

## Gene lernen aus Stress

### Genes learn from stress

Dietmar Spengler

Max-Planck-Institut für Psychiatrie, München

Korrespondierender Autor/in

E-Mail: [spengler@mpipsykl.mpg.de](mailto:spengler@mpipsykl.mpg.de)

---

#### Zusammenfassung

Frühkindlicher Stress hinterlässt tiefe Spuren auf unseren Genen und programmiert zeitlebens das Risiko für Depressionen. Dies geschieht durch die Anlagerung einfacher chemischer Markierungen, sogenannter Methylgruppen, an unsere Erbsubstanz, die wie ein Schalter die Aktivität von Genen nachhaltig verändern. Der Nachweis gelang Wissenschaftlern am MPI für Psychiatrie in München mithilfe von Mäusen, die nach der Geburt kurze Zeit von der Mutter getrennt wurden und als Folge lebenslang erhöhte Stresshormone und verminderte Stresstoleranz zeigten. Beides sind bei entsprechender Veranlagung Wegbereiter für schwere Depressionen.

#### Summary

Early-life stress causes attachment of elementary chemical markings – so-called methyl groups – to our genetic material, resulting in persistent alteration of the activity of genes. This discovery was possible by help of mice which were separated from their mothers shortly after birth and, as a consequence of this, showed elevated stress hormones and reduced stress tolerance all their life. In case of corresponding disposition both are precursors to major depression.

#### Abschied vom biologischen Karma

Warum manche Menschen nach einem traumatischen Erlebnis eine Depression entwickeln, während andere Menschen mit gleicher Erfahrung nicht erkranken, führten wir bisher auf die Unterschiede in ihrem genetischen Erbe zurück. Das Genom galt als unveränderlicher Bauplan des Menschen, der zu Beginn unseres Lebens festgelegt wird. Der Mensch als eine Marionette seiner Gene – von dieser fatalistischen Choreographie muss sich die Wissenschaft verabschieden. In Wirklichkeit sind unsere Erbanlagen in ständigem Wandel begriffen. Nicht nur die Gene prägen den Menschen, der Mensch prägt auch die Wirkung seiner Gene.

#### Das epigenetische Gedächtnis

Wie Gene und Umwelteinflüsse in Wechselwirkung treten, ist gerade im Bereich der Psychiatrie von größtem Interesse. Sigmund Freud beschrieb bereits vor mehr als 100 Jahren den Einfluss von traumatischen Erlebnissen auf die Entwicklung von Angsterkrankungen. Die Epidemiologie konnte dies eindrucksvoll bestätigen. Die molekularen Abläufe, durch die Ereignisse tiefe Spuren in unseren Gehirnzellen und deren Genen hinterlassen, sind aber eines der großen ungelösten Rätsel der modernen Medizin geblieben.

Das Genom ist die Gesamtheit aller Gene, die im Erbgut enthalten sind. Dies wiederum besteht aus einer schier endlos erscheinenden Abfolge von nur vier verschiedenen chemischen Grundbausteinen. Sie sind die Buchstaben des genetischen Textes und bilden einen Kode, den die Zellen wie Baupläne lesen und in die zahlreichen Eiweißmoleküle übersetzen, aus denen sich ein Lebewesen zusammensetzt.

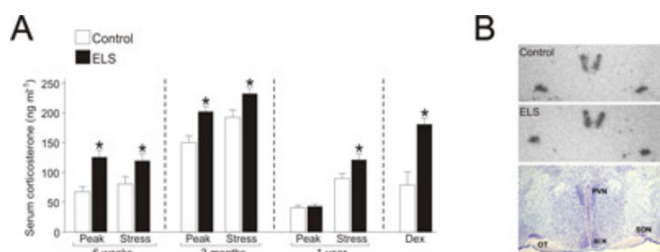
Mit der Entschlüsselung des menschlichen Genoms zur Jahrtausendwende richteten sich die Hoffnungen der Forscher vor allem auf die Identifizierung von Genvarianten, die mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko einhergehen. Sehr schnell wurde aber deutlich, dass genetische und Umwelteinflüsse voneinander abhängig sind und dass erworbene Informationen die Gebrauchsanweisung zum „Buch des Lebens“ liefern. Hierzu werden Methylgruppen – ein Kohlenstoffatom, drei Wasserstoffatome – wie Signalfolgen auf der doppelsträngigen Erbsubstanz angebracht und legen somit fest, wie häufig ein Gen abgelesen wird. Die Entschlüsselung dieser Informationen ist Gegenstand der Epigenetik, einer neuen Forschungsrichtung, die zum Verständnis der Wechselwirkung von Genen und Umwelt zunehmend an Bedeutung gewinnt.

