Foto: Univ. Münster

Verhaltensforscher Norbert Sachser über Gene, Umwelt und Verhalten

Dynamische Dreierbeziehung

In der guten alten Debatte „Nature versus Nurture" sind die Zeiten des Entweder-Oder endgültig vorbei.

Der Münsteraner Verhaltensforscher Norbert Sachser berichtet über seine Forschung zu Gen-Umwelt-Interaktionen – und einiges mehr: Wie gerade ein neues Verständnis von Verhalten entsteht; wie sich Umwelt- und genetische Faktoren gegenseitig beeinflussen; warum die Rede von Risiko-Genen in die Irre führt; und auf welche Weise Tierstudien den Blick auf menschliche Erkrankungen verändern.

LJ: Sie haben sich bei der Steuerung des Verhaltens lange auf die Umweltfaktoren konzentriert…

Sachser: Ja. 15 Jahre lang habe ich nur gestaunt, welch großen Einfluss die soziale Umwelt bei Tieren hat. In dieser Zeit haben wir an Meerschweinchen viel darüber gelernt, welche Faktoren das Verhalten bestimmen. Wir konnten zeigen, dass die Umwelt der Mutter entscheidet, ob sich ihr Nachwuchs geschlechtstypisch verhält. Oder auch, dass die Erfahrungen in der Adoleszenz entscheidend dafür sind, ob die Tiere später hochaggressiv oder friedlich sind.

Auf welche Weise hat die Frage nach den Genen dann Eingang in Ihre Forschung gefunden?

Sachser: Das war, als ich nach Münster umzog und wir ein verhaltensbiologisches Praktikum neu aufbauten. Darüber kamen wir zum Thema *Environmental Enrichment* und zur Arbeit an Mäusen. Es ist erstaunlich, wie sehr sich das Verhalten von Mäusen eines Inzuchtstammes, die man in unstrukturierten Plastikkäfigen hält, von demjenigen genetisch gleicher Mäuse unterscheidet, denen man eine etwas reichere Umwelt anbietet. Wenn man den Tieren beispielsweise größere Terrarien gibt, etwa über drei Ebenen, sind sie deutlich öfter soziopositiv und viel weniger aggressiv. Unter diesen *super-enriched conditions* zeigen sie auch mehr Spielverhalten und keine Stereotypien.

Und weil es Mäuse waren, konnten Sie diesmal nicht nur die Umwelt gezielt verändern, sondern auch den genetischen Hintergrund.

Sachser: Ja, wir hatten die Verhaltensgenetik damals natürlich verfolgt. Das ging rasant zu der Zeit. Fast täglich erschienen neue Paper über Mutationen, die Lernen oder Aggression beeinflussen, das Sexualverhalten oder das mütterliche Verhalten. Für uns besonders interessant war eine Arbeit von kanadischen Kollegen, die ein transgenes Mausmodell für die familiäre Alzheimer-Erkrankung beim Menschen entwickelt hatten. Diese Mäuse haben wir dann in unseren *super-enriched* Käfigen gehalten und gefunden, dass sie unter diesen Bedingungen signifikant weniger Plaques ausbilden. Das war unser Einstieg ins Thema – in das Zusammenspiel von genetischer Veranlagung und Umwelt.

„Mein Interesse ist primär, zu verstehen, wie soziale Faktoren und die Genetik bei der Steuerung von Verhalten ineinandergreifen."

Sie sind damit ihrem Fokus treu geblieben: Zu zeigen, wie groß der Einfluss der Umwelt ist. Wird das in der genetischen Forschung sonst zu wenig beachtet?

