

MEDIZIN

# Bruch des bösen Zaubers

Traumatische Erlebnisse im Kindesalter können das Erbgut im Gehirn dauerhaft verändern. Der erschreckende Befund schürt das Interesse am jungen Feld der Epigenetik: Erfahrungen hinterlassen chemische Spuren, die womöglich sogar vererbt werden.

Es war schon schwierig genug, genügend Selbstmörder zu finden, die als Kind vernachlässigt oder missbraucht worden waren. Aber dann mussten Moshe Szyf und sein Kollege Michael Meaney auch noch an deren Gehirn herankommen.

In 13 Fällen gelang es, die Angehörigen der Toten zu überzeugen. Mitarbeiter der Quebec Suicide Brain Bank durften den Hippocampus aus den Schädeln entnehmen, jene Hirnregion, die für das Lernen und Erinnern wichtig ist. Sie zerschnitten das nur wenige Zentimeter lange Areal, steckten die weißlichen Stücke in durchsichtige Plastikgefäße, kühlten diese auf minus 80 Grad Celsius und ließen sie ins Laboratorium des Professor Szyf an der McGill University in Montreal bringen.

Auf die Idee, Selbstmörderhirne zu untersuchen, war der kanadische Forscher bei Experimenten mit Ratten gekommen. Er hatte sich gefragt, warum Babys, die von ihrer Mutter nicht gepflegt wurden, zu verängstigten Tieren heranwuchsen, die stets in die dunkelste Ecke des Käfigs flohen. Das auffällige Verhalten, so stellte Szyf fest, geht mit einer erstaunlichen Veränderung am Erbgut einher: Im Nervengewebe wird das Gen für einen Rezeptor zur Stressverarbeitung abgeschaltet.

Stress, der das normale Funktionieren der Gene durcheinanderbringt? Kaum ei-

ner hatte einen so direkten Effekt für denkbar gehalten. Und vor allem stellte sich nun die Frage: Gibt es Ähnliches auch beim Menschen? Verändern Eltern, die ihre Kinder vernachlässigen oder missbrauchen, dauerhaft die Gene im Hirn der Kleinen?

Diese Frage wollte Szyf anhand der Proben aus Quebec klären. Jungforscher in seinem Labor isolierten die Erbsubstanz DNA aus den Hirnzellen der Selbstmörder und suchten darin nach Spuren, die der frühkindliche Missbrauch hinterlassen haben könnte.

Tatsächlich ergab die Analyse genau das: Ein Schlüsselgen in den Zellen des Hippocampus der Opfer funktionierte nicht mehr recht. Das Gen selbst hatte zwar keinen Schaden genommen, aber es war durch eine chemische Markierung auf „Aus“ geschaltet.

Zum Vergleich untersuchten die Forscher das Gehirn von Unfallopfern, die bis zu ihrem jähen Ableben ein glückliches Leben geführt hatten. Bei ihnen war das besagte Gen unangetastet.

„Die Erlebnisse in früher Kindheit markieren das Gehirn“, glaubt Szyf. „Diese Markierung bleibt und bewirkt irgendwann etwas Krankhaftes. In den von uns untersuchten Fällen ist es der Selbstmord.“ Damit geht er weit über die Frage des Missbrauchs hinaus. Seine Vermutungen lassen

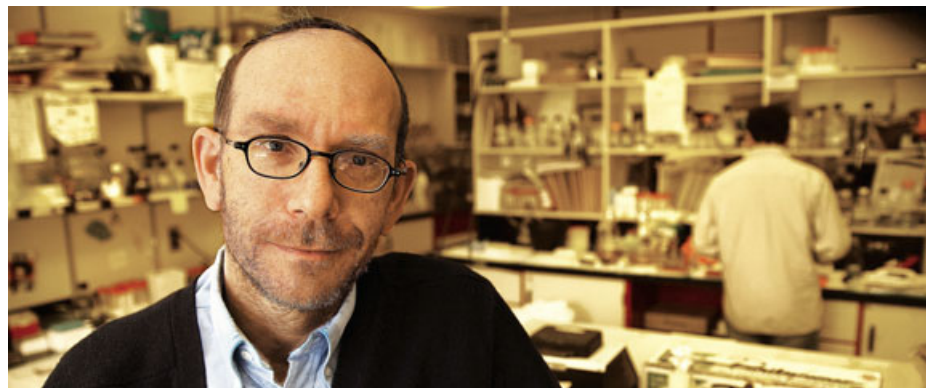
## Kritische Phasen der Epigenetik



Befruchtung



Fötalentwicklung



Epigenetiker Szyf: „Ich will verstehen, wie Geist und Körper miteinander reden“

das gesamte Wechselspiel von Umwelt, Genen und Verhalten in einem völlig neuen Licht erscheinen.

