

TITELTHEMA | GENETISCHE PSYCHOLOGIE

Der Charakter-Code

Jeder Mensch ist anders: Manche stecken Schicksalsschläge leicht weg, andere werfen schon Kleinigkeiten aus der Bahn. Wie wir mit Stress und leidvollen Erfahrungen fertig werden, kann von einem einzigen Gen abhängen.

VON TURHAN CANLI

MEHR ZUM THEMA

»Unser flexibles Erbe«
(S. 58): Wie Lebenserfahrungen die Genaktivität steuern





ERBE GUT, ALLES GUT?
Einige Gene scheinen tatsächlich ein Wörtchen dabei mitzureden, wie wir das Auf und Ab des Lebens meistern.



POLYMORPHISMUS

(von griechisch »polys« = viel und »morphe« = Gestalt): Als biochemischer Polymorphismus wird das Auftreten von unterschiedlichen Versionen ein und desselben Proteins bezeichnet, die wiederum durch Variationen im betreffenden Gen entstehen.

SEROTONIN

(von lateinisch »serum« = wässrige Flüssigkeit, Molke und griechisch »tonos« = Spannung): wichtiges Hormon, das die Blutgefäße verengt und im Nervensystem als Botenstoff bestimmte Neurone erregt



GENOM

(von griechisch »genos« = Abstammung, Nachkommenschaft, Geschlecht): die Gesamtheit des Erbguts eines Organismus

Ausgelöscht sei der Tag, an dem ich geboren bin, und die Nacht, da man sprach: Ein Knabe kam zur Welt! Jener Tag soll finster sein!¹

Es muss nicht jeden gleich so hart treffen wie einst Hiob, der seinen gesamten Besitz verlor, alle Kinder und schließlich auch seine Gesundheit, sodass er an seinem in der Bibel überlieferten Los schier verzweifelte. Aber auch das heutige Leben hält derartige Schicksalsschläge parat: Krankheit, Arbeitslosigkeit, der Tod eines geliebten Menschen. Mitunter kommt sogar alles zusammen, und dennoch können manche es mit scheinbar stoischer Gelassenheit ertragen.

Andere besitzen diesen Gleichmut nicht: Selbst geringfügige Anlässe bringen sie aus dem seelischen Gleichgewicht; schwere Depressionen, ja Selbstmordgedanken können die Folge sein. Woher rühren diese enormen individuellen Unterschiede? Liegt es an der persönlichen Lebenserfahrung? Oder stecken vielmehr die Gene dahinter?

Psychologen beschäftigen sich schon lange mit der Wirkung der Umwelt auf die geistige Entwicklung des Menschen. In den letzten Jahren konnten uns jedoch auch Genetiker und Molekularbiologen dem Verständnis dessen ein wenig näherbringen, wie Psyche und Persönlichkeit geformt werden.

Ein wichtiger Schlüssel hierzu war das Humangenomprojekt, das sich der Mammutaufgabe verschrieben hatte, den molekularen Aufbau des menschlichen Erbguts, der DNA, zu entziffern. Seit 2001 ist nun die Sequenz unseres **Genoms** nahezu vollständig bekannt, und zum Teil kennen die Forscher inzwischen auch die Funktion einzelner Gene, ihren Einfluss auf unser Verhalten sowie die biochemischen Mechanismen, mit denen die individuelle Lebenserfahrung – also die Umwelt – diese Gene reguliert (siehe Artikel S. 58). Somit überschneiden sich die Interessengebiete von Molekulargenetikern und Psychologen immer mehr – und schaffen ein neues Forschungsfeld: die molekulargenetische Psychologie.

Während uns das Humangenomprojekt einen Einblick in die genetischen Besonderheiten der Gattung Mensch gewährt, konzentrieren sich molekulargenetische Psychologen auf die Erbsubstanz einzelner Personen. So variieren von Individuum zu Individuum einzelne Gene in ihrer molekularen Buchstabenabfolge – der Nukleotidsequenz. Tritt eine solche Variante bei weniger als einem Prozent der Bevölkerung auf, spricht man von einer Mutation.

Von etlichen Genen kursieren allerdings verschiedene Versionen, die viel häufiger auftreten – Biologen bezeichnen dieses Phänomen als **Polymorphismus**. Zahlreiche Varianten wirken sich nicht oder nur schwach aus, manche aber können die Funktion des Gens maßgeblich beeinflussen. Und sofern das jeweilige Gen eine wichtige Rolle im Gehirn spielt, sollten sich solche funktionale Polymorphismen auch in Unterschieden im Verhalten widerspiegeln.

