

Wie wirken genetische Faktoren und kritische Lebensereignisse bei der Entstehung von Angst- und depressiven Störungen zusammen?

Ergebnisse der Study of Health in Pomerania

Projektbericht

Angst- und depressive Störungen gehören zu den häufigsten psychischen Störungen überhaupt. Sie verursachen hohes Leiden und immense Beeinträchtigungen für betroffene Personen sowie enorme direkte und indirekte gesellschaftliche Kosten. Angst- und depressive Störungen verlaufen vielfach chronisch-persistent und sind mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung weiterer psychischer Störungen sowie zahlreicher ungünstiger Langzeitfolgen assoziiert. Insbesondere Angststörungen beginnen oftmals früh im Kindes- oder Jugendalter und haben somit einen maßgeblichen Einfluss auf den weiteren Entwicklungsverlauf. Eine wesentliche Herausforderung für das Gesundheitssystem im 21. Jahrhundert besteht daher in der Entwicklung effektiver Präventions- und Frühinterventionsmaßnahmen, mithilfe derer die Entstehung psychischer Störungen bereits in frühen Entwicklungsphasen effektiv verhindert werden kann. Eine verbesserte Kenntnis der Entstehungsbedingungen psychischer Störungen ist für die Ableitung derartiger Interventionen unerlässlich.

In früheren Studien konnte eine Vielzahl unterschiedlicher individueller, familiärer und umweltbezogener Risikofaktoren für die Entstehung von Angst- und depressiven Störungen identifiziert werden. Sogenannte

Vulnerabilitäts-Stress-Modelle gehen davon aus, dass psychische Störungen v.a. dann entstehen, wenn Personen mit spezifischen prädisponierenden individuellen und/oder familiären Vulnerabilitäten mit bestimmten umweltbezogenen Stressoren (z.B. traumatischen oder stressreichen Lebensereignissen wie der Tod eines Partners) konfrontiert sind. Weitere individuelle sowie familiäre und umweltbezogene Faktoren bestimmen über den Störungsverlauf sowie die daraus resultierenden kurz- und langfristigen Folgen. Im Einklang hiermit konnte vielfach gezeigt werden, dass verschiedene umweltbezogene Stressoren ein stärkeres Risiko für Angst- und depressive Störungen vorhersagen, wenn bestimmte weitere individuelle und familiäre Vulnerabilitäten (z.B. spezifische genetische Merkmale oder elterliche psychische Störungen) vorliegen.

Bisherige Arbeiten in diesem Bereich fokussierten jedoch meist auf depressive Störungen, während vergleichsweise wenig über das Zusammenspiel von individuellen/familiären und umweltbezogenen Risikofaktoren bei der Entstehung Angststörungen bekannt ist. Studien zu Gen-Umwelt-Interaktionen (d.h. Interaktionseffekten zwischen spezifischen Kandidatengenen und spezifischen umweltbezogenen Risikofaktoren) fokussierten oftmals auf einzelne Angst- oder depressive Sympto-

Dr. Eva Asselmann

war von April bis September 2017 Alfred Krupp Junior Fellow. Seit Oktober 2017 ist sie Postdoctoral Researcher an der Professur für Persönlichkeitspsychologie der Humboldt-Universität zu Berlin.



Eva Asselmann studierte Psychologie an der Technischen Universität Dresden, wo sie auch promovierte. Von 2014 bis 2017 war sie klinische Psychologin und Postdoctoral Researcher an der Professur für Behaviorale Epidemiologie der Technischen Universität Dresden. Seit

Oktober 2017 ist sie Postdoctoral Researcher an der Professur für Persönlichkeitspsychologie der Humboldt-Universität zu Berlin. Ihre Forschungsschwerpunkte liegen im Bereich der klinischen Psychologie, Entwicklungspsychologie und Persönlichkeitspsychologie.

Kurzvita

» Examining the role of genetic vulnerabilities and environmental stressors for anxiety disorders: Evidence for individual, combined and interactive effects as well as disorder-specificity?

