

Aktuelle Kontroverse

Epigenetik – Revolution der Entwicklungspsychopathologie?

Martin H. Schmidt¹, Franz Petermann² und Marc Schipper²

¹Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg

²Zentrum für Klinische Psychologie und Rehabilitation der Universität Bremen

Zusammenfassung. Die Epigenetik, die sich mit der Bedeutung der Gene im Kontext der menschlichen Entwicklung beschäftigt, konnte zeigen, dass genetische Wirkungen auf die Entwicklung immer auf einer Wechselwirkung zwischen Genom und Umwelt basieren. Die Annahme, der genetische Einfluss auf die (psychische) Entwicklung sei konstant und nur durch gentechnologische Maßnahmen veränderbar, ist demnach offenbar ein Fehlschluss. Es werden Grundbegriffe der Epigenetik und aktuelle Forschungsergebnisse erörtert. Desweiteren wird diskutiert, ob epigenetische Prozesse die Pathogenese psychischer Störungen beeinflussen und ob diese Prozesse an bestimmte Entwicklungsphasen gebunden sind. Anschließend wird die Epigenetik im Kontext der Klinischen Kinderpsychologie betrachtet. Es wird diskutiert, ob die Epigenetik die Entwicklungspsychopathologie grundlegend verändert und welche Konsequenzen die neuen epigenetischen Erkenntnisse für die Klinische Kinderpsychologie bereithalten.

Schlüsselwörter: Epigenetik, Entwicklungspsychopathologie, Entwicklungsphasen, Genetik, Klinische Psychologie

Epigenetics – revolutionizing developmental psychopathology?

Abstract. Epigenetics, a discipline concerned with genes in the context of development, has shown that genetic influences on development are always based on an interaction between genome and environment. Therefore, the assumption that the genetic influence on (psychological) development is constant and can only be changed via genetic procedures is wrong. In this article, following a brief introduction to epigenetics, the influence of epigenetic processes on the pathogenesis of psychological disorders and whether these processes are bound to certain phases of development is reviewed. Subsequently, epigenetics is considered in the context of clinical psychology. Based on the findings presented throughout this article it is discussed whether epigenetics represents a revolution in developmental psychopathology and which consequences recent epigenetic findings have for clinical child psychology.

Key words: epigenetics, developmental psychopathology, phases of development, genetics, clinical child psychology

Seit einigen Jahren liefert die Epigenetik Schlagzeilen. In verschiedenen, hauptsächlich tierexperimentellen Studien konnte gezeigt werden, dass Umwelteinflüsse die Entwicklung eines Genotyps zu verschiedenen möglichen Phänotypen lenken können. Es stellt sich nun die Frage, inwiefern dieses neue Wissen unser Verständnis von menschlichem Handeln oder auch die Entwicklung und Behandlung von psychischen Störungen verändert. Wird die Epigenetik die Entwicklungspsychopathologie grundlegend verändern oder gar revolutionieren, oder handelt es sich um Grundlagenwissen von niedrigem Nutzen für die klinische Praxis?

Umwelt. Hierbei wird das Genom nicht verändert, sondern es werden Änderungen in der Funktion des Genoms hervorgerufen. Die nicht auf Änderungen des Genoms beruhende Weitergabe von Zuständen der Genaktivität von Zellen an Tochterzellen wird als Epigenetik bezeichnet. Somit führen Änderungen des epigenetischen Programms zu Änderungen in der Funktion des Genoms. Es ist die epigenetische Software, die bestimmt, wie die Hardware des Genoms funktioniert (Asendorpf, 2012). Die Möglichkeit der epigenetischen Programmierung ist dem Umstand geschuldet, dass Gene sich unter bestimmten Umständen „an- und abschalten“ lassen. So aktivieren epigenetische Prozesse Gene.

Epigenetik

Genetische Wirkungen auf die menschliche Entwicklung basieren auf einer Wechselwirkung zwischen Genom und

Die Gesamtheit aller epigenetischen Informationen und damit die epigenetische Markierung der Gene wird als Epigenom bezeichnet. Im Gegensatz zum Genom kann sich das Epigenom von Zelle zu Zelle unterscheiden.

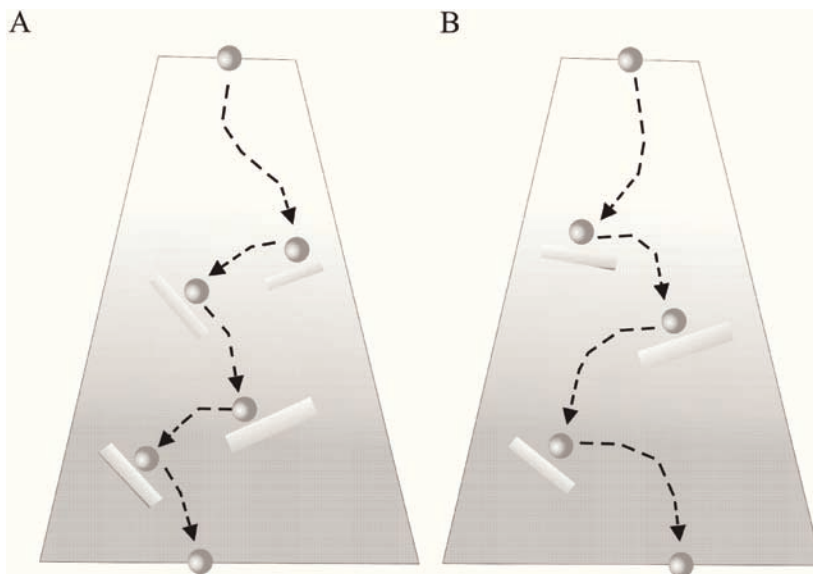


Abbildung 1. Die epigenetische Landschaft. Umwelteinflüsse können die Bahn, die ein Organismus wählt, umlenken oder verändern. Dies wird durch eine Murmel (Genotyp) dargestellt, die verschiedene Bahnen (Phänotypen) rollen kann. In Teil A und B der Abbildung rollt die gleiche Kugel verschiedene Bahnen, beeinflusst durch verschiedene Umwelteinflüsse. Der gleiche Genotyp entwickelt abhängig von bestimmten Umwelteinflüssen unterschiedliche Phänotypen.

Epigenome sind für die verschiedenen Erscheinungsbilder verantwortlich, die ein Mensch als Ganzes im Zuge seiner Anpassung annimmt. Somit resultiert der Phänotyp aus der Interaktion von Genotyp, Epigenotyp und der jeweiligen Umwelt/Umgebung.