Sachser: Die Gen-Umwelt-Interaktionen sind ja erst in den letzten Jahren zu einer größeren Forschungsrichtung geworden. Wenn man sich die gesamte Alzheimerforschung anschaut, ist das sicherlich noch ein minimaler Teil. Ich wäre glücklich, wenn dieser zweite Aspekt in der Krankheitsentstehung ab jetzt gebührend mitberücksichtigt würde. Natürlich ist es wichtig, die Alzheimerentstehung molekular aufzuklären. Auch wir haben mit Kollegen aus der Medizin zusammengearbeitet, die vor allem die molekularen Vorgänge anschauen – wie auch, was auf zellulärer Ebene passiert. Dennoch ist die Entwicklung neuer Medikamente – so fantastisch das wäre – in näherer Zukunft nicht abzusehen. Daher ist die Untersuchung kompensierender Effekte der Umwelt für Forschung und Therapie momentan mindestens genauso relevant. Schließlich wirkt sich das Leben in einer komplexen Umwelt bei diesen Mäusen positiv aus und schützt offenbar vor der Ausbildung von Beta-Amyloid-Plaques.

Wie groß ist der Effekt?

Sachser: Wir dachten, dass wir die Entstehung von Plaques vielleicht ganz verhindern können, wenn wir die Käfige noch größer machen und die Mäuse quasi in einem *semi-natural environment* leben lassen. Das ist jedoch nicht der Fall. Allerdings kam etwas Anderes, sehr Spannendes dabei raus. Obwohl die Neuropathologen bei der Untersuchung der Mäusehirne Plaques in großer Zahl feststellten, spiegelte sich das kaum im Verhalten. Selbst unsere besten Verhaltensbeobachter konnten unter diesen Umweltbedingungen im Vergleich nicht sagen, welche Mäuse das Alzheimer-Gen tragen und welche nicht. Das heißt: eine noch komplexere Umwelt kann zwar die Ausbildung von Plaques nicht verhindern – aber sie kann davor schützen, dass die Krankheit sofort bis zur Verhaltensebene durchschlägt.

Foto: James Brey / iStockphoto

Angstfreie Serotonin-transporter-Knockout-Maus

Gibt es schon Erkenntnisse, ob das auf den Menschen übertragbar ist?

Sachser: Es spricht inzwischen vieles dafür, die Menschen in der vertrauten Umwelt zu lassen – zumindest bei beginnendem Alzheimer. Offensichtlich gibt es auch bei uns diese Umweltkompensation. Aber ich bin kein Mediziner. Als Verhaltensbiologe ist mein Interesse natürlich primär, grundsätzlich zu verstehen, wie soziale Faktoren und die Genetik bei der Steuerung von Verhalten ineinandergreifen. Schließlich ist noch völlig ungeklärt, auf welche Weise eine komplexe Umwelt kompensierend wirkt und welcher Faktor dabei womöglich die Hauptrolle spielt. Ist es etwa die kognitive Herausforderung? Wir wissen es nicht.

In ihrer Gruppe gibt es noch ein weiteres Thema, bei dem die Grundlagenforschung Fragen der medizinischen Anwendung sehr nahe kommt: die Gen-Umwelt-Interaktionen beim Serotonin-Transporter...

Sachser: Ja, die Arbeit von Avshalom Caspi und Kollegen hat mich vor zehn Jahren sehr beeindruckt. Man wusste vom Menschen schon, dass Träger des kurzen Serotonintransporter (SERT)-Allels häufiger Angsterkrankungen bekommen – aber dieses Paper zeigte, wie die Genetik mit negativen Lebensereignissen zusammenwirkt. Sie zählten die Zahl dramatischer Erfahrungen, wie Tod des Ehepartners, finanzieller Ruin oder Kindesmissbrauch, und konnten zeigen, dass bei gleich hoher Anzahl negativer Lebensereignisse Träger des kurzen Allels eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit hatten tatsächlich zu erkranken als die Träger des langen Allels.

Könnte man sagen: Der genetische Hintergrund bestimmt mit, ob schlimme Erfahrungen uns aus dem Gleichgewicht bringen?