Eine verbesserte Kenntnis der Entstehungsbedingungen von Angststörungen ist unerlässlich, um gezielte Frühinterventionen ableiten und die Neuauftretensrate langfristig senken zu können. Im Rahmen des geplanten Fellowships sollten daher Interaktionen zwischen individuellen/familiären Vulnerabilitäten und umweltbezogenen Adversitäten bei der Entwicklung von Angststörungen untersucht werden.

Die Analyse erfolgte auf Basis kombinierter Daten zweier epidemiologischer Stichproben (Early Developmental Stages of Psychopathology Study (EDSP) und Study of Health in Pomerania (SHIP)). EDSP und SHIP sind

epidemiologische Untersuchungen, in denen repräsentative Bevölkerungsstichproben prospektiv-longitudinal über multiple Erhebungswellen hinweg umfassend charakterisiert wurden. In beiden Studien wurden psychische Störungen inklusive ergänzender Informationen zu Beginn, Schweregrad und Verlauf mithilfe etablierter, voll-standardisierter Interviewverfahren erfasst. Ferner wurden Informationen zu potenziellen individuellen, familiären und umweltbezogenen Risiko- und Schutzfaktoren mittels weiterer Befragungen sowie laboranalytischer Verfahren erhoben.

Fellow-Projekt

me (jedoch selten auf ein breites Spektrum manifester Angst- und depressiver Störungen) oder assoziierte Phänotypen und konnten vielfach nicht repliziert werden. Angst- und depressive Störungen treten häufig gemeinsam (komorbid) auf und weisen eine Vielzahl ätiologischer Ähnlichkeiten auf, wobei Angststörungen meist primär entstehen und das Risiko für die sekundäre Entwicklung depressiver Störungen erhöhen. Weiterhin stellen Angststörungen eine heterogene Störungsgruppe dar; d.h. einzelne Angststörungen unterscheiden sich mitunter deutlich hinsichtlich ihrer Ätiologie und Risikofaktoren. Ein zentrales Forschungsanliegen besteht daher darin, das Zusammenspiel zwischen spezifischen individuellen bzw. familiären Vulnerabilitäten (z.B. genetischen Merkmalen) und umweltbezogenen Risikofaktoren bei der Entstehung von Angststörungen zu untersuchen und hierbei die Spezifität dieser Interaktionen im Hinblick auf einzelne Angststörungen sowie Angst- vs. depressive Störungen zu analysieren.

Die Analysen beruhen auf Daten der Study of Health in Pomerania (SHIP). SHIP ist eine klinisch-epidemiologische Studie, in der eine repräsentative Stichprobe erwachsener Personen der deutschen Allgemeinbevölkerung (Alter 20 bis 79 Jahre zur Baseline-Erhebung) in Mecklenburg-Vorpommern untersucht wurde. Die teilnehmenden Personen wurden in bis zu 4 Erhebungswellen über einen Zeitraum von bis zu 17 Jahren begleitet (Baseline: SHIP-0, 1997-2001, n=4308 Teilnehmer; 5-Jahres-Follow-Up: SHIP-1, 2002-2006, n=3300 Teilnehmer; 11-Jahres-Follow-Up: SHIP-2, 2008-2012, n=2333 Teilnehmer; 17-Jahres-Follow-Up: SHIP-3, 2014-2016, n=1718 Teilnehmer). In SHIP wurden umfangreiche Informationen zu zahlreichen körperlichen Erkrankungen sowie potenziell assoziierten Risikofaktoren mithilfe verschiedener Methoden der Datenerhebung erfasst. In SHIP-0 wurden u.a. Blutproben

entnommen, um eine Genotypisierung der Teilnehmer durchführen zu können.

Von 2007 bis 2010 wurde eine ergänzende Untersuchung bei n=2400 Personen der SHIP-0-Stichprobe durchgeführt (Life-Events and Gene-Environment-Interaction in Depression, SHIP-LEGEND), um Daten zu psychischen Störungen und potenziell gesundheitsrelevanten psychologischen Faktoren zu erheben. Psychische Störungen, darunter Angst- und depressive Störungen, wurden mithilfe eines voll-standardisierten diagnostischen Interviews (Munich Composite International Diagnostic Interview; DIA-X/M-CIDI) erfasst. Darüber hinaus wurden Informationen zu möglichen individuellen, familiären und umweltbezogenen Risikofaktoren (z.B. bestimmte Persönlichkeitseigenschaften, elterliche Psychopathologie, traumatische und stressreiche Lebensereignisse) mithilfe etablierter Interviews und Fragebögen erhoben.