Die Epigenetik umfasst nach heutigem Verständnis also stabile, mit der Zellteilung (auch außerhalb des Entwicklungsprozesses im engeren Sinn) übertragene Mechanismen. Diese modifizieren die Funktion der genetischen Ausstattung, ohne das Genom zu verändern, stellen aber auch dessen unveränderte Weitergabe sicher.

Die epigenetische Landschaft

Schon 1942 entwarf Waddington sein Bild der epigenetischen Landschaft, indem er aufzeigt, wie Umwelteinflüsse die Entwicklung eines Genotyps zu verschiedenen möglichen Phänotypen lenken können (vgl. Abb. 1).

Waddington postulierte epigenetische Mechanismen, um die Kontrolle der Gen-Expression während der Entwicklung zu erklären. Zhang und Meaney (2010) subsumieren unter diese Mechanismen

- die strukturellen Modifikationen des Chromatins an zwei wesentlichen Bestandteilen, nämlich den Histonen (Proteinen im Nukleosom) und der DNA,
- die damit verbundene Regulation der Struktur und Funktion des Chromatins,
- die daraus folgenden Wirkungen auf die Gen-Expression und
- den Umstand, dass diese Wirkungen ohne Veränderung in den Nukleotidsequenzen des Genoms erfolgen.

Dem Studium dieser Prozesse haben sich die molekularbiologische und die psychologische Forschung zugewandt, nachdem die Analyse des gesamten Genoms kaum etwas zur Erklärung unterschiedlicher Phänotypen (trotz gleicher genetischer Ausstattung) beitragen konnte. Längst bekannte Beispiele für diese phänotypische Plastizität sind Blüten unterschiedlicher Farbe an der gleichen Pflanze, die lange nicht erklärt werden konnten.

Einige epigenetische Vorgänge werden als selbstverständlich aufgefasst, obwohl die ihnen zugrundeliegenden biochemischen Prozesse nur teilweise geklärt sind. Dazu gehört die generelle Abschaltung der Omnipotenz embryonaler Zellen, beispielsweise bei deren Differenzierung im Muskel- oder Hirngewebe. Epigenetische Mechanismen tragen zur Stabilität für den Zelltyp spezifischer Gen-Expressions-Muster bei. Diese Spezialisierung ist offensichtlich auch die Voraussetzung dafür, dass gewisse epigenetische Prozesse nur an bestimmten Geweben, etwa in Nervenzellen, wirksam werden. Zu den bekannten Prozessen gehört auch die selektive Abschaltung väterlicher oder mütterlicher Allele in einem kleinen Teil der Gene von Säugetieren. Diese sogenannte Imprimierung von Genen ist entwicklungsphysiologisch notwendig. 80 solcher Gene sind bekannt, die vor allem im Gehirn exprimiert werden und das Verhalten beeinflussen (Isles & Wilkinson, 2000). Allel-spezifische Gen-Expression, das heißt allel-spezifische DNA-Methylierung, kommt nur in bestimmten menschlichen Geweben vor (Mill & Petronius, 2007), während die Gen-Expression in anderen Geweben durch die Allele beider Eltern kontrolliert wird.

Imprimierte Gene sind auch an der Entstehung von Erkrankungen beteiligt. Ein klassisches Beispiel dafür ist das Zustandekommen des Angelman-Syndroms und des Prader-Willi-Syndroms mit unterschiedlichem Phänotyp,

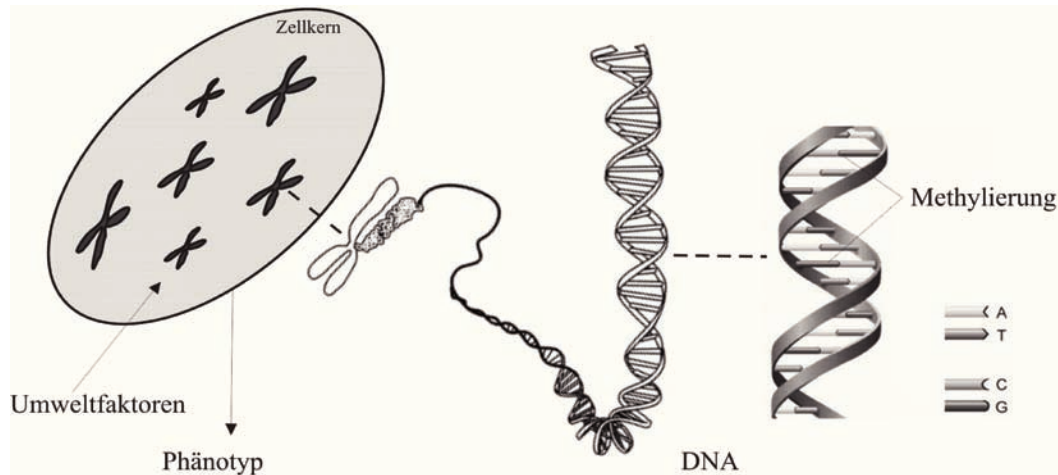


Abbildung 2. DNA-Methylierung als epigenetischer Prozess.

je nach Fehlen der Expression des imprimierten Gens mütterlicher oder väterlicher Herkunft auf dem Chromosom 15q11-q15. Ein weiteres Beispiel für bekannte epigenetische Prozesse sind Verhaltensunterschiede eineiiger Zwillinge (Bateson et al., 2004; Fraga et al., 2005), die in verschiedener Umgebung aufwachsen oder auch im gleichen Milieu unterschiedlichen Anreizen ausgesetzt sind bzw. auf gleiche Anreize unterschiedlich reagieren. Die Einwirkung der selbst gewählten Umwelt ist, wie auch bei der Entwicklung von Geschwisterkindern, wirksamer als die gemeinsame, also die geteilte Umwelt.

