

Schläge auf die Gene – Was ist Epigenetik?

Florian Holsboer

Rotary Club München/ Vortrag am 10.03.09

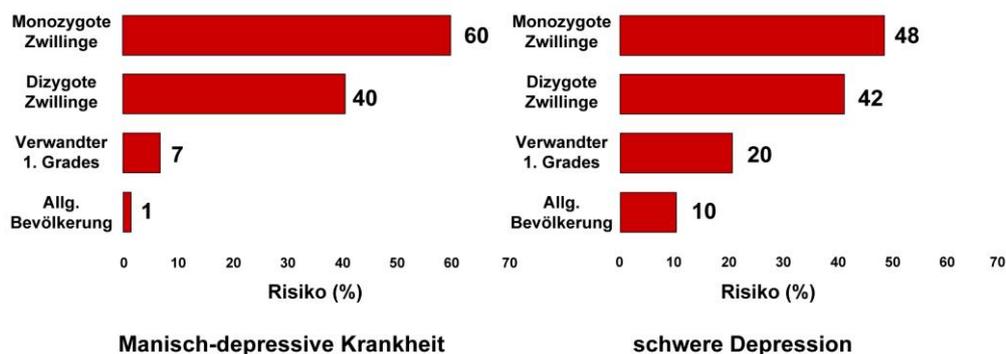
Die Erforschung der Ursachen von Depression, Angsterkrankung und der gerade in Zusammenhang mit Kriegserlebnissen deutscher Soldaten in Afghanistan in der Öffentlichkeit diskutierten Posttraumatischen Stresserkrankung basiert auf zwei wesentlichen Erkenntnissen: Zum einen spielt die genetische Disposition eine erhebliche Rolle (Abbildung 1). An Zwillingsstudien wurde gezeigt, dass bei identischer Genetik, wie sie bei eineiigen Zwillingen vorliegt, das Risiko zu erkranken etwa 50 Prozent beträgt, wenn einer der beiden Zwillinge bereits erkrankt ist. Das bedeutet ein fünffach größeres Erkrankungsrisiko als bei der Normalbevölkerung. Wir können dieser Zahl aber auch entnehmen, dass andere, nicht genetische Faktoren ebenfalls eine wichtige Rolle spielen, sonst würde ein eineiiger Zwilling mit 100prozentiger Wahrscheinlichkeit erkranken, wenn der andere bereits betroffen ist. Dabei sind akute Belastungen, wie sie etwa unter fortwährendem, nicht kontrollierbarem Stress auftreten, als besonders wichtige Auslösefaktoren bekannt. Aber nicht jeder, der besonders belastendem Stress ausgesetzt ist, wird krank, denn das Entscheidende ist unsere genetische Disposition, die uns gefährdet oder vor Gefahren der Stressbelastung schützt (Abbildung 2).

Abbildung 1

Das Risiko für unipolare, schwere Depression und für manisch-depressive Krankheit hängt vom Verwandtschaftsgrad ab