Sämtliche Zellen eines Lebewesens besitzen die gleiche genetische Blaupause. Aber sie können als Folge unterschiedlicher Entwicklungs- und Umwelteinflüsse unterschiedliche Epigenome ausbilden. Dadurch gewinnen die Zellen verschiedene Eigenschaften, d.h. eine eigene Identität.

Sie verfügen gleichsam über ein Gedächtnis. Das Epigenom ist daher die Sprache, in der das Genom mit der Umwelt kommuniziert und Spuren auf unseren Genen hinterlässt.

Wenn Körperzellen durch ihr Epigenom mit der Umwelt vernetzt sind, sollte dies nicht auch auf unser Gehirn zutreffen? Und könnte dann dieser zweite, epigenetische Kode dergestalt frühe Erfahrungen in unseren Nervenzellen verankern?

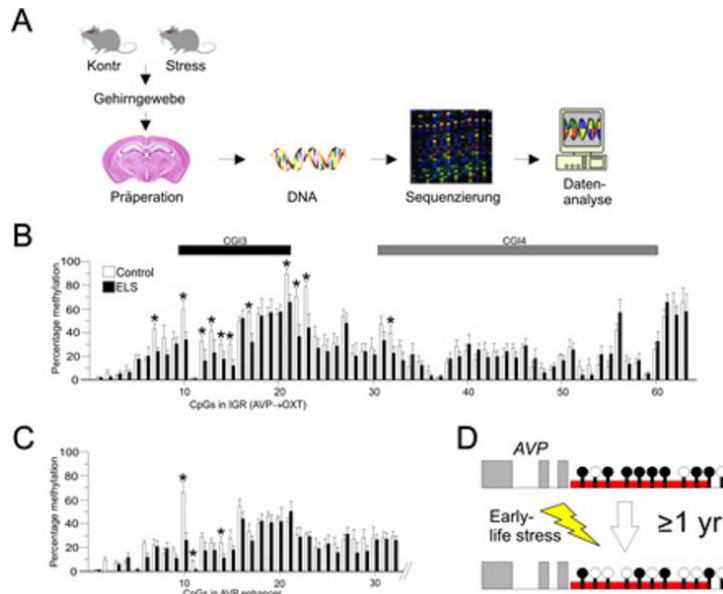
### In der Stressfalle



**Abb. 1:** Frühes Trauma führt zur lebenslangen Fehlregulation des Stresssystems. (A) Konzentration des Stresshormons Corticosteron in Kontroll- (□Control) und traumatisierten Mäusen [■ELS; (ELS = early-life stress)]. Traumatisierte Mäuse wurden nach der Geburt über den nachgeburtlichen Zeitraum Tag 1-10 für 3 Stunden von der Mutter getrennt. Die Stresshormone wurden zum Zeitpunkt des Tageshochs (Peak) analysiert. Eine deutliche Erhöhung findet sich nach 6 Wochen, 3 Monaten und 1 Jahr in den traumatisierten Mäusen. Nach akuter Stressbelastung (Stress) kommt es zu einer überschießenden Stressantwort in den traumatisierten Mäusen. Die erhöhte Sekretion von Stresshormonen führt zeitversetzt über eine negative Rückkopplung zu einer Hemmung der Produktion und Sekretion weiterer Stresshormone und somit zu einer Beendigung der Stressreaktion. Dieser Abschaltmechanismus nach einer Stressbelastung ist in den traumatisierten Mäusen gestört. Nach Gabe von Dexamethason (Dex: ein synthetischen Glukokortikoid, dass die Wirkung körpereigener Stresshormone imitiert) kommt es zu einer unzureichenden Hemmung der Stressreaktion