Wirkungsmechanismen und ihre Konsequenzen

Der bis jetzt am weitesten bekannte epigenetische Mechanismus ist die Methylierung von Cytosinen an CpG Nukleotiden (Cytosin-Phosphat-Guanin Nukleotide). Bei der Methylierung docken Methylgruppen an Cytosinbasen an, denen direkt die Base Guanin folgt (vgl. Abb. 2). Darauf folgende Gensequenzen können nicht abgelesen werden. Somit kann die Methylierung als Schaltersystem verstanden werden, das das Ablesen der eigentlichen genetischen Information durch ‚Ausschalten‘ verhindert. Neben diesem scheinen die Modifizierung von Histonen und die Aktivität nichtkodierender Ribonukleinsäuren die wichtigsten Mechanismen zu sein (Bonasio et al., 2010), die die Festigkeit der DNA-Nukleosom-Bindung und damit die Ablesbarkeit der DNA beeinflussen. Bei der Modifizierung von Histonen spielen das Enzym Histon-Acetyltransferase für Veränderungen an bestimmten Orten des Eiweißmoleküls eine wichtige Rolle, ebenso seine Antagonisten, die Histon-Deacetylasen (Hake & Allis, 2006). Auch Jaenisch und Bird (2003) betrachten DNA-Methylierung, Histonmodifizierung und nichtkodierende Ribonukleinsäuren als die wesentlichen Vorgänge zur Regulierung und Kontrolle der DNA-Transkription. Die Prozesse können dabei in beide Richtungen

gehen: bei der Methylierung von DNA beispielsweise zu De- und Hypermethylierung bestimmter Gen-Orte in Schlüsselgenen (Weaver et al., 2004; vgl. Kasten 1).

Kasten 1. Die DNA-Methylierung

DNA-Methylierung ist der bekannteste epigenetische Prozess, sie bildet eine zentrale Schnittstelle zwischen Umwelt, genetischer Prädisposition und dem Phänotypen. Abbildung 2 zeigt den Zellkern, der Chromosomen beinhaltet. Chromosomen bestehen aus DNA, an die Histone und andere Proteine gebunden sind. Dieser DNA-Protein Komplex wird als Chromatin bezeichnet. Die DNA hat die Struktur einer Doppelhelix. Innerhalb dieser Helix stehen sich immer zwei Basen gegenüber. Bei den Basen kann es sich um Adenin (A), Thymin (T), Guanin (G) und Cytosin (C) handeln. Bei der Methylierung docken Methylgruppen an Cytosinbasen, denen direkt die Base Guanin folgt.

Epigenetische Prozesse können über molekulare, immunologische und endokrine Mechanismen wirken. Sie wirken offensichtlich zum Teil genspezifisch, das heißt an Genen, die etwa für die Hirnentwicklung – speziell die Synaptogenese – mitverantwortlich sind (McGowan et al., 2010; vgl. Zhang & Meaney, 2010). In bestimmten menschlichen Geweben sind allel-spezifische DNA-Methylierungen üblich (Mill & Petronis, 2007). Offensichtlich gibt es Gene, die für Umwelteinflüsse durch epigenetische Mechanismen besonders empfänglich sind. Neben derart spezifischen Dispositionen spielen für diese Prozesse regionale (auf besondere Gewebstypen oder Gen-Orte bezogene) und temporale (an bestimmte Zeiten im Entwicklungsverlauf, sensible Phasen, gebundene) Dispositionen eine Rolle. Intraindividuelle Unterschiede für die Auswirkungen epigenetisch vermittelter Verände-

rungen bestehen, wie die Resilienz-Forschung belegt (Noeker & Petermann, 2008; Petermann, Reinartz & Petermann, 2002). Wie Resilienz aber epigenetisch erworben wird, ist bislang unbekannt. Neben individuellen Reaktionsbereitschaften, dem Gewebetyp oder einer spezifischen Region innerhalb einer Gewebeart, sind zeitliche Determinanten für epigenetische Effekte am bedeutendsten, wie sich aus dem unten genannten Konzept der sensiblen Phasen ergibt.

Epigenetische Prozesse in sensiblen Phasen

Für die entwicklungspsychopathologische Forschung sind die Bedingungen wichtig, unter denen die Gen-Umwelt-Interaktionen über epigenetische Prozesse modifiziert werden: Bekannt sind die Effekte von Diäten, Toxinen, Pharmaka, Nikotin, Alkohol, die man als chemische Einwirkungen zusammenfassen und konkreten Verhaltensweisen gegenüberstellen kann. Zu Letzterem gehören das Pflegeverhalten der Eltern, Vernachlässigung, Misshandlung, auch seelische Misshandlung in Form von Mobbing, Stress, Traumatisierung, widrige Familienverhältnisse, vielfach wirksam über Modifikationen der Aktivität der Stress-Achse. Desweiteren scheinen epigenetische Prozesse teilweise an bestimmte Entwicklungsphasen gebunden bzw. durch sie begünstigt, ohne allerdings die Irreversibilität in solchen Phasen entstandener Veränderungen zu stützen, die schon Ernst und von Luckner (1985) aufgrund epidemiologischer Daten bezweifelt haben.

Entwicklungsbezogene Veränderungen in Methylierung und Gen-Expression sind an bestimmte Zeitfenster gebunden (Waterland, 2009). Wie bisher bekannt, beruht die hohe Vulnerabilität für Umwelteinflüsse via epigenetischer Mechanismen während der frühen Entwicklung auf einer intensiven Zelldifferenzierung. Wahrscheinlich bestimmen auch frühe Umwelteinflüsse die Kapazität für epigenetische Modifikationen. Mueller und Bale (2008) konnten zeigen, dass männliche Mäuse, deren Mütter im ersten Gestationsdrittel experimentellem Stress ausgesetzt worden waren, als erwachsene Tiere depressionsähnliches Verhalten und eine veränderte Responsivität der Stress-Achse aufwiesen. Ihre für die Cortisol-Freisetzung zuständigen CRF-Gene sowohl im Hypothalamus wie in der Amygdala zeigten eine reduzierte Methylierung spezifischer Cytosine. Oberlander et al. (2008) haben für Kinder (beiderlei Geschlechts) von im dritten Trimenon depressiv-ängstlicher Frauen erhöhte Methylierung des Nr3c1-Gens in Nabelschnurblutzellen gefunden. Durch Kaiserschnitt entbundene Kinder zeigten höhere Methylierungsraten in Leukozyten (Schlinzig et al., 2009). Solche Studien zeigen, dass das Epigenom früh und auch bereits in der pränatalen Phase auf mütterliche Erfahrungen oder

Umgebungseinflüsse reagiert. Allerdings ist unsicher, ob die hier beim Menschen im peripheren System gemessenen Raten der Methylierung im Zentralnervensystem entsprechen.

Radtke et al. (2011) zeigten, dass Kinder von Müttern, die in der Schwangerschaft häuslicher Gewalt ausgesetzt sind, durch eine Veränderung ihrer genetischen Veranlagung im späteren Leben anfälliger für Stress und psychische Krankheiten werden. Grund für diese Vulnerabilität scheint zu sein, dass andauernde Bedrohungssituationen bei Schwangeren eine epigenetische Veränderung des Glucocorticoid-Rezeptor-Gens des Kindes bewirken. Das Glucocorticoid-Rezeptor-Gen repräsentiert Erbanlagen, die etwa mit der Anfälligkeit für psychische Erkrankungen assoziiert werden, da der Glucocorticoid Rezeptor einen Rezeptor des Stresshormons Cortisol darstellt (Petermann, Petermann & Damm, 2008).