Sachser: Ja, darum geht es. Nehmen wir an, zwei Männer gehen in den Krieg. Einer kommt wieder und führt ein normales Leben. Der Andere ist ein Leben lang nicht mehr fähig zu arbeiten. Beide haben Ähnliches erlebt und trotzdem sind die Reaktionen völlig unterschiedlich. Das ist etwas Hochspannendes. Das ist die Art Fragen, bei der ich gesagt habe: Wir müssen stärker rein in die Forschung zur *Gene Environment Interaction*.

„Angst und Furcht sind sinnvolle Reaktionen auf bestimmte Umweltreize. Der Knackpunkt ist, wann und wodurch es schließlich zur psychiatrischen Erkrankung hin kippt."

Im Mausmodell?

Sachser: Ja. Zu dieser Zeit wurde auch ein Mausmodell entwickelt – die SERT-Knockout-Maus. Wir haben diese Mäuse in verhaltensbiologischen Standardtests untersucht und Unterschiede in der Ängstlichkeit bestätigt. Die Knockouts sind am ängstlichsten, die Wildtypen weniger, die Heterozygoten dazwischen. Im zweiten Schritt testeten wir, wie die soziale Umwelt mit hineinspielt – vor allem frühe Effekte.

Ihr Stammgebiet...

Sachser: Inzwischen, ja – neben der Adoleszenz. Wir wollten uns jedenfalls anschauen, wie widrige Erfahrungen um die Geburt herum mit der Genetik zusammenwirken. Aus verhaltensökologischen Untersuchungen war bekannt, dass einer der wichtigsten Mortalitätsfaktoren für die Mäuse-Jungen die Kindstötung durch fremde Männchen ist. Wir simulierten diese Gefahr, indem wir in die Käfige von Mäusemüttern die Streu von fremden Männchen gaben. Die so aufwachsenden Mäuse waren später ängstlicher als Mäuse des gleichen Genotyps, die mit neutraler Streu aufgewachsen waren.

Wie muss man sich die Wirkung der Streu vorstellen?

Sachser: Schon während der Trächtigkeit sind die Stresshormon-Werte der Mutter durch die Streu fremder Männchen messbar verändert. Und in der Säugephase verändern solche Stressoren das mütterliche Fürsorgeverhalten. Sie kümmern sich weniger intensiv um den Nachwuchs, wie wir zeigen konnten. Allerdings gehen wir davon aus, dass das ein adaptives Verhalten ist. Denn in einer gefährlichen Umwelt ist es von Vorteil, ängstlicher zu sein. Die Verhaltensänderung der Mütter sorgt also dafür, dass ihre Nachkommen als erwachsene Mäuse besser an diese gefährliche Umwelt angepasst sind.

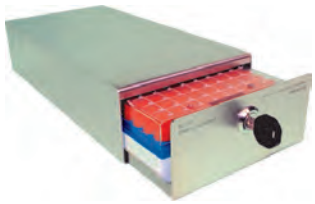
Aber die mütterlichen Hormon- und Verhaltens-Veränderungen wirken unterschiedlich je nach Genotyp ihrer Jungen.

Sachser: Richtig. Auf die homozygoten Knockouts hat die reduzierte Fürsorge den stärksten Effekt. Mäuse mit zwei inaktiven SERT-Allelen zeigten ein viel höheres Maß an Ängstlichkeit. Die Wirkung der Umwelt wird also ganz wesentlich vom SERT-Genotyp moduliert.

Das Fehlen von SERT in der Maus hat also einen ähnlichen Effekt, wie er beim Menschen für das kurze Allel von SERT beschrieben wurde. Dass sie empfindlicher reagieren und die Ängstlichkeit eher ins Pathologische geht.

Sachser: Moment! In Diskussionen wird das kurze Allel beim Menschen gern als Krankheitsanfälligkeits-Gen bezeichnet. Es stimmt zwar, dass es das Risiko für Angsterkrankungen erhöht. Trotzdem ist diese Sicht einseitig. Die Frage ist doch: Warum kann sich das kurze Allel in der Population halten,

Backup Storage Services



Haben Sie schon an ein Backup Ihrer Kulturen gedacht ?