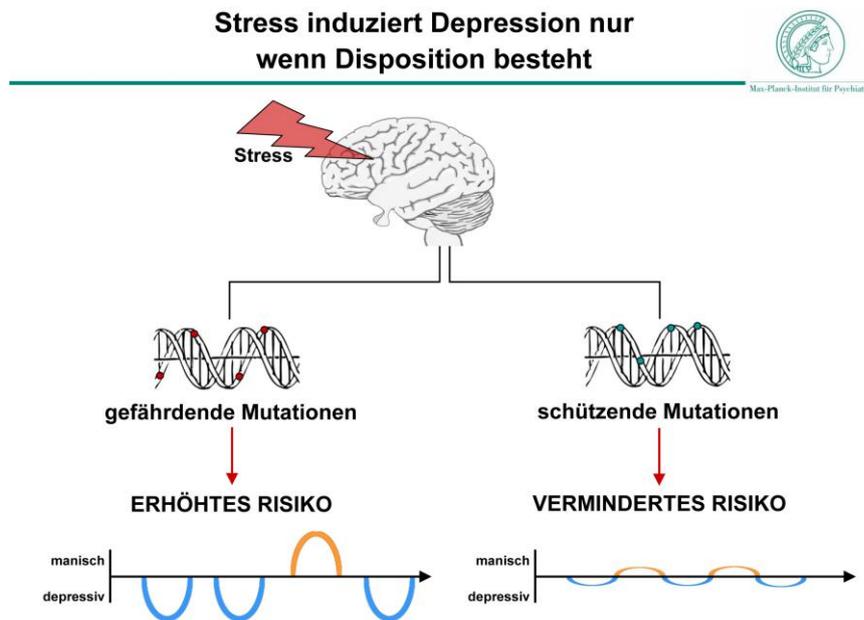


Max-Planck-Institut für Psychiatrie



➔ Das Erkrankungsrisiko ist genetisch bedingt

Abbildung 2



Ein Blick auf das Genom zeigt, warum es sich handelt: Wir besitzen etwa 3 Milliarden Basenpaare auf unserer Erbsubstanz, etwa fünf Prozent davon werden zur Kodierung von Genen benutzt, der Rest dient komplizierten Regulationsaufgaben, die wir noch nicht vollständig verstehen. Wenn durch eine Mutation eine Nukleinbase ausgetauscht ist, dann kann sich dies auf die Art und Weise, in der das auf dem Gen kodierte Eiweißmolekül aus Aminosäuren aufgebaut wird, auswirken. Es kann aber auch die Menge des entstandenen Eiweißmoleküls durch derartige Mutationen einzelner Nukleinbasen bestimmt werden.

Beides, die Zusammensetzung oder die Struktur des Eiweißmoleküls als auch die Menge, die auf ein Signal hin synthetisiert wird, haben auf unsere Gesundheit, das Risiko zu erkranken und den Verlauf der Erkrankung wesentlichen Einfluss. Wir haben aber auch gelernt, dass Genaktivierung nicht allein auf der festgelegten Nukleinbasensequenz beruht. Durch gravierende äußere Einflüsse kann die Aktivierbarkeit unserer Gene dauerhaft verändert werden. Diese akuten Ereignisse können bereits beim Fetus im Mutterleib Veränderungen auf unsere Erbsubstanz hinterlassen (Abbildung 3). Besonders wichtig sind solche Prägungen aber in der frühkindlichen Entwicklung. So wissen wir, dass Kleinkinder, die schweren körperlichen Bestrafungen, Missbrauch, aber auch emotionaler Vernachlässigung ausgesetzt waren, ein größeres Erkrankungsrisiko für Depression besitzen. In all diesen Fällen finden sich lebenslang Veränderungen der Stresshormonregulation. Die biochemischen Ursachen dieser erworbenen Veranlagungen fassen wir unter dem Begriff „Epigenetik“ zusammen (Abbildung 3). Im Tierexperiment haben verschiedene Forschergruppen, vor allem in Kanada, den USA, aber auch am Max-Planck-Institut für Psychiatrie in München gezeigt, wie molekulare Mechanismen im Zusammenhang mit der physiologischen Anpassung an Stresssituationen stehen und wie durch Traumata in frühen Entwicklung biochemische Veränderungen auf unserer Erbsubstanz verursacht werden. Solche epigenetischen Veränderungen gibt es auch beim Menschen.

Abbildung 3

Schwere Traumata können bleibende Veränderungen der Genregulation hervorrufen



- Plazentastörungen
- Frühkindliche Misshandlungen
- Schwere Erkrankungen
- Unterernährung
- Vergewaltigung
- Kriegserfahrungen
- Gefangenschaft
- Zeugnis von Katastrophen
- Terrorattacken



Wir benötigen neben der genetischen Information auch eine biologische Momentaufnahme.

