppert J, Lindström L, Orelund L. Role of the serotonin transporter gene and family function in adolescent alcohol consumption. *Alcohol Clin Exp Res* 2005; 29: 564–70.
- Kaufman J, Yang BZ, Douglas-Palumberi H, Houshyar S, Lipschitz D, Krystal JH, Gelernter J. Social supports and serotonin transporter gene moderate depression in maltreated children. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 17316–21.
- Kaufman J, Yang BZ, Douglas-Palumberi H, Grasso D, Lipschitz D, Houshyar S, Krystal JH, Gelernter J. Brain-derived neurotrophic factor-5-HTTLPR gene interactions and environmental modifiers of depression in children. *Biol Psychiatry* 2006; 59: 673–80.
- Surtees PG, Wainwright NW, Willis-Owen SA, Luben R, Day NE, Flint J. Social adversity, the serotonin transporter (5-HTTLPR) polymorphism and major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 2006; 59: 224–9.
- Post RM. Transduction of psychosocial stress into the neurobiology of recurrent affective disorder. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 999–1010.
- Post RM, Weiss SRB. Sensitization and kindling phenomena in mood, anxiety, and obsessive-compulsive disorders: the role of serotonergic mechanisms in illness progression. *Biol Psychiatry* 1998; 44: 193–206.
- Winterer G, Goldman D. Genetics of human prefrontal function. *Brain Res Brain Res Rev* 2003; 43: 134–63.
- Thapar A, Langley K, Fowler T, Rice F, Turic D, Whittinger N, Aggleton J, Van den

Bree M, Owen M, O'Donovan M. Catechol O-methyltransferase gene variant and birth weight predict early-onset antisocial behavior in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 1275–8.

27. Caspi A, Langley K, Milne B, Moffitt TE, O'Donovan M, Owen MJ, Polo Tomas M, Poulton R, Rutter M, Taylor A, Williams B, Thapar A. A replicated molecular genetic basis for subtyping antisocial behavior in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65: 203–10.

28. Caspi A, Moffitt TE, Cannon M, McClay J, Murray R, Harrington H, Taylor A, Arseneault L, Williams B, Braithwaite A, Poulton R, Craig IW. Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene: longitudinal evidence of a gene X environment interaction. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 1117–27.

29. Lerner RM. Children and adolescents as producers of their own development. *Dev Rev* 1982; 2: 342–70.

30. Plomin R. Genetics and experience: The developmental interplay between nature and nurture. Sage, Newbury Park, 1994.

31. Jaffee SR, Price TS. Gene-environment correlations: a review of the evidence and implications for prevention of mental illness. *Mol Psychiatry* 2007; 12: 432–42.

32. Bacharach VR, Baumeister AA. Effects of maternal intelligence, marital status, income, and home environment on cognitive development of low birthweight infants. *J Pediatr Psychol* 1998; 23: 197–205.

33. Gottfried AW, Gottfried AE, Bathurst K, Guerin DA. Gifted IQ: Early developmental aspects. Plenum, New York, 1994.

34. Saudino KJ, Pedersen NL, Lichtenstein P, McClearn GE, Plomin R. Can personality explain genetic influences on life events? *J Pers Soc Psychol* 1997; 72: 196–206.

35. McGue M, Lykken DT. Genetic influence on risk of divorce. *Psychol Sci* 1992; 6: 368–73.

36. Johnson W, McGue M, Krueger RF, Bouchard TJ. Marriage and personality: a genetic analysis. *J Pers Soc Psychol* 2004; 86: 285–94.

37. Spotts EL, Pederson NL, Neiderhiser JM, Reiss D, Lichtenstein P, Hansson K, Cederblad M. Genetic effects on women's positive mental health: do marital relationships and social support matter? *J Fam Psychol* 2005; 19: 339–49.

38. Thapar A, Harold G, McGuffin P. Life events and depressive symptoms in childhood – shared genes or shared adversity? A research note. *J Child Psychol Psychiatry* 1998; 39: 1153–8.

39. Krueger RF, Markon KE, Bouchard TJ. The extended genotype: the heritability of personality accounts for the heritability of

recalled family environments in twins reared apart. *J Pers* 2003; 71: 809–33.

40. Lau JY, Eley TC. Disentangling gene-environment correlations and interactions on adolescent depressive symptoms. *J Child Psychol Psychiatry* 2008; 49: 142–50.

41. Agrawal A, Edenberg HJ, Foroud T, Bierut LJ, Dunne G, Hinrichs AL, Nurnberger JI, Crowe R, Kuperman S, Schuckit MA, Begleiter H, Porjesz B, Dick DM. Association of GABRA2 with drug dependence in the collaborative study of the genetics of alcoholism sample. *Behav Genet* 2006; 36: 640–50.

Doz. Dr. med. Dietmar Winkler

Geboren 1976. Medizinstudium in Wien 1994–2000. Facharztausbildung 2001–2007. Habilitation für das Fach Psychiatrie 2006. Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapeutische Medizin 2007. Seit 2007 Oberarzt an der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Medizinischen Universität Wien.

Forschungs- und Arbeitsschwerpunkte: Chronobiologische Störungen, saisonal abhängige Depression, demenzielle Erkrankungen.



Akkreditierter ärztlicher Herausgeber:
Klinische Abteilung für Biologische Psychiatrie, Univ.-Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Universität Wien



Lecture Board:

Univ.-Prof. Dr. Peter Fischer, Wien
O. Univ.-Prof. Dr. Christa Fonatsch, Wien
Prof. Dan Rujescu, München

DFP online Literaturstudium

Entsprechend dem Fortbildungsgedanken des JOURNALS FÜR NEUROLOGIE, NEUROCHIRURGIE UND PSYCHIATRIE sollen auch in Zukunft approbierte Fachartikel zur Erlangung von DFP- (Diplom-Fortbildungs-Programm-) Punkten (Österreich) der „akademie der ärzte“ publiziert werden.

Den Test zur Erlangung von 2 DFP-Punkten finden Sie in Kürze unter:

<http://www.meindfp.at>

Mitteilungen aus der Redaktion

Die meistgelesenen Artikel



Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

Österreichische Gesellschaft für Epileptologie – Mitteilungen