Gehen Sie auf Nummer sicher und vertrauen Sie uns eine Kopie Ihrer wertvollsten Kulturen zur sicheren Aufbewahrung an.

Wir lagern Ihre Proben:

→ **sicher**

→ **vertraulich**

→ **temperaturüberwacht**

Culture Collection of Switzerland AG, CCOS, Einsiedlerstr. 29, CH 8820 Wädenswil, www.ccos.ch

wenn es den Träger so verletzlich macht? Evolutionsbiologen antworten darauf, dass es diesen Polymorphismus auch bei Affen gibt. Das Allel ist in verschiedenen Habitaten mal mehr, mal weniger in der Population vorhanden. Ein Allel, das nur krankheitsanfällig macht? Sonst nichts? Wohl kaum. Es gibt beispielsweise Hinweise darauf, dass die Kurzallel-Träger Vorteile bei bestimmten kognitiven Leistungen haben.

Träger des kurzen Allels sind also nur unter widrigen Umständen schlechter dran?

Sachser: Es sieht so aus. Die Caspi-Daten wurden noch mal ausgewertet, um zu schauen, wie es sich mit den Trägern des kurzen Allels verhält, die keine negativen Lebensereignisse hatten. Dabei kam auch für den Menschen heraus, dass die Träger dieses „Risiko-Allels" unter normalen Umständen Vorteile gegenüber Langallel-Trägern haben. Es ist also jeweils umweltabhängig, welches Allel besser ist. Nur so kann man ja auch verstehen, warum es das kurze Allel überhaupt in der Population gibt. Ein Vorschlag wäre daher, lieber vom Plastizitäts-Gen zu reden statt vom Risiko-Gen oder Vulnerability-Gen. Es geht hier vielmehr um die Anpassung an verschiedene Umwelten.

Der evolutionäre Aspekt verändert auf diese Weise den Blick auf psychiatrische Krankheiten ziemlich. Ist das etwas, wovon die Medizin profitiert?

Sachser: Ganz sicher! Gerade bei Angst ist ja die Frage: Was ist gesund, und was ist krank? Es ist ja nicht so, dass gesund bedeutet völlig angstfrei zu sein. Angst und Furcht sind erstmal sinnvolle Reaktionen, die helfen sich mit der Umwelt auseinanderzusetzen. Der Knackpunkt ist, wann und wodurch es schließlich zur psychiatrischen Erkrankung hin kippt. Da entstehen momentan völlig neue Konzepte zur Krankheitsentstehung. Evolutionsbiologische Konzepte. Das ist sehr spannend. Und die Erforschung von Gen-Umwelt-Interaktionen spielt dabei eine große Rolle.

Welchen Wert haben Tiermodelle für Forscher, die eigentlich am Menschen interessiert sind?

Sachser: Kein Modell ist eins zu eins übertragbar, aber einzelne Aspekte schon. Studien an Tieren liefern ernstzunehmende Hypothesen, wo wir beim Menschen genauer nachgucken können. Manchmal liefern sie überhaupt erst eine Idee, welche Effekte es tatsächlich gibt, beziehungsweise welchen Einfluss und welche Stärke sie haben können. Und sie können eine einseitige Sicht wieder erweitern.

An was denken Sie dabei?

Sachser: In der Entwicklungspsychologie etwa konzentrierte man sich lange auf die ersten drei Lebensjahre sowie den großen Einfluss der Mutter für die Ausformung des späteren Verhaltens. Wenn man Tierstudien ernst nimmt, sieht man aber, dass die Sache komplexer ist. Bei den Meerschweinchen haben wir gesehen, wie stark bereits pränatale Einflüsse die Hirnentwicklung und das Verhalten der Nachkommen beeinflussen. Je nach Tierart wird klar, dass in der frühen postnatalen Phase neben der Mutter auch die Geschwister oder der Vater wichtig sein können. Und jetzt zeigt sich, wie stark viele Bereiche des Gehirns nochmals in der Adoleszenz moduliert werden. Da sind wir momentan stark dran. Bei männlichen Meerschweinchen etwa ist die Adoleszenz entscheidend für das spätere Aggressionsverhalten. Wir konnten zeigen, dass nur die Individuen, die in dieser Zeit Erfahrungen mit adulten,

sartorius

Schnell & Schonend Konzentrieren

Vivaspin® Turbo 15

Blitzschnelle und behutsame Konzentration Ihrer Proteine:

Vivaspin® Turbo 15
Exzellenz durch Design

Besuchen Sie uns auf der **Analytica**
01.-04.04.2014, München
Halle A3, Stand 312

www.sartorius.com/vivaspin-turbo

dominanten Männchen machen, sich später in einer Gruppe ohne Kampf- und Drohverhalten arrangieren können.

Wünschen Sie sich manchmal das genetisch veränderbare Meerschweinchen?

Sachser: Nein, ich glaube das ist nicht nötig. Wir müssen schauen, was wir an welchem Modell lernen können. Was die soziale Umwelt angeht, ist kein Tier besser untersucht als das Haus-Meerschweinchen. Und auch wenn wir nicht die Rolle einzelner Gene untersuchen können, ist die Interaktion von Genetik und Umwelt doch auch immer Thema. Denken Sie etwa an geschlechtstypisches Verhalten, das durch Umwelteinflüsse modifizierbar ist. Das Verhalten der Töchter wird maskulinisiert, wenn die Mütter während der Trächtigkeit in einer instabilen Umwelt leben. Die Söhne werden durch instabile Umwelt aber nicht zu Super-Machos, wie wir erst dachten – sondern es kommt bei ihnen ganz im Gegenteil zu einer Infantilisierung. Sie sind entwicklungsverzögert. Sie spielen viel länger und häufiger und setzen mehr auf Körperkontakt. Weder die Umwelt noch die Geschlechtschromosomen-Kombination alleine sagen in dem Fall voraus, wie sich die Tiere verhalten werden. Die Antwort liegt in der Interaktion von Umwelt und Genetik.

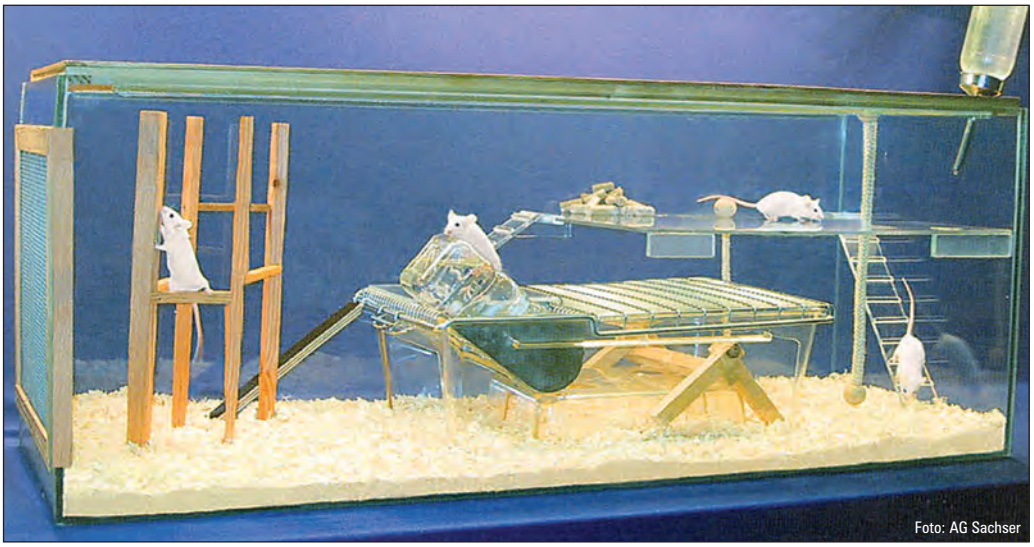


Foto: AG Sachser

Semi-enriched environment: Den Mäusen geht's gut in Münster.