in den traumatisierten Mäusen. (B) Überproduktion des Stresshormons Vasopressin im Zwischenhirn. Die oberen zwei Abbildungen zeigen die Produktion der mRNA für Vasopressin in Kontroll- und traumatisierten Mäusen. Die Menge an mRNA spiegelt die Aktivität des Vasopressingens wieder. Die untere Abbildung zeigt die Anfärbung eines Gehirnschnittes, auf dem verschiedene Zellkerne und Strukturen des Zwischenhirns erkennbar sind. Von besonderem Interesse sind die Vasopressin produzierenden Bereiche, die das paraventriculäre (PVN) und supraoptische (SON) Kerngebiet umfassen. Vasopressin wird ausschließlich in paraventriculären Zellen vermehrt produziert, die den Ausgangspunkt der Stressachse markieren.

© Max-Planck-Institut für Psychiatrie / Spengler

Wie die epigenetische Gedächtnisbildung eines frühen Stresserlebnisses im Mausgehirn aussieht, konnten wir in der Arbeitsgruppe Neuroendokrinologie im Detail aufklären. Werden neugeborene Mäuse von der Mutter für kurze Zeit getrennt, dann können sich diese Tiere ihr Leben lang nur schlecht an Stresssituationen anpassen. Ihr Gedächtnis, ihr Antrieb und ihre Emotion sind gestört. Auch die Stresshormone sind erhöht, weil im Gehirn der traumatisierten Mäuse das Eiweißmolekül Vasopressin (AVP) überproduziert wird (**Abb. 1**). Vasopressin stellt wichtige Weichen für die Funktion von Stresshormonen, Gedächtnis, Emotion und Sozialverhalten. Diese Veränderungen des Vasopressingens finden sich nur in den Nervenzellen, die den Ausgangspunkt der Stressachse markieren und im Zwischenhirn vorkommen. Als übergeordnetes Steuerzentrum kontrolliert dieses Zellareal lebenswichtige Stressreaktionen und das vegetative Nervensystem. Über Vasopressin wird zunächst die Hirnanhangdrüse aktiviert, die ihrerseits die Nebennierenrinde antreibt, Stresshormone wie Cortisol und Adrenalin vermehrt in die Blutbahn abzugeben.