Deutliche Belege für die fortbestehende Wirkung früher Erfahrungen lieferten schon die Experimente von Liu et al. (1997). Weibliche Ratten, die von ihren Muttertieren in den ersten sieben Lebenstagen intensiver und zugewandter gepflegt worden waren, zeigten entsprechendes Verhalten später als Muttertiere gegenüber ihren eigenen Nachkommen. Liu et al. konnten demonstrieren, dass dieser Phänotyp bestimmten molekularen Veränderungen, wie etwa in den Glucocorticoid-Rezeptoren im Hippocampus, entsprach; jenen Rezeptoren also, die dazu beitragen, die Reaktionen auf Stressbelastung zu dämpfen. Die entsprechende Methylierung in den Nervenzellen dieser Tiere war also stabil. Interessant ist dabei die Möglichkeit geschlechtsspezifischer epigenetischer Effekte (McCarthy et al., 2009). Außerdem zeigten die besser gepflegten Tiere eine mäßige Stresstoleranz und waren in Explorationssituationen weniger ängstlich. Den Zusammenhang mit Modifikationen des Chromatins der Tiere belegten Weaver et al. (2004). Auch dreistündige tägliche Trennung von den Muttertieren während der ersten zehn Lebenstage beeinflusst durch epigenetische Veränderungen die Reaktivität der Stress-Achse (Murgatroyd et al., 2009). Das frühe Absetzen 21 Tage alter Ratten von der Ernährung durch die Mutter führte zu schnellerer Myelinisierung in der Amygdala und reduzierte neurotrope Faktoren in bestimmten Hirnregionen ebenso wie die Neurogenese (Kikusui & Mori, 2009).

Von besonderem Interesse für die epigenetische Forschung ist die Pubertät. In dieser Zeit vermehrt ausgeschüttete Geschlechtshormone beeinflussen die Funktion der Stress-Achse und die Synaptogenese im Hippocampus (McEwen, 2002). Zu erwarten ist eine höhere Vulnerabilität Jugendlicher für die Effekte von Glucocorticoiden wegen der altersbedingten Zunahme der Glucocorticoid-Rezeptoren im präfrontalen Cortex (Pryce, 2008). Die hohe Plastizität des Gehirns während der Pubertät wird als Zeichen einer sensiblen Periode angesehen, weil in dieser Zeit frühere Programmierungen der Stress-Achse durch

erlebten Stress verstärkt werden können. Hormonelle Einflüsse während der Pubertät werden ebenfalls in Beziehung zur Hirnentwicklung im Jugendalter gesehen, weil sie Raum für geschlechtsspezifische Effekte geben. Hormonelle Einflüsse auf Struktur und Funktion des Gehirns werden etwa für das häufigere Vorkommen von Depressionen bei weiblichen Jugendlichen und Frauen verantwortlich gemacht (Young & Korzun, 2002).

Für die Möglichkeit epigenetischer Veränderungen sprechen auch die Studien zur Reversibilität epigenetisch erworbener Muster: Durch die Infusion von Histon-Deacetylase in den Hippocampus konnten die erwachsenen Nachkommen schlecht pflegender Muttertiere im günstigen Sinn beeinflusst, also normalisiert, werden (Szyf et al., 2007; Weaver et al., 2007). Ebenso war dies durch Zusammenbringen dieser Tiere mit gut pflegenden Muttertieren möglich, die offensichtlich als Modell wirkten.

Epigenetik und die Pathogenese psychischer Störungen

Stellen epigenetische Prozesse einen Risikofaktor für psychische Störungen dar und welche Rolle spielt die Epigenetik in der Pathogenese psychischer Störungen? Bei der Pathogenese psychischer Störungen kombinieren sich epigenetische Effekte mit dem Einfluss von Gen-Polymorphismen, also dem Auftreten einer oder mehrerer Genvarianten innerhalb einer Population. Das heißt sie können die durch Polymorphismen programmierten Veränderungen zur Expression bringen oder hemmen. Untersucht wurde die Rolle des Rauchens während der Schwangerschaft beim gleichzeitigen Vorhandensein eines bestimmten Haplotyps für die Entwicklung von Symptomen der Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung (Becker et al., 2002; Schmidt & Petermann, 2009). Die epigenetische Vermittlung dazu ist bislang ungeklärt.

Von Grande et al. (2008) sowie von Kramer und van Bokhoven (2009) stammen die Befunde, dass die Chromatin-Struktur einer Anzahl von bei der Entstehung intellektueller Behinderungen bedeutsamer Zielgene epigenetisch verändert ist. Aus Tierversuchen ist bekannt (Cavallaro et al., 2002), dass epigenetische Veränderungen im Hippocampus durch Lernen erzeugt werden. Lern- und Gedächtnisprozesse rufen Veränderungen epigenetischer Marker im Gehirn erwachsener Nagetiere hervor. Solche Prozesse sind auch mit der Herausbildung von wiedererlebten Ängsten verbunden, Methylierungsveränderungen in entsprechenden Genen wurden dabei belegt. Früh entstandene epigenetische Modifikationen können also spätere kognitive Vorgänge beeinflussen (Miller & Sweatt, 2007).

Enzyme, die die Histonproteine beeinflussen, gehören zu den intrazellulären Signalen, die für Lernen und Ge-

dächtnis verantwortlich sind. Der Zusammenhang der Acetylierung eines bestimmten Histons mit der Konditionierung auf Angstreize wurde belegt (Levenson et al., 2004). Kosztolanyi (2011) erhofft sich von der Anwendung des Wissens über epigenetische Pathomechanismen auch die Aufklärung altersabhängig auftretender Erkrankungen.