Ein derartiger Zusammenhang wurde erstmals 1996 bei einem bestimmten Gen beobachtet. Es codiert für den **Serotonin-Transporter 5-HTT**, der sein Kürzel dem chemischen Namen für Serotonin (5-Hydroxytryptamin oder kurz 5-HT) verdankt. Im Gehirn erfüllt er eine wichtige Aufgabe: 5-HTT pumpt den Neurotransmitter Serotonin, den viele Nervenzellen des Gehirns ausschütten, wieder zurück in die Zellen und sorgt so für den rechtzeitigen Abbau von neuronaler Erregung (siehe Bild S. 56). Ohne diesen Abtransport würden die Neuronen auf Grund andauernder Erregung bald zusammenbrechen.

Eerbte Ängstlichkeit – über kurz oder lang

Die Geburtsstunde der molekulargenetischen Psychologie schlug, als Klaus-Peter Lesch von der Universität Würzburg zusammen mit Kollegen von den National Institutes of Health in Bethesda (US-Bundesstaat Maryland) einen 5-HTT-Polymorphismus entdeckte, der sich auf individuelle Wesenszüge des Trägers auswirkt (siehe auch *Gehirn&Geist* 3/2004, S. 39). Denn von dem zuständigen Gen gibt es zwei Varianten: eine lange, die für viel 5-HTT in den Zellen sorgt, sowie eine kurze mit einer geringeren Produktion des Transporters.

Lesch und sein Team hatten über 500 Probanden Persönlichkeitsfragebögen ausfüllen lassen und außerdem ihre Serotonin-Transporter-Gene analysiert. Dabei zeigte sich, dass diejenigen Testpersonen, die von einem Elternteil eine kurze 5-HTT-Version geerbt hatten, statistisch gesehen deutlich ängstlicher waren als Versuchsteilnehmer, denen beide Eltern die lange Variante in die Wiege gelegt hatten.

Psychologen ahnten zwar schon lange, dass Persönlichkeitseigenschaften in einem gewissen Maß vererbbar sind. Die Entdeckung von Lesch war jedoch der erste handfeste Beweis: Die individuellen molekularen Unterschiede eines Gens können das Temperament eines Menschen beeinflussen!



Gene der Psyche

5-HTT ist nicht das einzige bekannte Gen, das unsere Persönlichkeit beeinflusst. Forscher handeln noch weitere Kandidaten: Richard Ebstein und seine Kollegen vom Herzog Memorial Hospital in Jerusalem fanden bereits 1996 Hinweise darauf, dass verschiedene Versionen des Gens für den Dopaminrezeptor **DRD4** unsere Lust auf Neues beflügeln könnten. Dieses »Neugier-Gen« scheint nicht nur auf den Menschen beschränkt zu sein. Auch bei Meisen erkannten dieses Jahr Forscher des Max-Planck-Instituts für Ornithologie in Seewiesen zwischen dem Erkundungsverhalten der Vögel und unterschiedlichen Ausprägungen des Gens einen Zusammenhang.

DRD4 hat vermutlich auch bei Kindern mit ADHS (Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitätssyndrom; siehe Gehirn&Geist 3/2004, S. 54) seine Finger im Spiel. Genetisch bedingte Varianten des Rezeptors sowie des Dopamin-Transporters **DAT1** gelten schon länger als mitschuldig am kindlichen Unruhesyndrom. Aber auch der Gencode für den Noradrenalin-Transporter **NET** enthält bei den betroffenen Kindern

eine auffällige Abweichung, wie Wissenschaftler von der Harvard Medical School 2006 entdeckten.

2002 berichteten Avshalom Caspi und seine Kollegen vom King's College in London, dass eine bestimmte Version des Gens für das Enzym Monoaminoxidase-A (**MAO-A**) bei gewalttätigen Männern häufiger auftritt. Das Gen trägt jedoch nicht die alleinige Schuld – vielmehr waren die Probanden in ihrer Kindheit misshandelt worden. Anders formuliert: Erst die Kombination aus persönlicher Erfahrung und genetischer Veranlagung schuf die Spirale der Gewalt.

Wie Andreas Meyer-Lindenberg, inzwischen am Zentralinstitut für Seelische Gesundheit in Mannheim, und seine Kollegen von den National Institutes of Health 2006 beobachteten, reagieren Träger dieser Genversion heftiger auf Emotionen – ähnlich wie Menschen, die das kurze 5-HTT-Gen geerbt haben: Ihre Mandelkerne regen sich bei der Betrachtung von aufreißenden Bildern besonders deutlich.