Wenn Sie die Genetik kennen und die Umwelt in den jeweils besonders wichtigen Phasen – ist damit das Wesentliche bekannt, was späteres Verhalten bestimmt?

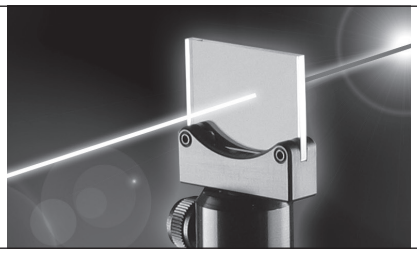
Sachser: Damit sind Vorhersagen möglich. Allerdings ist die Entwicklung nicht zu Ende, wenn die Tiere erwachsen sind. Auch später im Leben verändern Erfahrungen das Verhalten und lassen sich Gen-Umwelt-Interaktionen nachweisen. Wir haben das am Serotonintransporter-Modell gesehen. Allgemein sind Mäuse nach Auseinandersetzungen ängstlicher – und zwar erstmal unabhängig davon, ob sie gewonnen oder verloren haben. Interessant ist jedoch, dass die Reaktionen von Wildtypen und Knockouts jeweils unterschiedlich sind, wenn sie verlieren. Nach einer sozialen Niederlage sind Knockouts wesentlich ängstlicher als Wildtypen in der gleichen Situation. Bei der Reaktion auf einen Sieg unterscheiden sie sich hingegen nicht. Folglich moduliert der Genotyp, wie die Tiere es erleben, die Unterlegenen zu sein.

Kann man vor dem Hintergrund von Gen-Umwelt-Interaktionen überhaupt die generelle Frage beantworten, welcher Einfluss größer ist – der vom Genotyp oder der von der Umwelt?

Sachser: Ich würde sagen, dass wir davon wegkommen müssen zu fragen, was den größeren oder den geringeren Effekt hat. Ich halte auch nichts von Prozentangaben – 30% Gene, 70% Umwelt, oder so was. Das bringt uns nicht weiter. Wir müssen verstehen, welche Gene in welchen Phasen der Entwicklung mit der Umwelt zusammenwirken. Wir müssen verstehen, welche Gehirnbereiche sie dabei formen und modifizieren, und wie dies zusammen das spätere Verhalten steuert. Dann haben wir etwas verstanden.

Über die Stärke des Einflusses von Genen versus Umwelt lässt sich also nichts generell aussagen, sondern immer nur für ein ganz bestimmtes Verhalten?

Sachser: Genau. Aber auch da ist es oft komplexer, als man denkt. Wir haben das im Vergleich zwischen Wildtypen und SERT-Knockouts im Aggressionsverhalten gesehen. Auf die Frage, ob Gene oder Umwelt mehr entscheiden, was passiert, wenn zwei fremde Tiere aufeinandertreffen, gibt es ganz unterschiedliche Antworten. Die erste Phase der Annäherung ist nur vom Ort abhängig. Ist eine Maus in ihrem eigenen Revier, geht sie auf die andere zu und schnuppert. Auf fremdem oder neutralem Boden wartet sie ab. Das ist rein umweltgesteuert. Die zweite Phase aber ist von der genetischen Prädisposition abhängig. Ob und wie schnell eine Maus in dieser Situation angreift, hängt von ihrem SERT-Genotyp ab. Die Wildtypen greifen eher an als die Knockouts und die Heterozygoten. Und in der dritten Phase sehen wir – wie beschrieben – bei der Reaktion auf eine Niederlage eine Gen-Umwelt-Interaktion. Dort moduliert der Genotyp die Reaktion auf die Erfahrung. Man kann also nicht einmal in dieser *einen* Situation sagen, das sei *ein* Verhalten – weil es auch dort schon verschiedene Verhaltensphasen mit ganz

OPTICAL FILTERS
For spectroscopy
► Customer-specific solutions

AHF ANALYSENTECHNIK
Visit us at ANALYTICA: Booth A2.503
www.ahf.de :: info@ahf.de

unterschiedlichen Einflüssen von Genetik und Umwelt gibt. Das zeigt, wie komplex es schon bei der Maus ist, wenn wir Verhalten verstehen wollen.