Die Arbeiten von McGowan und Studien aus der Gruppe um Caspi legen nahe, dass auch beim Menschen epigenetische Modifikationen als Reaktion auf Varianten der Eltern-Kind-Interaktion auftreten. Caspi et al. (2003) erklärte das unterschiedliche Risiko einer depressiven Stressreaktion mit Gen-Polymorphismen. McGowan et al. (2009) beschrieben jedoch die erhöhte DNA-Methylierung eines Exons in der Promotorregion des Glucocorticoidrezeptorgens im Hippocampusgewebe von Suizidopfern. Diese Methylierung war nur bei den Verstorbenen erhöht, die Misshandlungserlebnisse in ihrer Vorgeschichte aufwiesen. Für den Befund von Caspi et al. (2003) steht eine solche Erklärung noch aus. Es ist hingegen bekannt, dass Menschen mit einem transkriptional weniger effizienten kurzen Allel, was mit weniger verfügbaren Transportermolekülen für die Entfernung von Serotonin aus den Synapsen einhergeht, einen starken Zusammenhang zwischen Stress und depressivem Phänotyp aufweisen. Menschen hingegen mit einem langen Allel zeigen wenig oder keinen diesbezüglichen Zusammenhang (Karg et al., 2011). Weitere Studien zeigten ähnliche Assoziationen zwischen Genen, Umwelt und Phänotypen, so scheint der Monoamin Oxydase A (MAOA) Genotyp mit der Relation zwischen Misshandlung und aggressiv-dissozialem Verhalten (Caspi et al., 2002) und der Catechol O-Methyltransferase (COMT) Genotyp mit Cannabiskonsum und Psychosen (Caspi et al., 2005) verknüpft.

Die Funktionen der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse) wird sowohl mit der Entstehung als auch dem Verlauf von psychischen Störungen in Zusammenhang gebracht. Eine HPA-Achsen-Dysfunktion in Form einer Hyperaktivität bildet einen stabilen Befund im Zusammenhang mit depressiven Störungen. Zwei aktuelle Studien demonstrieren die epigenetische Programmierung des Kortikotropin-Releasing-Hormons (CRH) in Bezug auf Stress in der pränatalen Phase sowie im Erwachsenenalter: Dies ist zum einen die bereits im vorherigen Abschnitt dargestellte Studie von Mueller und Bale (2008), bei der männliche Mäuse untersucht wurden, deren Mütter im ersten Gestationsdrittel Stress ausgesetzt worden waren. Im Erwachsenenalter wiesen die Tiere depressionsähnliches Verhalten, eine veränderte Responsivität der Stress-Achse sowie eine reduzierte Methylierung spezifischer Cytosine auf. Desweiteren verursachte chronischer Stress eine Hypermethylierung des CRH Promotors im paraventricularem Nucleus in Tieren, die daraufhin ängstliches Verhalten zeigten (Elliott et al., 2010).

Ein weiterer Hinweis auf den Einfluss epigenetischer Prozesse auf die Pathogenese psychischer Störungen findet sich im Bereich der Posttraumatischen Belastungsstörung. Diese treffen nur einen Teil der Zeugen oder Opfer von Katastrophen. Die Belastung durch Traumata bei den Betroffenen ist mit der DNA-Methylierung im Blut und einer Anzahl von für die Immunfunktion relevanten Genen umgekehrt assoziiert (Uddin et al., 2010). Nach McGowan et al. (2010) betreffen frühe traumabezogene epigenetische Veränderungen eine größere Zahl von Genen. Auch für Erwachsene ist das Betroffensein durch eine Posttraumatische Belastungsstörung selektiv. Wenn also das Epigenom durch solche Erlebnisse nachhaltig beeinflussbar ist, müsste auch dessen Umprogrammierung durch entsprechende Pharmaka eine therapeutische Option darstellen.

Mögliche Anwendungen epigenetischen Wissen

Anwendungen im klinischen Bereich

Heim und Binder (2012) vertreten die Auffassung, dass das Verständnis der Zusammenhänge der Gen-Umwelt-Interaktion für den Zusammenhang von frühem Stress- und Depressionsrisiko künftig dazu beitragen kann, risikobelastete Menschen zu identifizieren. Offensichtlich bieten nämlich die gleichen Gene, die das Depressionsrisiko im Kontext früher ungünstiger Lebensbedingungen erhöhen, auch Optionen auf die frühen Lebensbedingungen von Kindern einzuwirken. Selektive Präventionen ließen sich begründen und umsetzen. Auch vorbeugende Diäten (z.B. Nahrungsmittelzusätze) bei Risikogruppen von Kindern können anhand der – allerdings relativ groben – Interventionen bei Tierversuchen besser verstanden und gezielter eingesetzt werden. Analoges gilt für indizierte Prävention, also die Frühintervention: Pharmakologische Manipulationen im Tierversuch lassen annehmen, dass auch reife Neurone im Gehirn erwachsener Tiere die notwendigen Enzyme für die Demethylierung oder Remethylierung von DNA bereithalten. Die Plastizität des Zentralnervensystems ist belegt: die Wiederherstellung der Histonacetylierung stellte im Tierversuch die Expression lernrelevanter Gene wieder her und trug so zur Erholung kognitiver Fähigkeiten bei (Peleg et al., 2010). Die günstigen Auswirkungen einer angereicherten Umwelt für die Wiederherstellung von Lern- und Gedächtniskapazität bei kognitiv eingeschränkten Mäusen, die mit der erhöhten Acetylierung von Histonen in Hippocampus und Hirnrinde einhergehen, haben Fischer et al. (2007) demonstriert.

Lernprozesse, initiiert durch Psychotherapie, dürften von entsprechenden Methylierungsveränderungen im Gehirn begleitet sein. Selbstverständlich ergibt sich auch für die Psychopharmakologie eine neue Option: So erwarten Tsankova et al. (2006) die Entwicklung einer neuen Medika-

mentengeneration, die an den epigenetischen Prozessen – etwa bei epigenetisch verursachten Depressionen – angreift. Sie sollten aufgrund dieses gezielteren Angriffsorts rascher wirken als herkömmliche Antidepressiva.

Anwendungen im alltäglichen Leben

Die Epigenetik zeigt, dass es in gewissem Maße möglich zu sein scheint, die Entwicklung des Phänotypen durch vorbeugendes Verhalten und willentlich, etwa durch gezielte Entscheidungen und ein gelungenes Selbstmanagement im Alltag, zu beeinflussen. Dies wird im Kasten 2 nochmal vereinfachend illustriert.

Kasten 2. Wirkkreislauf der Epigenetik

1. Verhalten beeinflusst Gene (Essverhalten, soziale Erfahrungen, Stresserleben etc.).
2. Unser Verhalten wird (zu einem großen Teil) durch gezielt herbeigeführte Entscheidungen gesteuert.
3. Unser Verhalten basiert vor allem auf Lernprozessen.
4. Die Tatsache, dass wir durch unsere Entscheidungen (Willen, Selbstkontrolle) unser Verhalten steuern, verdeutlicht das Ausmaß an Macht und Eigenverantwortung im Kontext unseres Lebenslaufes.
5. Das durch unsere Persönlichkeit präferierte und durch Erfahrung mitbestimmte Verhalten aktiviert – in entwicklungspezifisch unterschiedlicher Weise – Gene.