Kollegen in Kanada fanden in den Gehirnen von Suizidopfern Unterschiede in der biochemischen Modifikation von Stressmechanismen im Gehirn. Es ist allgemein bekannt, dass Cortisol ein Stresshormon ist, das heißt auf Befehl des Gehirns wird von unseren Nebennierenrinden bei Stresssituationen Cortisol freigesetzt, um uns an die Anforderungen der gefährlichen Situation anzupassen. Dies geschieht durch Erhöhung von Cortisol und Aktivierung von Rezeptoren, an die das Cortisol in der Zelle bindet. Diese durch Cortisol aktivierten Rezeptoren setzen eine Vielzahl wichtiger Mechanismen in Gang, die uns helfen, mit der Stresssituation fertig zu werden. In den Gehirnen der Suizidopfer, von denen man aus der Krankengeschichte wusste, dass sie als Kinder missbraucht wurden, fanden sich biochemische Veränderungen an diesen Cortisolrezeptoren, die deren Funktion einschränkten. In den Gehirnen von Menschen, die eine solche Erfahrung in früher Kindheit nicht gemacht hatten und eines natürlichen Todes gestorben waren, fanden sich solche Veränderungen nicht. Vereinfacht gesagt führen also traumatisierende Ereignisse, vor allem bei Kleinkindern, zu Veränderungen der hormonellen Anpassung an Stresssituationen. Die betroffenen Menschen sind dann zeitlebens weniger gut in der Lage, sich an eine belastende Situation anpassen zu können.

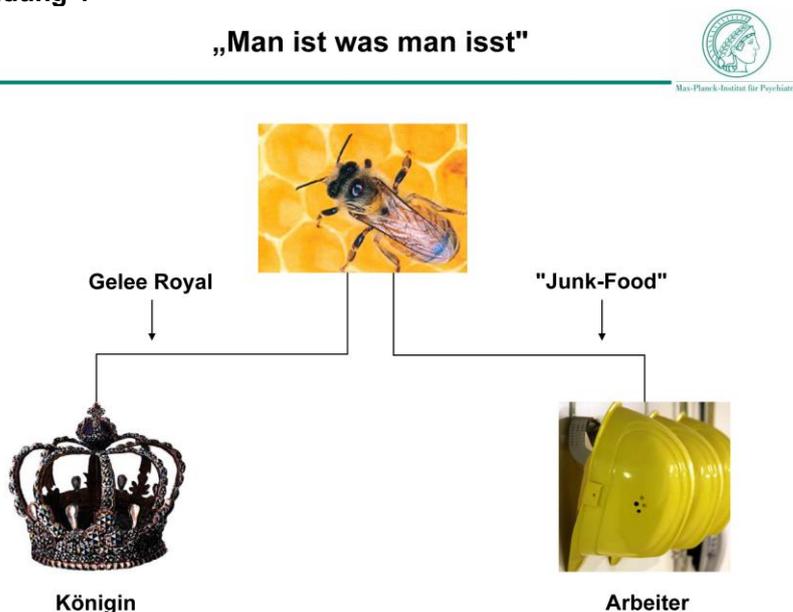
Dieser Zusammenhang zwischen Trauma und biochemischer Veränderung auf der Ebene unseres Genoms ist aber nicht auf Einflüsse vor und nach der Geburt beschränkt, sondern kann auch im Erwachsenenalter stattfinden und uns zeitlebens in unserem Befinden und Verhalten verändern. Seit vielen Jahren arbeitet die Mount Sinai School of Medicine, eine jüdische Eliteuniversität in New York, an den psychischen Veränderungen, zunächst bei Holocaust-Opfern und später bei Kriegsveteranen. Wie Sie vielleicht aus der Presse wissen, arbeiten wir mit dieser Universität seit den Terroranschlägen auf das World Trade Center am 11. September 2001 zusammen, um die psychischen und biochemischen Veränderungen beim Menschen zu untersuchen, die unmittelbar von diesem Ereignis betroffen waren. Ein Teil dieser Menschen erkrankte in der Zwischenzeit an einer posttraumatischen Stresserkrankung. Dabei handelt es sich um eine sehr belastende Störung, bei der sich die Patienten immer wieder unwillkürlich an die traumatischen Ereignisse erinnern, das Erlebnis wie einen Film immer vor sich ablaufen sehen, vor allem dann,

wenn sie durch ein Detail aus der Umgebung, etwa ein vorüberfliegendes Flugzeug, an das Erlebnis erinnert werden. Die betroffenen Menschen schlafen schlecht, sind ängstlich, ziehen sich immer mehr zurück und erkranken später häufig an einer Depression.