Natürlich war längst bekannt, dass Misshandlungen seelische Wunden hinterlassen. Doch niemand wusste, welche neurogenetischen Vorgänge da am Werk sind.

Die chemische Markierung bestimmter Gene könnte nun das lange gesuchte Scharnier darstellen, über das die Umwelt auf die Erbanlagen einwirkt. Besonders durch das Anhängen oder Entfernen von Methylgruppen, die sogenannte Methylierung, verändern Zellen die Aktivität einzelner Gene. Epigenetik nennt sich das Forschungsfeld, das sich diesen Vorgängen widmet.

Szyf, 53, sieht darin das Versprechen eines interdisziplinären Brückenschlags, wie er ihn seit Anbeginn seiner Karriere ange-



### Schalter im Erbgut

Wenn sich Methylgruppen an das Erbmolekül binden, werden dadurch in der Regel Gene ausgeschaltet. Offenbar können bestimmte Methylierungsmuster vererbt werden und die Kinder prägen.

DNA-Strang

### Gene als Knetmasse

Wie Umwelteinflüsse das Erbgut möglicherweise modellieren

Vater des Kindes ist älter als 40 Jahre



die Söhne haben überdurchschnittlich häufig Autismus

Väter, die vor dem 12. Lebensjahr mit dem Rauchen begonnen hatten



Söhne haben ein erhöhtes Körpergewicht

Frauen, die während der Schwangerschaft unterernährt waren



Enkelkinder kommen mit geringerem Geburtsgewicht zur Welt

Männer überstanden Hungersnot in der Jugend



Enkel söhne sind langlebiger

### Systemische Erkrankungen

Nachteilige Methylierungsmuster, die früh im Leben entstehen, können im Erwachsenenalter offenbar eine ganze Reihe von Erkrankungen auslösen: **Asthma, Fettleibigkeit, Arterienverkalkung, Depression, Schizophrenie und Krebs**

DER SPIEGEL

Kleinkindliche Entfaltung

strebt hat: Zunächst hat er in Israel Philosophie studiert, erst dann wandte er sich der Genetik zu. „Die Geistes- und Naturwissenschaften sind vollständig getrennt“, wundert sich Szyf, „beinahe so, als ob Geist und Körper sich nichts zu sagen hätten. Ich will verstehen, wie sie miteinander reden.“

Auch für die Erb- und Evolutionsbiologie könnten die neuen Befunde eine tiefe Erschütterung bedeuten. Es scheint denkbar, dass kulturelle Einflüsse und Erfahrungen biologisch vererbt werden. Lange schien es geradezu ein Dogma der Biologie, dass nur zufällige Mutationen der DNA neue Merkmale in nachfolgenden Generationen hervorbringen können.

Mittlerweile legen einige Studien nahe: Die epigenetischen Muster können ebenfalls vererbt werden. „Das ist das Ende der

Theorie vom egoistischen Gen“, kommentiert die Biologin Eva Jablonka von der Universität Tel Aviv in Israel. „Der ganze Diskurs über Vererbung und Evolution wird sich verändern.“

Immerhin: Im Unterschied zu klassischen Erbkrankheiten, die wie ein Fluch über betroffenen Familien liegen, ist man epigenetischen Belastungen nicht völlig ausgeliefert. Die Methylierung ist eine chemische Veränderung, die sich manipulieren lässt: dereinst vielleicht durch neuartige Verhaltenstherapien, heute schon mit pharmakologischen Substanzen.

Aber auch Inhaltsstoffe in der Nahrung können das epigenetische System gehörig beeinflussen. Nichts zeigt dies so eindrucksvoll wie das Beispiel der Honigbienen. Im frühen Larvenstadium sehen noch alle gleich aus. Den meisten flößen die

Ammen einen Brei aus Honig und Pollen ein; sie verwandeln sich in sterile Arbeitsbienen. Einige wenige dagegen werden mit Gelée royale gefüttert; sie reifen zu fruchtbaren Königinnen heran.

Kürzlich erst haben australische Forscher nachgewiesen, dass die jeweilige Diät ganz gezielt epigenetische Effekte anstößt. Der Honig-Pollen-Brei führt offenbar zu einer besonders starken Methylierung – und damit zum Abschalten bestimmter Entwicklungsgene: Die Larve wird zur Arbeitsbiene.