Natürlich wirkt sich ein bestimmter Erbfaktor nicht unmittelbar auf die Persönlichkeit aus. Hier spielt immer noch das Gehirn die Hauptrolle – und eine bestimmte Region scheint dabei Regie zu führen: die **Amygdala**. Zahlreiche Tierversuche sowie bildgebende Untersuchungen beim Menschen haben gezeigt, dass die Amygdala (wegen ihres Aussehens auch Mandelkern genannt) an der Verarbeitung von Emotionen – insbesondere Angst – beteiligt ist (siehe Gehirn&Geist 7/2004, S. 42 und 4/2005, S. 26). Könnte es also sein, dass das 5-HTT-Gen die Aktivierung der Amygdala beeinflusst?

Diese Frage stellten sich 2002 Ahmad Hariri und seine Kollegen vom National Institute of Mental Health in Bethesda. Als sie ihren Probanden im Hirn-Scanner Bilder von ängstlichen oder wütenden Gesichtern präsentierten, zeigte sich die Amygdala viel stärker an solch

emotionalen Ausdrücken interessiert als an neutralen Kontrollgesichtern.

Spannend wurde es, als die Forscher den Genotyp ihrer Probanden mit einbezogen: Wer eine oder gar zwei Kopien der kurzen 5-HTT-Version geerbt hatte, dessen Mandelkerne reagierten besonders heftig auf die emotionale Mimik.

Viele Wissenschaftler verblüffte, wie deutlich dieses Ergebnis ausfiel: Psychologen sind es gewohnt, Fragebögen mit mehreren hundert Teilnehmern auszuwerten, um gerade eben statistisch signifikante Ergebnisse zu erhalten. Doch Hariri benötigte nur ein paar Dutzend Versuchspersonen – der unmittelbare Effekt des 5-HTT-Gens auf das Gehirn zeichnete sich im neuronalen Aktivitätsmuster etwa zehnmal stärker ab als in den Fragebogendaten! Damit war belegt, dass sich funktionale Polymorphismen im Gehirn direkt auswirken.

AUF EINEN BLICK

Molekulare Schlüssel zum Ich

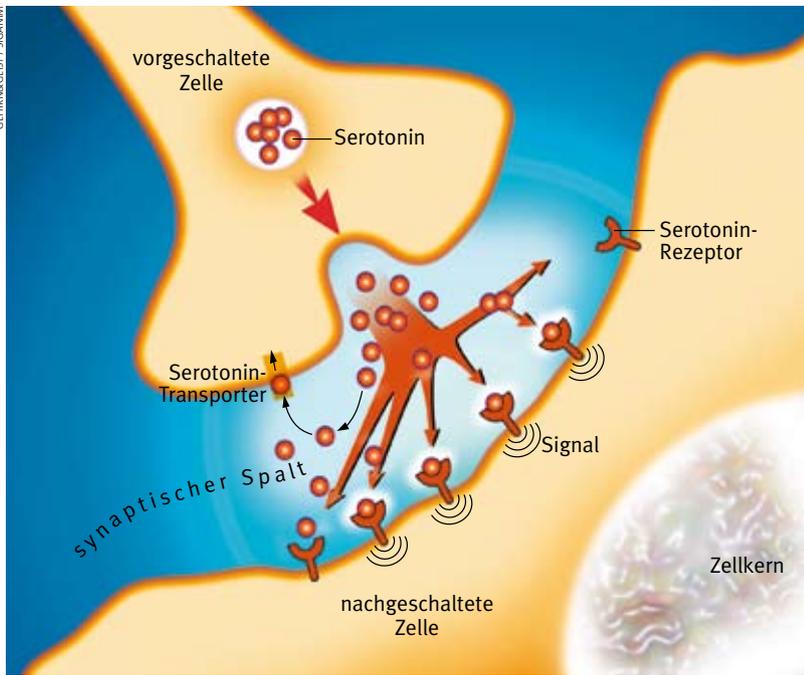
1 Varianten im menschlichen Erbgut wirken sich auf die Hirnaktivität und damit auch auf die Persönlichkeit des Menschen aus.

2 Eine bestimmte Version des Gens für den Serotonin-Transporter 5-HTT kann in Kombination mit schlimmen Lebenserfahrungen die Anfälligkeit für Depression erhöhen.