Wohin will die psychologische Forschung sich wenden?

Grundsätzlich stehen angesichts der Befundlage zwei Optionen für die Forschung offen: Sie kann verstärkt auf die Suche nach psychologischen und pathopsychologischen Korrelaten epigenetischer Prozesse und Veränderungen gehen. Dazu bedarf es einer engen Kooperation mit Biologen. Es gilt nämlich Transgenerationeneffekte daraufhin zu untersuchen, ob sie wirklich als Epimutationen unveränderbar weitergegeben werden können oder ob Individuen durch epigenetische Prozesse nur in die Lage versetzt werden, Möglichkeiten ihres Genoms maximal auszunutzen. Dieser Weg ist für die Forschung nicht risikolos. Die Arbeiten am Genom oder mittels funktionaler Bildgebung zeigen, welche Probleme, Unsicherheiten und Sackgassen sich ergeben, wenn man eine sich neu anbietende Methode extensiv nutzt.

Für die aktuelle Situation ist auch bestimmend, dass die meisten Erkenntnisse zur Epigenetik in Tierexperimenten oder an psychisch Kranken gewonnen wurden. Ersteres ist dadurch bedingt, dass sich an Tieren rasche

Generationenfolgen beobachten lassen, dass Manipulationen möglich sind, die sich beim Menschen aus ethischen Gründen verbieten, zudem kann man eine maximale Gleichheit unter Lebens- und Entwicklungsbedingungen im Tierexperiment garantieren. Letzteres beruht darauf, dass sich Extremvarianten menschlichen Verhaltens in pathologischen Ausprägungen am deutlichsten darstellen, also auch die markantesten epigenetischen Differenzen erwarten lassen. Die Gleichhaltung äußerer Einflüsse auf die Entwicklung in Experimenten oder Quasi-Experimenten widerspricht aber der Realität. Auch gleiche Umwelten werden nämlich spezifisch rezipiert. Dabei sind persönliche Reaktionen des Menschen auf Belastungen noch gar nicht angesprochen, die übrigens auch in der aktuellen Forschung mittels funktioneller Bildgebung nur teilweise berücksichtigt werden können.

Wie wirken Befindlichkeit, Motivation oder Erwartungen auf die Ergebnisse von Experimenten? Auf sie schaut die andere Option: Wie stark können wir durch unser Verhalten epigenetische Prozesse steuern? Durch Verhalten wie unsere persönliche Konsequenz, die Fähigkeit zum Belohnungsaufschub, Willensstärke und Disziplin, durch Wendepunkte, die sich in unserem Leben ereignen oder durch Verhaltensänderungen, die sich durch das Lernen aus Fehlern und Niederlagen ergeben haben. Ein solcher, eher verhaltensorientierter Blick auf die Epigenetik macht deutlich, wie uns unerwartete Entscheidungen in einer verfestigten Lebenslage eine neue Orientierung ermöglichen, die vom Gewohnten mit nachhaltigen Konsequenzen abweicht. Diese motivationspsychologische Sichtweise beschäftigt sich mit psychologischen Mechanismen, die die Aussagen der Epigenetik in einen größeren Zusammenhang stellen.

Neben Prozessen der Entscheidungsfindung ist die Frage nach sensiblen, von vielen Optionen geprägten Phasen im Lebenslauf von großem Interesse. Nach Asendorpf (2012) verfestigt sich die individuelle Organisation des Verhaltens in der Wechselwirkung zwischen Genom und Umwelt auf epigenetischer und neuronaler Ebene zunehmend, trotzdem bleibt aber Plastizität im Lebenslauf erhalten, so dass auch jenseits von Kindheit und Adoleszenz Entwicklungsänderungen möglich sind. Demnach müsste der Spielraum für bewusste Entscheidungen in frühen Lebensphasen besonders groß, dank der Plastizität aber auch in späteren Lebensphasen durchaus vorhanden sein. Für die genaue Bestimmung besonders geeigneter Phasen für Neuorientierung sollten wir auf die vielfältigen Befunde der Entwicklungspsychologie zurückgreifen.

Zwischenbilanz und Ausblick

Es wäre sicher übertrieben zu behaupten, die Epigenetik revolutioniere die Entwicklungspsychopathologie. Dennoch zeigen die bisherigen Ergebnisse dieser recht jungen

wissenschaftlichen Disziplin, dass genetische Wirkungen auf die psychische Entwicklung auf einer Wechselwirkung zwischen Genom und Umwelt basieren. Zwei Erkenntnisse sind für die Entwicklungspsychopathologie besonders hervorzuheben: Dies ist zum einen das von Waddington (1942) postulierte Konzept der epigenetischen Landschaft (vgl. Abb. 1), das zeigt, dass Umwelteinflüsse, Verhalten sowie bedingt auch unser Wille den biologischen Determinismus beeinflussen. Zum anderen handelt es sich um Befunde, die den spezifischen Einfluss epigenetischer Prozesse in bestimmten Entwicklungsphasen belegen.

Für unser alltägliches Handeln geht es darum, Hinweise aufzugreifen, wie man umschriebene Risiken durch eine bestimmte Lebensweise verringert. Hier hilft nochmals ein Blick auf die epigenetische Landschaft (Abb. 1): Es ist in gewissem Maße möglich, die Entwicklung des Phänotypen durch vorbeugendes Verhalten und vielleicht auch willentlich, etwa durch gelungenes Selbstmanagement, zu beeinflussen.

Im Bereich der Prävention ist epigenetisches Wissen von Nutzen, da man davon ausgehen kann, dass eine früh ansetzende Prävention auch die Gen-Expression beeinflusst und somit eine umfassende Unterstützung eines Kindes in seiner Entwicklung möglich ist. Desweiteren birgt die Epigenetik ein hohes Potential, um in den Prozess der Pathogenese psychischer Störungen einzugreifen. Die Psychopharmakologie nutzt epigenetisches Wissen, um neue, spezifischer wirkende Medikamente zu entwickeln, die an den epigenetischen Prozessen – etwa bei epigenetisch verursachten Depressionen – ansetzen.

Ein weiterer Bereich, der von der Epigenetik profitieren kann, ist die Psychotherapie. Hier hilft unser Wissen über epigenetische Prozesse einen optimalen Zeitpunkt für eine Behandlung zu bestimmen. Möglicherweise lassen sich auch sensible Phasen aktivieren, ausdehnen oder in anderer Weise günstig beeinflussen.