Wir haben nun, sieben Jahre nach dem Angriff vom 11. September, Menschen, die unmittelbar in der Nähe des World Trade Centers waren und später eine Posttraumatische Stresserkrankung bekamen, mit solchen verglichen, die ebenfalls dort waren, aber gesund blieben. Dabei fanden wir, dass bei den Patienten mit der Posttraumatischen Stresserkrankung verschiedene Gene in ihrer Aktivität nachhaltig verändert waren. Einige dieser Gene spielen eine wichtige Rolle bei den Anpassungsmechanismen und Stresssituationen. Wir hoffen hier, einen Test zu in Händen zu halten, der es erlaubt vorherzusagen, ob jemand ein Trauma gut bewältigen kann oder ob er das Risiko für eine Posttraumatische Stresserkrankung in sich trägt. Das ist klinisch bedeutend, denn so kann man in Zukunft nicht nur vorhersagen, ob jemand erkrankt, sondern auch diejenigen Menschen identifizieren, die sofort behandelt werden müssen, damit sie trotz des Traumas gesund bleiben. In der Zukunft wird dieser oder ein noch besserer Test in jeder medizinischen Notfalleinrichtung angewandt werden, um diejenigen Vergewaltigungs- oder Unfallopfer oder Zeugen eines Terroranschlags herauszufinden, denen sofort nach dem Erlebnis ein Medikament gegeben werden muss, um die epigenetische Modifikation als Folge des Traumas rückgängig zu machen.

Welch große Rolle epigenetische Veränderungen haben und wie sehr sie unser Wohl und Wehe beeinflussen können, kann man aus der Volksweisheit „Man ist, was man isst“ ablesen. Kürzlich hat man entdeckt, dass bei Bienen, die das gleiche Genom besitzen, die Ernährung entscheidet, ob sie eine Königin oder ein Arbeiter werden (Abbildung 4). Der Unterschied zwischen einer Königin und einem Arbeiter ist auf das Gelee Royale zurückzuführen ist, mit dem nur die künftige Königin gefüttert wird. Das heißt, die durch das Nahrungsmittel hervorgerufene epigenetische Veränderung, die vor kurzem biochemisch aufgeklärt wurde, entscheidet über die Biographie der Biene.

Abbildung 4



Auf welche Art und Weise epigenetische Modifikationen auch vererbt werden können, ist noch nicht geklärt. Wir wissen zwar, dass traumatisierende Erfahrungen, wie z.B. die Folge einer Hungerkatastrophe nicht nur auf die Kinder weitergegeben werden können, sondern sogar auf die Enkel. Da sich Keimzellen aber von anderen Zellen, z.B. Hirnzellen wesentlich unterscheiden, werden wir gespannt sein, wie diese „Vererbung“ vonstattent geht. Mit der Vererbung von erworbenen Eigenschaften haben sich bereits Charles Darwin und Jean Baptiste de Lamarck befasst. Darwin vermutete, das Gehirn würde als Antwort auf Umwelteinflüsse Moleküle ausschütten, die durch den Körper wandern und in Geschlechtszellen vererbare Veränderungen hervorrufen können. Lamarck postulierte, der lange Hals der Giraffe sei die Anpassung an die Notwendigkeit, die hoch hängenden Früchte erreichen zu können (Abbildung 5).

Abbildung 5

Epigenetische Modifikation kann vererbt werden



Max-Planck-Institut für Psychiatrie



Epigenetische Markierungen können vererbt werden.

Das hat Jean-Baptiste de Lamarck im 18. Jahrhundert schon behauptet, als er die Evolution teleologisch interpretierte.

Beispiel: Giraffen müssen ihren Hals strecken, da es wegen der Dürre nur Futter auf hohen Bäumen gibt. Der längere Hals wurde an die Nachkommen vererbt.

Mit der Entdeckung der Gene, von denen Darwin und Lamarck nichts wussten, wurde die Vererbung erworbener Eigenschaften nicht weiter ernst genommen. Die Epigenetik wird hier ein neues Kapitel aufschlagen und uns zeigen, welchen großen Einfluss äußere Einwirkungen auf die Erbsubstanz und die Regulation der Gene haben. Vor allem wird sich die Medizin intensiv damit befassen, welche biochemischen Veränderungen auf der Erbsubstanz therapeutisch genutzt oder vermieden werden, um unsere Gesundheitsspanne an die Lebenserwartung anzunähern.