3 Umgekehrt greifen auch Lebenserfahrungen in die Genaktivität ein.

AMYGDALA

(von griechisch »amygdale« = Mandel): unterhalb der Großhirnrinde gelegene, mandelkernförmige Hirnstruktur, die an der Verarbeitung von Gefühlen beteiligt ist



CHEMISCHER SCHALTER

Serotonin gehört zu den wichtigsten Botenstoffen des Nervensystems. An der Verbindungsstelle zwischen zwei Neuronen – der Synapse – wird es von der vorgeschalteten oder präsynaptischen Zelle ausgeschüttet, wandert über den synaptischen Spalt und löst in der nachgeschalteten oder postsynaptischen Nervenzelle ein Signal aus. Damit diese Zelle nicht dauernd erregt bleibt, muss ein Serotonin-Transporter den Transmitter anschließend wieder zurückbefördern.

Psychologen müssen zukünftig tiefer in die Geheimnisse der Genetik vordringen, als sie es bislang gewohnt waren

Weitere Studien bestätigten dies: Die Mandelkerne von Trägern eines kurzen 5-HTT-Gens reagierten auf negative emotionale Reize besonders heftig. Allerdings fehlte in all diesen Experimenten eine wichtige Kontrolle: Was tut das Gehirn, wenn es nichts zu tun hat? Schließlich muss unser Denkorgan nicht ständig auf externe Stimuli antworten, sondern kann sich auch prima mit sich selbst beschäftigen. Tagsüber sind wir zwar meist von vielen Dingen abgelenkt, doch am Abend, wenn es still wird und wir uns zur Ruhe betten, fängt es meist an – wir grübeln.

Zusammen mit Klaus-Peter Lesch haben wir an der Stony Brook University (US-Bundesstaat New York) 2005 untersucht, ob die Mandelkerne von Menschen mit einer kurzen 5-HTT-Variante auch dann auffällig rege arbeiten, wenn die Probanden nichts Besonderes zu tun haben. Dies war in der Tat oft der Fall. Wir vermuten daher, dass das 5-HTT-Gen die Aktivität der Amygdala generell beeinflusst – und nicht nur in Bezug auf negative Reize. Diese chronische Aktivierung könnte zu Persönlichkeitszügen wie der Neigung zu Ängstlichkeit oder auch zur Entwicklung neurotischer Störungen beitragen.

Diese gelten als Risikofaktoren für Depression. Wer also genetisch vorbelastet ist und dazu noch schwere Schicksalsschläge verkraften muss, wird mit höherer Wahrscheinlichkeit an einer Depression erkranken. Dass der 5-HTT-Polymorphismus hierfür verantwortlich sein

könnte, fand 2003 die Arbeitsgruppe von Avshalom Caspi vom King's College London in einer Langzeitstudie über mehr als 20 Jahre heraus: Die Wissenschaftler hatten mehr als 1000 Neuseeländer alle zwei bis drei Jahre ausführlich befragt. Dabei wurden alle möglichen Stressfaktoren berücksichtigt, wie schwere Krankheiten, Arbeitslosigkeit, Geldsorgen oder Liebeskummer. Wie zu erwarten, traten bei Personen, die das Leben besonders schwer gebeutelt hatte, häufiger Depressionen auf.

Geerbter Schutz vor schweren Krisen

Doch manche Probanden offenbarten wesentlich gravierendere Symptome, obwohl sie ähnlich viel Stress verkraften mussten. Der Unterschied lag – im 5-HTT-Gen: Wer von seinen Eltern zwei lange Versionen des Transportergens geerbt hatte, reagierte eher robust auf die Widrigkeiten des Lebens. Selbst nach mehr als vier schweren Schicksalsschlägen zeigten nur 17 Prozent der Betroffenen Anzeichen einer Depression. Doppelt so anfällig waren dagegen die Mischerbigen, die sowohl eine lange als auch eine kurze Variante besaßen. Bei Probanden mit zwei kurzen 5-HTT-Genen schnellte die Depressionsrate sogar auf 43 Prozent.

Damit scheint die lange Version von 5-HTT einen gewissen Schutz vor depressiven Störungen nach schweren Lebenskrisen zu bieten. Die Wissenschaftler stellten jedoch noch etwas anderes fest: Die drei Versuchsgruppen unter-

schieden sich in puncto Schwermuthäufigkeit nicht, wenn sie wenig Stress ausgesetzt waren. Demnach spielt sowohl die Lebenserfahrung als auch die genetische Veranlagung eine Rolle in der Entwicklung von Depression.