Für Publikation 1 untersuchten wir zunächst die 12-Monats- und Lebenszeitprävalenzen für zahlreiche psychische Störungen einschließlich Angst- und depressiver Störungen in der SHIP-LEGEND Gesamtstichprobe sowie getrennt nach Alter und Geschlecht. Konsistent mit früheren Befunden erwiesen sich Angststörungen als die häufigste Störungsgruppe, gefolgt von somatoformen Störungen, depressiven Störungen und Substanzkonsumstörungen. Höhere Prävalenzen ergaben sich für Frauen sowie für Personen jüngerer vs. älterer Alterskohorten. Eine Mehrzahl der betroffenen Personen erfüllte die Kriterien für 2 oder mehr psychische Störungen. Angststörungen waren durch einen besonders frühen Störungsbeginn im frühen Erwachsenenalter gekennzeichnet. Die höchsten altersspezifischen Prävalenzen ergaben sich für Angststörungen im frühen Erwachsenenalter, für andere Störungsgruppen hingegen im mittleren bis späten Erwachsenenalter.

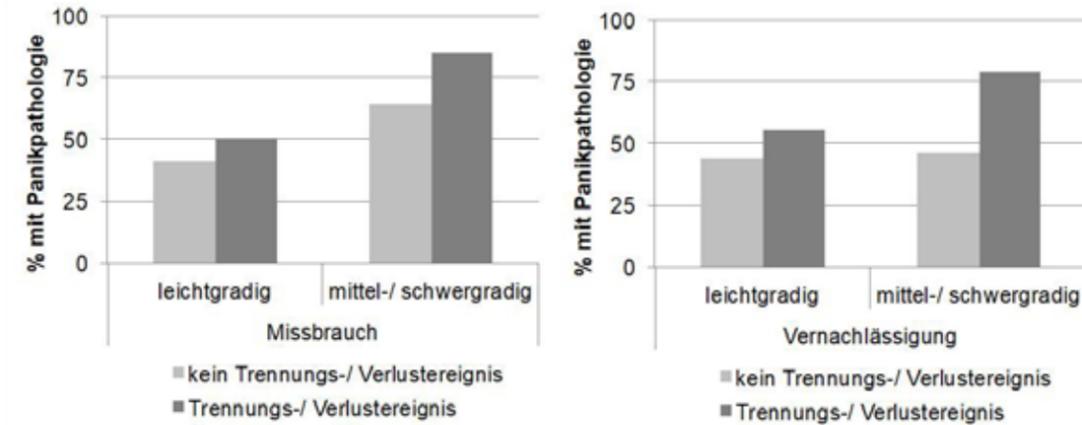


Abb. 1: Interaktionen zwischen (a) Missbrauch und (b) Vernachlässigung in der Kindheit und späteren Trennungs-/ Verlustereignissen bei der Vorhersage von Panikpathologie (Publikation 5)

Für Publikation 2 analysierten wir vertieft die altersspezifischen Prävalenzen für reine Angststörungen, reine depressive Störungen sowie komorbide Angst- und depressive Störungen in der Gesamtstichprobe sowie getrennt nach Alter und Geschlecht. In Einklang mit Publikation 1 zeigte sich, dass der Anteil reiner Angststörungen im frühen Erwachsenenalter am höchsten war und mit zunehmendem Lebensalter abnahm. Der Anteil komorbider Angst- und depressiver Störungen stieg mit zunehmendem Alter aufgrund der Entwicklung sekundärer depressiver Störungen stetig an.

Für Publikation 3 untersuchten wir Interaktionseffekte zwischen einem spezifischen genetischen Merkmal (dem Single-Nukleotid-Polymorphismus RGS2 rs4606) und früheren Kindheitstraumata bei der Vorhersage von Angst- und depressiven Störungen.