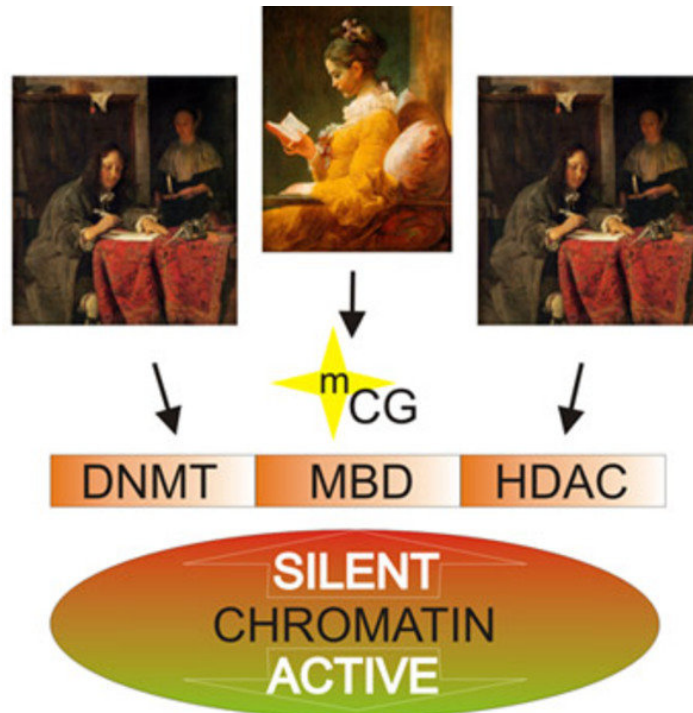
**Abb. 2:** Frühes Trauma führt zur epigenetischen Fehlkodierung von Vasopressin. (A) Schema zur Analyse epigenetischer Fehlkodierungen. Aus dem Gehirn von Kontroll- (Kontr) und traumatisierten Mäusen (Stress) wird der Bereich des Zwischenhirns präpariert, der Vasopressin produziert. Die DNA dieser Nervenzellen wird isoliert und chemisch behandelt, um Methylgruppen nachzuweisen. Dies erfolgt durch Sequenzierung der DNA und rechnergestützte Analyse. (B) Der linksseitige Abschnitt, der bei 6 Wochen alten Mäusen deutliche Unterschiede in der Methylierung von CpG-Basenbausteinen zwischen Kontroll- und traumatisierten Mäusen aufweist, kontrolliert die Aktivität des Gens für Vasopressin. Im Gegensatz dazu zeigt der angrenzende, an der Regulation unbeteiligte Abschnitt keine Unterschiede (C) DNA-Methylierung in 1 Jahr alten Mäusen. Während die Anzahl der veränderten Methylierungen gegenüber den 6 Wochen alten Mäusen abnimmt, tritt der Unterschied an einer entscheidenden Stelle des Erbgutes (CpG10) umso deutlicher hervor. Diese Methylierung spielt eine zentrale Rolle in der Kontrolle der Aktivität des Vasopressingens. (D) Schema zur epigenetischen Fehlkodierung von Vasopressin. Ein frühes Trauma (Early life stress) verändert Methylierungen in einem regulatorischen Abschnitt des Vasopressingens. Diese Veränderungen bestehen auch noch nach über einem Jahr und führen zur erhöhten Produktion von Vasopressin und Stresshormonen sowie zu einer verminderten Stresstoleranz.

© Max-Planck-Institut für Psychiatrie / Spengler

Wir gingen daher der Frage nach, was diese Überproduktion von Vasopressin auslöst. DNA-Analysen des Vasopressingens führten zur Identifizierung eines die Genaktivität regulierenden Abschnittes, dessen Methylierung die Aktivität von Vasopressin hemmt. Dieser epigenetische Aus-Schalter fehlt in den gestressten Tieren und führt zu einer lebenslangen Überproduktion von AVP (**Abb. 2**). Waren die Mäuse ein Jahr alt – also aus Nagersicht ein hohes Alter – ließen neue Erfahrungen den Effekt des frühen Traumas auf das Vasopressingen noch immer nicht verblassen. Im Gegenteil; es trat an einer entscheidenden Stelle des Erbgutes umso deutlicher hervor. Das frühe Trauma hatte sich somit tief in das Gehirn der Versuchstiere „eingebraunt“. Sie sind in der Stressfalle gefangen.

Durch die Behandlung mit einem gezielt wirkenden Pharmakon, welches die Andockstelle des übermäßig produzierten Botenstoffes AVP blockiert, gelang es den Wissenschaftlern, die Stresssymptome der Tiere deutlich zu mildern. Durch diese therapeutische Maßnahme werden aber die epigenetischen Fehlkodierungen nicht ausgeradiert. Sie stellen weiterhin ein lebenslanges Risiko dar, unter Stressbelastung zu erkranken. Die Analogie zu Stress-induzierten Leiden des Menschen – von Herz-Kreislauf-erkrankungen bis zur Depression – liegt auf der Hand.