Die unterschiedliche Anfälligkeit für die Härten des Lebens konnten wir 2006 in unserem Labor in Stony Brook – wiederum zusammen mit Klaus-Peter Lesch aus Würzburg – unmittelbar im Gehirn nachweisen. Es zeigte sich, dass die Aktivität verschiedener Hirngebiete nach Stresserlebnissen tatsächlich stark vom Genotyp abhängt. Betroffen waren hier von nicht nur die Amygdala, sondern auch der **Hippocampus** – ein vor allem bei der Gedächtnisbildung beteiligtes Hirnareal.

Die einzelnen 5-HTT-Typen reagierten dabei vollkommen unterschiedlich auf Stress: Mandelkern und Hippocampus von Probanden, die eine oder gar zwei kurze Versionen des Transportergens besaßen und bereits mehrere Stresserlebnisse hinter sich hatten, arbeiteten besonders rege, wenn sie still im Scanner lagen. Außerdem neigte dieser Personenkreis mehr zum Grübeln – ein weiterer Risikofaktor für Depression.

Bei den Versuchspersonen mit zwei langen 5-HTT-Genen war es dagegen umgekehrt: Je mehr Schicksalsschläge sie in ihrem Leben verkraftet hatten, desto ruhiger blieben ihre Hirnareale. Und auch die Grübelelei nahm bei Personen mit mehr Lebensstress ab.

Dieser genetische Unterschied mag erklären, warum manche Menschen immer empfindlicher reagieren und sich schließlich auch

durch geringfügige Anlässe aus der Fassung bringen lassen. Andere schützen sich eher frei nach dem Motto: »Was mich nicht umbringt, härtet ab.«

Das Erbgut redet also bei der Entwicklung unserer Psyche ein gewichtiges Wörtchen mit. Und umgekehrt? Kann sich Lebensstress auf den Genotyp auswirken? Dies dürfte eine der Schlüsselfragen des nächsten Jahrzehnts sein, doch schon jetzt liegen erste Erkenntnisse vor. So gibt es bei Ratten bereits Hinweise, dass persönliche Lebenserfahrungen das Ablesen bestimmter Gene beeinflussen (siehe Artikel S. 58). Damit entpuppen sich die früher von Wissenschaftlern nur diffus als »Gen-Umfeld-Interaktionen« diskutierte Phänomene immer mehr als konkrete molekulare Mechanismen, nach denen sich gezielt fahnden lässt.

Auch Psychologen müssen daher zukünftig tiefer in die Geheimnisse der Genetik vordringen, als sie es bislang gewohnt waren. Sie mutieren damit nicht gleich zu Genom-Experten – genauso wenig wie jeder Genetiker die psychologischen Gesetzmäßigkeiten aus dem Effeff beherrschen muss. Doch eine neue Generation von molekulargenetischen Psychologen wird sich das nötige Handwerkszeug zulegen, um das Wechselspiel von Anlage und Umwelt auch aus molekularbiologischer Sicht zu betrachten. ~

Turhan Canli ist Associate Professor am Graduate Program in Genetics und am Department of Psychology der Stony Brook University im US-Bundesstaat New York.

HIPPOCAMPUS

(von griechisch »hippokamos« = Seepferdchen): im Innern der Großhirnrinde liegende zentrale Schaltstelle des Gehirns, die maßgeblich zur Gedächtnisbildung beiträgt

LITERATURTIPPS

Canli, T. et al.: Neural Correlates of Epigenesis. In: Proceedings of the National Academy of Sciences 103(43), 2006, S. 16033–16038.

Hariri, A.R. et al.: Serotonin Transporter Genetic Variation and the Response of the Human Amygdala. In: Science 297(5580), 2002, S. 400–403.

Mehr Literaturhinweise finden Sie unter

www.gehirn-und-geist.de/artikel/894487.



Symposium: **Wo steckt unser Ich?** Beiträge zu einer »sphärischen Anthropologie«

Samstag, 13. Oktober 2007, 10 – 18 Uhr in Stuttgart

Mit **Prof. Gernot Böhme**, Uni Darmstadt,
Prof. Thomas Fuchs, Uniklinik Heidelberg,
Dr. Jan Vagedes, Uniklinik Tübingen

Moderation: Andreas Neider/Publizist, Stuttgart

- Prof. Gernot Böhme: *Zwischen-Mensch und Mensch*
- Prof. Thomas Fuchs: *Das verkörperte Subjekt*
- Dr. Jan Vagedes: *Der Mensch im Rhythmus zwischen Zentrum und Peripherie*

Information und Anmeldung: Agentur »Von Mensch zu Mensch«, Tel. 0711/248 50 97, FAX 0711/248 50 99, email: aneider@gmx.de