Zusammenfassend leitet die Epigenetik keine grundlegende Veränderung der Entwicklungspsychopathologie ein, bietet aber ein großes Potential, entwicklungspsychopathologische Prozesse besser einzuordnen. Dadurch wird die Chance eröffnet, Behandlungsansätze zu optimieren, was natürlich einen großen Nutzen für die klinische Praxis darstellt. So liegt die Kontroverse gar nicht darin, inwiefern die Epigenetik Einfluss auf die Psychologie ausübt; dies ist ohne Frage der Fall. Die Kontroverse liegt vielmehr in der Wahl der Strategie, die die psychologische Forschung nun verfolgen wird: Sollte sie hauptsächlich nach psychologischen Korrelaten epigenetischer Prozesse suchen oder sich eher darauf konzentrieren, zu untersuchen, ob und wie der Mensch durch sein Verhalten epigenetische Prozesse beeinflussen und in gewissen Maße vielleicht sogar willentlich steuern kann?

Literatur

- Asendorpf, J. B. (2012). Verhaltens- und molekulargenetische Grundlagen. In W. Schneider & U. Lindenberger (Hrsg.), *Entwicklungspsychologie* (7., veränd. Aufl.). Weinheim: Beltz.
- Bateson, P., Barker, D., Clutton-Brock, T., Deb, D., D'Udine, B., Foley, R. A. et al. (2004). Developmental plasticity and human health. *Nature*, *430*, 419–421.
- Becker, K. B. & McCloskey, L. A. (2002). Attention and conduct problems in children exposed to family violence. *American Journal of Orthopsychiatry*, *72*, 83–91.
- Bonasio, R., Tu, S. & Reinberg, D. (2010). Molecular signals of epigenetic states. *Science*, *330*, 612–616.
- Caspi, A., McClay, J., Moffitt, T. E., Mill, J., Martin, J., Craig, I. W. et al. (2002). Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children. *Science*, *297*, 851–854.
- Caspi, A., Moffitt, T. E., Cannon, M., McClay, J., Murray, R., Harrington, H. et al. (2005). Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the Catechol-O-Methyltransferase gene: Longitudinal evidence of a gene X environment interaction. *Biological Psychiatry*, *57*, 1117–1127.
- Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T. E., Taylor, A., Craig, I. W., Harrington, H. et al. (2003). Influence of life stress on depression: Moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*, *301*, 386–389.
- Cavallaro, S., D'Agata, V., Manickam, P., Dufour, F. & Alkon, D. L. (2002). Memory-specific temporal profiles of gene expression in the hippocampus. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *99*, 16279–16284.
- Dunn, E. C., Uddin, M., Subramanian, S. V., Smoller, J. W., Galea, S. & Koenen, K. C. (2011). Research review: Gene–environment interaction research in youth depression – a systematic review with recommendations for future research. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *52*, 1223–1238.
- Elliott, E., Ezra-Nevo, G., Regev, L., Neufeld-Cohen, A. & Chen, A. (2010). Resilience to social stress coincides with functional DNA methylation of the Crf gene in adult mice. *Nature Neuroscience*, *13*, 1351–1353.
- Ernst, C. & Luckner, L. v. (1985). *Stellt die Frühkindheit die Weichen? – Eine Kritik der Lehre von der schicksalshaften Bedeutung erster Erlebnisse*. Stuttgart: Enke.
- Fischer, A., Sananbenesi, F., Wang, X., Dobbin, M. & Tsai, L.-H. (2007). Recovery of learning and memory is associated with chromatin remodelling. *Nature*, *447*, 178–182.
- Fraga, M. F., Ballestar, E., Paz, M. F., Ropero, S., Setien, F., Ballestar, M. L. et al. (2005). Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *102*, 10604–10609.
- Grande, M., Lambea, E., Fajardo, A., López-Avilés, S., Kellogg, D. & Aligue, R. (2008). Crosstalk between Nap1 protein and Cds1 checkpoint kinase to maintain chromatin integrity. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Cell Research*, *1783*, 1595–1604.
- Hake, S. B. & Allis, C. D. (2006). Histone H3 variants and their potential role in indexing mammalian genomes: The „H3 barcode hypothesis“. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *103*, 6428–6435.
- Heim, C. & Binder, E. B. (2012). Current research trends in early life stress and depression: Review of human studies on sensitive periods, gene–environment interactions, and epigenetics. *Experimental Neurology*, *233*, 102–111.
- Hyde, L. W., Bogdan, R. & Hariri, A. R. (2011). Understanding risk for psychopathology through imaging gene–environment interactions. *Trends in Cognitive Sciences*, *15*, 417–427.
- Isles, A. R. & Wilkinson, L. S. (2000). Imprinted genes, cognition and behaviour. *Trends in Cognitive Sciences*, *4*, 309–318.
- Jaenisch, R. & Bird, A. (2003). Epigenetic regulation of gene expression: How the genome integrates intrinsic and environmental signals. *Nature Genetics*, *33*, 245–254.
- Karg, K., Burmeister, M., Shedden, K. & Sen, S. (2011). The serotonin transporter promoter variant (5-HTTLPR), stress, and depression meta-analysis revisited: Evidence of genetic moderation. *Archives of General Psychiatry*, *68*, 444–454.
- Kikusui, T. & Mori, Y. (2009). Behavioural and neurochemical consequences of early weaning in rodents. *Journal of Neuroendocrinology*, *21*, 427–431.
- Kosztolanyi, G. (2011). Hypothesis: Epigenetic effects will require a review of the genetics of child development. *Journal of Community Genetics*, *2*, 91–96.
- Kramer, J. M. & van Bokhoven, H. (2009). Genetic and epigenetic defects in mental retardation. *The International Journal of Biochemistry: Cell Biology*, *41*, 96–107.
- Levenson, J. M., O'Riordan, K. J., Brown, K. D., Trinh, M. A., Molfese, D. L. & Sweatt, J. D. (2004). Regulation of Histone Acetylation during Memory Formation in the Hippocampus. *Journal of Biological Chemistry*, *279*, 40545–40559.
- Liu, D., Diorio, J., Tannenbaum, B., Caldji, C., Francis, D., Freedman, A. et al. (1997). Maternal care, hippocampal glucocorticoid receptors, and hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress. *Science*, *277*, 1659–1662.
- McCarthy, M. M., Auger, A. P., Bale, T. L., De Vries, G. J., Dunn, G. A., Forger, N. G. et al. (2009). The epigenetics of sex differences in the brain. *The Journal of Neuroscience*, *29*, 12815–12823.
- McEwen, B. (2002). Estrogen actions throughout the brain. *Recent Progress in Hormone Research*, *57*, 357–384.
- McGowan, P. O., Sasaki, A., D'Alessio, A. C., Dymov, S., Labonte, B., Szyf, M. et al. (2009). Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nature Neuroscience*, *12*, 342–348.
- McGowan, P. O. & Szyf, M. (2010). The epigenetics of social adversity in early life: Implications for mental health outcomes. *Neurobiology of Disease*, *39*, 66–72.
- Mill, J. & Petronis, A. (2007). Molecular studies of major depressive disorder: the epigenetic perspective. *Molecular Psychiatry*, *12*, 799–814.
- Miller, C. A. & Sweatt, J. D. (2007). Covalent modification of DNA regulates memory formation. *Neuron*, *53*, 857–869.
- Mueller, B. R. & Bale, T. L. (2008). Sex-specific programming of offspring emotionality after stress early in pregnancy. *The Journal of Neuroscience*, *28*, 9055–9065.
- Murgatroyd, C., Patchev, A. V., Wu, Y., Micalé, V., Bockmuhl, Y., Fischer, D. et al. (2009). Dynamic DNA methylation programs persistent adverse effects of early-life stress. *Nature Neuroscience*, *12*, 1559–1566.
- Murgatroyd, C. & Spengler, D. (2011). Epigenetics of early child development. *Frontiers in Psychiatry*, *16*, 1–15.
- Noeker, M. & Petermann, F. (2008). Resilienz: Funktionale Adaptation an widrige Umgebungsbedingungen. *Zeitschrift*