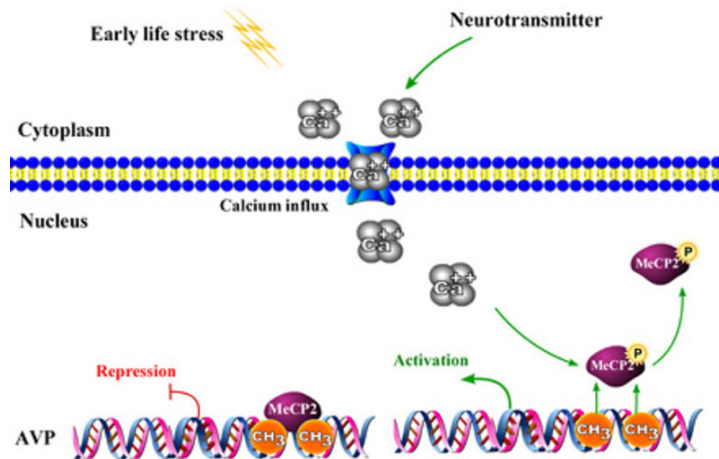
### Weg ohne Wiederkehr



**Abb. 3:** Epigenetische Leser und Schreiber. Die Methylierung der DNA an speziellen Grundbausteinen, den Cytosinbasen (mC), wird durch eine Gruppe von Eiweißmolekülen abgelesen (engl. MBD, methyl-binding protein). Diese epigenetischen Leser sind zudem Andockstellen für Enzyme, welche die Methylierung der DNA (engl. DNMT, DNA methyltransferase) und ihre Verpackung durch spezielle Eiweiße, sogenannte Histone, kontrollieren [engl. silent chromatin (für die Genregulation unzugängliches Chromatin); active chromatin (für die Genregulation zugängliches Chromatin); engl. HDAC, histone deacetylase). Dadurch können diese Enzyme den epigenetischen Kode umschreiben und die Aktivität von Genen neu programmieren.  
© Max-Planck-Institut für Psychiatrie / Spengler

In unseren weiteren Experimenten entdeckten wir, über welchen Signalweg die frühen Lebenserfahrungen in das Vasopressingen eingraviert werden. Hierbei konnten wir zeigen, dass dem Eiweißmolekül MeCP2 (Methylgruppen-bindendes Protein 2) eine zentrale Rolle zukommt. Dieses Molekül bindet spezifisch an die Methylgruppen der Erbsubstanz und dient als Andockstelle für eine Gruppe von Enzymen, welche zur Methylierung der DNA führen und somit die Aktivität der betroffenen Gene zum Verstummen bringen (**Abb. 3**). In einem ersten Schritt kommt es zu einer durch das Trauma ausgelösten verminderten Bindung von MeCP2. Da die Methylierung der DNA zunächst unberührt bleibt, ist diese Form der epigenetischen Gedächtnisbildung nicht stabil (**Abb. 4**). Erst in Laufe der folgenden Wochen kommt es durch den Wegfall der methylierenden Enzyme zur schleichenden Erosion der Signalfolgen auf der DNA. Hiermit wird die anfänglich umkehrbare verminderte Bindung von MeCP2 festgeschrieben. Der Weg zu einer dauerhaften Überproduktion von Vasopressin ist geebnet – ein Weg, auf dem es kein Zurück gibt. Die Mäuse bleiben zeitlebens in dieser epigenetischen Gedächtnisfalle gefangen.

### Vorbeugung ist die beste Therapie



**Abb. 4:** Epigenetische Fehlkodierung des Vasopressingens im Zwei-Schritt-Modus. Im Ausgangszustand bindet der epigenetische Leser MeCP2 an die Methylgruppen in einem Abschnitt des Vasopressingens, der die Aktivität reguliert. Das Eiweißmolekül Molekül MeCP2 dient als Andockstelle für epigenetische Schreiber, die DNA-Methylierung und Zustand der Verpackungproteine kontrollieren und dadurch die Aktivität des Vasopressingens hemmen. Durch ein frühes Trauma kommt es im Gehirn der Versuchstiere zu einer vermehrten Freisetzung von Botenstoffen (Neurotransmitter), die zu einem Einstrom von Kalzium (Ca<sup>++</sup>) in den Zellkern führen. Dieser Vorgang aktiviert Enzyme, die durch Übertragung von Phosphat (P) die Funktion des epigenetischen Lesers MeCP2 dahingehend verändern, dass er nicht mehr an die DNA bindet. Dies führt zu einer vermehrten Aktivität des Vasopressingens. Da es zu diesem frühen Zeitpunkt nach dem Trauma noch zu keiner Veränderung der DNA-Methylierung kommt, ist dieser Schritt im Prinzip umkehrbar. Im Verlauf mehrerer Wochen erodiert jedoch durch das Fehlen der epigenetischen Schreiber die DNA-Methylierung zunehmend. Dadurch wird die Bindung des epigenetischen Lesers MeCP2 abgeschwächt und dem Abbau weiterer Methylgruppen Vorschub geleistet. Dieser Teufelskreis führt zu einem irreparablen Defekt der epigenetischen Kontrolle von Vasopressin und zu einer lebenslangen Überproduktion.