*In einem neuen Paper [*Science *340:756-9], an dem Ihre Gruppe maßgeblich beteiligt war, berichten Sie von einem Experiment der ganz anderen Art. Keine gezielte Veränderung von bestimmten Genen oder Aspekten der Umwelt, sondern im Gegenteil ein Versuch, bei dem alles möglichst gleich sein sollte: Genetisch identische Mäuse, die in der gleichen Umgebung aufwachsen.*

Sachser: Sie meinen unser Hightech-Projekt zum Thema *Animal Personality*. Dafür haben wir 40 Mäuse aus einem Inzuchtstamm mit RFID-Chips ausgestattet und ihre Aktivitäten individuell mit Antennen verfolgt. In einem *Semi-natural Environment*. Obwohl weder die Umwelt variiert wurde noch die Genetik, bildeten die einzelnen Tiere individuelle Verhaltensprofile aus. Manche waren aktiver, manche weniger. Und das wechselte nicht täglich, sondern es bildeten sich echte Typen heraus. Die Gene sind gleich, die Umwelt ist gleich – und trotzdem sehen wir Differenzierungsprozesse. Das ist wichtig und spannend.

Sie haben als Verhaltensbiologe eine relativ große öffentliche Sichtbarkeit. Da begegnen Ihnen doch sicher die Standardvorwürfe, die Biologie sei reduktionistisch.

Sachser: Nicht so sehr. Bei Vorträgen gibt es eher großes Erstaunen, wie komplex das Verhalten bei Tieren ist. Oft ist ja noch die Vorstellung vorhanden, bei Tieren sei es allein der Instinkt, der alles steuert, was das Tier macht. Davon haben wir uns schon seit 30, 40 Jahren verabschiedet.

Und wie ist das Verhältnis zu anderen Disziplinen, die ja manchmal ähnliche Fragen stellen. Wie leicht oder schwer ist es, sich auszutauschen?

Sachser: Unterschiedlich. Man muss gucken, mit wem man spricht. Ich bin sehr viel in interdisziplinären Zusammenhängen unterwegs, wo der Diskurs extrem gut läuft – bis in die Theologie und Philosophie hinein. Ganz problemlos. Aber natürlich gibt es auch Leute, die einen sofort damit konfrontieren, dass der Mensch prinzipiell ja was ganz anderes ist als das Tier; und deswegen sei ja alles, was wir beim Tier erfahren, wertlos für uns Menschen. Das ist natürlich keine Diskussionsgrundlage. Ich sehe aber schon, dass sehr oft manches in die Geisteswissenschaften hineingetragen wird. So wie auch wir umgekehrt von diesem Austausch profitieren.

„Individualität finden wir gerade sehr spannend – *Animal Personality*. Da interessiert mich natürlich schon, welche Konzepte die Philosophie zur Individualität hat."

Was haben Sie da im Hinterkopf?

Sachser: Individualität finden wir beispielsweise sehr spannend. *Animal Personality*. Da interessiert mich natürlich schon, welche Konzepte die Philosophie zur Individualität hat. Wenn man da zuhört, kann man eine Menge lernen. Und das fließt dann bisweilen schon mal in den nächsten Versuchsaufbau mit ein.

INTERVIEW: BRYNJA ADAM-RADMANIC

analytikjena

Mehr als 20 Jahre Spitzenleistung in PCR

analytica 2014
01. - 04.04.2014
Stand 310 | Halle A1

TProfessional TRIO

- Drei unabhängige Thermocycler in einem Gehäuse
- Gleichzeitiger Lauf verschiedener PCR-Programme
- Maximaler Durchsatz bis zu 144 Proben

Biometra
PRODUCT LINE

www.biometra.com I info@biometra.com