Frühere Studien konnten vielfach Assoziationen zwischen RGS2 rs4606 und angst- bzw. depressionsbezogenen Phänotypen zeigen, jedoch ergaben sich hier teils widersprüchliche Befunde. Zudem blieb weitestgehend unklar, inwiefern RGS2 rs4606 mit umweltbezogenen

Adversitäten bei der Vorhersage verschiedener Angst- und depressiver Störungen interagiert. Verschiedene Forschungsarbeiten weisen darauf hin, dass v.a. frühe traumatische Ereignisse überdauernde neurale, endokrine und psychophysiologische Veränderungen der Stress-Responsivität einer Person induzieren können, welche wiederum mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung verschiedener psychischer Störungen bis ins Erwachsenenalter assoziiert sind. Es erschien daher wichtig, insbesondere Interaktionen zwischen RGS2 rs4606 und frühen Kindheitstraumata zu untersuchen.

Wir konnten zeigen, dass die Assoziationen zwischen Kindheitstraumata (insbesondere emotionalem Missbrauch) und nahezu allen Angst- und depressiven Störungen in Abhängigkeit von RGS2 rs4606 variierten: Träger des GG-Genotypen wiesen gegenüber Trägern der CC- oder CG-Genotypen bei einem geringen Ausmaß traumatischer Kindheitserfahrungen ein reduziertes Risiko, bei einem hohen Ausmaß traumatischer Kindheitserfahrungen hingegen ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung verschiedener Angst- und depressiver

Störungen auf. In weiterführenden Analysen konnten wir zeigen, dass RGS2 rs4606 und Kindheitstraumata bei der Vorhersage von (a) komorbiden Angst- und depressiven Störungen, nicht jedoch reinen Angststörungen oder reinen depressiven Störungen sowie bei der Vorhersage von (b) reinen oder primären Angststörungen, nicht jedoch reinen oder primären depressiven Störungen interagierten. Die Entwicklung sekundärer depressiver Störungen wurde sowohl durch die identifizierte Gen-Umwelt-Interaktion als auch durch vorausgehende Angststörungen vorhergesagt.

Für Publikation 4 untersuchten wir Interaktionen zwischen einem weiteren Single-Nukleotid-Polymorphismus (COMT Val158Met) und früheren Kindheitstraumata bei der Vorhersage von Paniksymptomen.

Frühere Untersuchungen konnten teilweise zeigen, dass die Assoziationen zwischen verschiedenen stressreichen Lebensereignissen oder -bedingungen und angst- bzw. depressionsbezogenen Phänotypen in Abhängigkeit von COMT Val158Met variierten. Teils ergaben sich jedoch gegensätzliche bzw. nicht replizierbare Ergebnisse. Bislang blieb unklar, inwiefern COMT Val158Met mit Kindheitstraumata bei der Vorhersage von Panikpathologie (unterschwellige Paniksymptome, Panikattacken und Panikstörung) interagiert.

Wir konnten zeigen, dass Kindheitstraumata (v.a. emotionaler und körperlicher Missbrauch) nur bei Trägern des Val/Met oder Met/Met Genotypen, nicht jedoch bei Trägern des val/val Genotypen mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Panikstörung assoziiert waren. In weiterführenden Analysen ergaben sich zudem Hinweise auf geschlechtsspezifische Effekte.

Publikation 5 zielte darauf ab, Interaktionen zwischen früheren Kindheitstraumata und späteren stressreichen Lebensereignissen bei der Entwicklung unterschiedlich schwerer Formen von Panikpathologie zu untersuchen.

Aus früheren Untersuchungen ist bekannt, dass insbesondere Personen mit frühen Kindheitstraumata ein erhöhtes Risiko aufweisen, nach traumatischen oder nicht-traumatischen stressreichen Ereignissen im Erwachsenenalter psychopathologische Auffälligkeiten (v.a. posttraumatische Belastungs- oder depressive Symptome) zu entwickeln. Weniger gut untersucht sind derartige Interaktionseffekte zwischen frühen und späteren stressreichen Ereignissen oder Bedingungen jedoch im Hinblick auf Angstsymptome und -störungen.