© Max-Planck-Institut für Psychiatrie / Spengler

Um die Entwicklung psychiatrischer Erkrankungen zu verstehen, werden zukünftig neben den genetischen Analysen die epigenetischen Kodierungen identifiziert werden müssen. Erst sie werden uns Antworten liefern und die Komplexität psychiatrischer Erkrankungen erklären. Die Studie der Wissenschaftler am MPI für Psychiatrie in München dokumentiert, wie sich Umwelteinflüsse über epigenetische Mechanismen auf die molekulare Ebene unseres Genoms niederschlagen. Früh erlittener hoher Stress kann die Entwicklung pathophysiologischer Prozesse einleiten, die sich später in Angsterkrankungen und Depression manifestieren.

Das Verständnis dieser epigenetischen Kodierung wird zum Schlüssel für neue Behandlungsstrategien. Der schrittweise Ablauf der durch das Trauma verursachten Fehlkodierungen gibt berechtigten Anlass zu der Hoffnung, dass rechtzeitiges Eingreifen diese Kette von fatalen Ereignissen unterbrechen und somit dem Festschreiben auf der Ebene der Erbsubstanz vorbeugen kann. Er liefert zugleich die Handlungsanweisung für den Beginn einer psychotherapeutischen und medikamentösen Therapie im unmittelbaren Anschluss an ein erlittenes schweres Trauma. Die Medizin der Zukunft ist kein rückwärts gewandtes Reparieren von Spätschäden, sondern eine proaktive Medizin, die durch frühzeitige Intervention auf die Verhinderung von Schäden zielt. Nur dann besteht Hoffnung, dass sich traumatische Erlebnisse nicht unauslöschlich in die epigenetische Blaupause der Gehirnzellen einbrennen und zu einem lebenslang erhöhten Risiko für Angsterkrankungen und Depression führen. Die zunehmende Aufklärung der epigenetischen Genregulation eröffnet der Medizin neue Möglichkeiten der Diagnose und Therapie und den Ausblick auf neue pharmakologische Leitsubstanzen, die in den Prozess der epigenetischen Fehlkodierung frühzeitig und gezielt eingreifen.

## Originalveröffentlichungen

[Search existing Extensions](#)

Extensions have been re-sorted and partially renamed, but are unchanged otherwise.

Quick Access

[ImageTeaser with imageParagraph](#)

Lists

[Employee ListEvent TickerFile ListJob TickerPublication ListRSS tickerTag List](#)

Media

[ImagePodcastSocial Media BoxVideoYoutube](#)

Miscellaneous

[EmployeeEvent CalendarHTMLLinkPersonPuRe ReferencePublicationTeaser with imageText block extension](#)

[1] **C. Murgatroyd, A. V. Patchev, Y. Wu, V. Micale, Y. Bockmühl, D. Fischer, F. Holsboer, C. T. Wotjak, O. F. X. Almeida, D. Spengler:**

**Dynamic DNA methylation programs persistent adverse effects of early-life stress.**

Nature Neuroscience 12 (12), 1559 – 1566 (2009).

[2] **C. D. Allis, T. Jenuwein, D. Reinberg:**

**EPIGENETICS.**

Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New York (2007).

[3] **P. Spork:**

**DER ZWEITE CODE.**

Rowohlt Verlag GmbH, Reinbek bei Hamburg, 2. Auflage (2009).