- für *Psychiatrie, Psychologie und Psychotherapie*, 56, 255–263.
- Oberlander, T. F., Weinberg, J., Papsdorf, M., Grunau, R., Misri, S. & Devlin, A. M. (2008). Prenatal exposure to maternal depression, neonatal methylation of human glucocorticoid receptor gene (NR3C1) and infant cortisol stress responses. *Epigenetics*, 3, 97–106.
- Peleg, S., Sananbenesi, F., Zovoilis, A., Burkhardt, S., Bahari-Javan, S., Agis-Balboa, R. C. et al. (2010). Altered histone acetylation is associated with age-dependent memory impairment in mice. *Science*, 328, 753–756.
- Petermann, U., Petermann, F. & Damm, F. (2008). Entwicklungspsychopathologie der ersten Lebensjahre. *Zeitschrift für Psychiatrie, Psychologie und Psychotherapie*, 56, 243–253.
- Petermann, U., Reinartz, H. & Petermann, F. (2002). IDL 0–2. Ein Explorationsbogen zur Identifizierung individueller Lernwege in der Sozialentwicklung. *Zeitschrift für Klinische Psychologie, Psychiatrie und Psychotherapie*, 50, 427–457.
- Pryce, C. R. (2008). Postnatal ontogeny of expression of the corticosteroid receptor genes in mammalian brains: Interspecies and intra-species differences. *Brain Research Reviews*, 57, 596–605.
- Radtke, K. M., Ruf, M., Gunter, H. M., Dohrmann, K., Schauer, M., Meyer, A. et al. (2011). Transgenerational impact of intimate partner violence on methylation in the promoter of the glucocorticoid receptor. *Translational Psychiatry*, 1, e21.
- Roth, T. L. & David Sweatt, J. (2011). Annual Research Review: Epigenetic mechanisms and environmental shaping of the brain during sensitive periods of development. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 52, 398–408.
- Schlinzig, T., Johansson, S., Gunnar, A., Ekström, T. J. & Norman, M. (2009). Epigenetic modulation at birth – altered DNA-methylation in white blood cells after Caesarean section. *Acta Paediatrica*, 98, 1096–1099.
- Schmid, M., Fegert, J. M. & Petermann, F. (2010). Traumaentwicklungsstörung: Pro und Contra. *Kindheit und Entwicklung*, 19, 47–63.
- Schmidt, S. & Petermann, F. (2009). Developmental psychopathology: Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). *BMC Psychiatry*, 9, Art. Nr. 58.
- Szyf, M. (2009). The early life environment and the epigenome. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – General Subjects*, 1790, 878–885.
- Szyf, M., Weaver, I. & Meaney, M. (2007). Maternal care, the epigenome and phenotypic differences in behavior. *Reproductive Toxicology*, 24, 9–19.
- Tsankova, N. M., Berton, O., Renthal, W., Kumar, A., Neve, R. L. & Nestler, E. J. (2006). Sustained hippocampal chromatin regulation in a mouse model of depression and antidepressant action. *Nature Neuroscience*, 9, 519–525.
- Uddin, M., Aiello, A. E., Wildman, D. E., Koenen, K. C., Pawelec, G., de los Santos, R. et al. (2010). Epigenetic and immune function profiles associated with posttraumatic stress disorder. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107, 9470–9475.
- Van de Vijver, G., Van Speybroeck, L. & de Waele, D. (2002). Epigenetics: A challenge for genetics, evolution, and development? *Annals of the New York Academy of Sciences*, 981, 1–6.
- Waddington, C. H. (1942). The epigenotype. *Endeavour*, 1, 18–20.
- Waterland, R. A. (2009). Is epigenetics an important link between early life events and adult disease? *Hormone Research in Paediatrics*, 71, 13–16.
- Weaver, I. C. G. (2007). Epigenetic programming by maternal behavior and pharmacological intervention. Nature versus nurture: Let's call the whole thing off. *Epigenetics*, 2, 22–28.
- Weaver, I. C. G., Cervoni, N., Champagne, F. A., D'Alessio, A. C., Sharma, S., Seckl, J. R. et al. (2004). Epigenetic programming by maternal behavior. *Nature Neuroscience*, 7, 847–854.
- Young, E. A. & Korszun, A. (2002). The hypothalamic-pituitary-gonadal axis in mood disorders. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 31, 63–78.
- Zhang, T. Y. & Meaney, M. J. (2010). Epigenetics and the environmental regulation of the genome and its function. *Annual Review of Psychology*, 61, 439–466.

Prof. Dr. Dr. Martin H. Schmidt

Zentralinstitut für Seelische Gesundheit
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
des Kindes- und Jugendalters
J5
68159 Mannheim
E-Mail: martin.schmidt@zi-mannheim.de

Prof. Dr. Franz Petermann
Dr. Marc Schipper

Zentrum für Klinische Psychologie und Rehabilitation
der Universität Bremen
Grazer Straße 6
28359 Bremen