In unseren Analysen konnten wir zeigen, dass frühe Kindheitstraumata mit späteren stressreichen Lebensereignissen und -bedingungen bei der Vorhersage von Paniksymptomen interagierten. Das heißt, das Risiko, infolge kürzlich erlebter Trennungs- oder Verlustereignisse (nicht jedoch anhaltender belastender Erfahrungen) Paniksymptome zu entwickeln stieg mit einem höheren Ausmaß an Kindheitstraumata an.

Die vorliegenden Befunde implizieren, dass insbesondere Personen mit spezifischen genetischen Merkmalen sowie frühen Kindheitstraumata von gezielten Präventionsmaßnahmen profitieren könnten, um das Risiko zu senken, infolge bestimmter Arten stressreicher Lebensereignisse Angst- bzw. depressive Störungen zu entwickeln.

Für die Zukunft sind ergänzende Publikationen geplant, in denen das Zusammenspiel zwischen weiteren Single-Nukleotid-Polymorphismen und verschiedenen Arten umweltbezogener Stressoren bei der Vorhersage von Angst- und depressiven Störungen untersucht werden soll. Ferner möchten wir die Rolle verschiedener Hormone (z.B. Androgene) sowie psychophysiologischer Parameter (z.B. Herzratenvariabilität) analysieren. Die hierfür notwendigen Vorarbeiten haben wir in Greifswald bereits geplant bzw. durchgeführt.

Mein Fellowship hat maßgeblich zu meiner fachlichen sowie persönlichen Entwicklung beigetragen. In den vergangenen sechs Monaten konnte ich enge Kooperationen zu Psychologen und Medizinerinnen im Community Medicine Forschungsverbund der Universität Greifswald aufbauen und gemeinsame Folge-Untersuchungen planen. Der intensive Austausch und Kontakt zu Fellows anderer Disziplinen hat mich inspiriert und ermutigt, meine Forschungsschwerpunkte auf andere Bereiche der Psychologie zu erweitern. Nach

Abschluss meines Fellowships habe ich entsprechend eine Anstellung an der Professur für Persönlichkeitspsychologie der Humboldt-Universität Berlin begonnen. Ich möchte mich bei der Alfried Krupp Stiftung Greifswald sowie bei allen Organisatoren und Co-Fellows, insbesondere Dr. Christian Suhm, Christin Klaus, Prof. Urban Wiesing, PD Dr. Anja Reichert-Schick und Dr. Nina Kalwa, herzlich für die exzellente Unterstützung während meines Fellowships und darüber hinaus bedanken. Es war eine wunderbare Zeit!

Asselmann, E., Schmidt, C.O., Beesdo-Baum, K., Grabe, H.J. & Pané-Farré, C. (in preparation). 12-month and lifetime prevalences as well as age-of-onset distributions of mental disorders among adults from the general population in North-Eastern Germany.

Asselmann, E., Schmidt, C.O., Beesdo-Baum, K., Grabe, H.J. & Pané-Farré, C. (in preparation). Age-of-onset distributions and temporal associations between pure and comorbid anxiety and depressive disorders in a general population sample from North-Eastern Germany.

Asselmann, E., Hertel, J., Schmidt, C.O., Homuth, G., Nauck, M., Beesdo-Baum, K., Grabe, H.J. & Pané-Farré, C. (under review). Interplay between RGS2 and childhood adversities in predicting anxiety and depressive disorders: Findings from a general population sample. *Depression and Anxiety*.

Asselmann, E., Hertel, J., Schmidt, C.O., Homuth, G., Nauck, M., Beesdo-Baum, K., Grabe, H.J. & Pané-Farré, C. (under review). Interplay between COMT Val158Met, childhood adversities and sex in predicting panic pathology: Findings from a general population sample. *Journal of Affective Disorders*.

Asselmann, E., Stender, J., Grabe, H.J., König, J., Schmidt, C.O., Hamm, A. & Pané-Farré, C.A. (2018). Assessing the interplay of childhood adversities with more recent stressful life events and conditions in predicting panic pathology among adults from the general population. *Journal of Affective Disorders*. 225, 715-722. Doi: 10.1016/j.jad.2017.08.050 (IF 2016: 3.432)

Ausgewählte
Veröffentlichungen