Auch beim Menschen stellt die Methylierung wichtige Weichen: Vor allem bis zum dritten Lebensjahr werden im Erbgut fleißig Methylgruppen hin und her geschauft. Chronischer Stress in dieser kritischen Phase, erklärt der Montrealer Forscher Szyf, setze bestimmte Proteine frei, die ihrerseits auf das Methylierungsmuster wirken – dadurch werden Gene regelrecht umprogrammiert.

Im späteren Leben kann das fatale Folgen haben: Asthma, Fettleibigkeit, Arterienverkalkung und Depression – all diese Erkrankungen werden von Epigenetikern mit frühzeitig falsch methylierten Zellen in Zusammenhang gebracht.

Zug um Zug tragen Forscher Hinweise zusammen, die den Verdacht erhärten: In einer internationalen Studie haben Ärzte kürzlich im Gehirn von 35 Schizophreniekranken nach deren Tod nachgeschaut – und sind prompt auf auffällige Methylierungsmuster gestoßen.

Auch Tumoren gehören Moshe Szyf zufolge auf die Liste der epigenetisch bedingten Leiden. „Gewiss“, sagt er, „Krebs äußert sich als eine Erkrankung der Körperzellen, aber dahinter steckt eine systemische Ursache. Das hat mit dem Immunsystem zu tun. Und dieses wiederum wird durch Stress und Erlebnisse in der Kindheit beeinflusst.“

Als einer der ersten Wissenschaftler hat Szyf vor mehr als zehn Jahren Hemmstoffe gegen die Methylierung in der Krebsforschung ausprobiert – mit Erfolg; die Tumoren haben sich tatsächlich zurückgebildet.

Inzwischen haben die Forscher auch verstanden, warum das so ist: Bestimmte Gene sorgen dafür, dass eine Zelle nicht krankhaft wächst. Wird ein solches Schutzgen jedoch methyliert und damit ausgeschaltet, geht seine Wirkung verloren. Die Firma Epigenomics in Berlin hat sich bereits darauf spezialisiert, entartete Zellen allein anhand der Methylierung erkennen zu können.

Noch ist unklar, ob solche krebsauslösenden Muster auch vererbt werden können. Ein Fall, der im vergangenen Jahr im „New England Journal of Medicine“ beschrieben wurde, legt es zumindest nahe. Bei einer Frau mit Darmkrebs war ein Schutzgen namens MLH1 stark methyliert und deshalb verstummt. Von ihren



vier Kindern trug eines das gleiche auffällige Muster – anscheinend ist es durch die Eizelle der Mutter weitergegeben worden.

Den bisher stärksten Hinweis auf epigenetische Vererbung haben Forscher im Tierversuch beobachtet. Sie spritzten schwangeren Ratten eine Substanz in den Körper, welche die Fruchtbarkeit senkt. Daraufhin gebaren die Tiere männliche Junge mit eingeschränkter Fertilität und erhöhtem Krebsrisiko. Aber auch deren Söhne, Enkel und Urenkel waren noch beinträchtigt: Vier Generationen lang blieb das krankhafte Methylierungsmuster erhalten.

Ähnlich wirkt womöglich die Droge Kokain. Darauf deuten Experimente von Wissenschaftlern in Baltimore hin. In Mäuserichen, die das Rauschgift einatmeten, reiften womöglich sonderbare Samenfäden heran: Auffällig verändert im Hodengewebe war der Gehalt zweier Enzyme, die wichtig für die Methylierung sind.

Ist es beim Menschen genauso? Werden die Spuren von Drogenkonsum am Ende auf die Sprösslinge übertragen? Wirkt, was eine Mutter einst gegessen hat, in ihren Kindern nach? Geben Menschen, die misshandelt wurden, die Erinnerung daran an Kind und Enkel weiter?

An erklärungsbedürftigen Beobachtungen jedenfalls mangelt es nicht: Väter, die bereits vor dem zwölften Lebensjahr tüchtig geraucht hatten, setzten einer englischen Studie zufolge auffällig häufig dicke Söhne in die Welt. Männer, die als Jungen in einem abgeschiedenen schwedischen Dorf eine Hungersnot überstehen mussten, hatten besonders langlebige Enkelsöhne. Und Männer, die erst im hohen Alter Vater geworden waren, hatten ungewöhnlich oft autistische Kinder.

Gewiss, meint Szyf, all das könne Zufall sein. Leider fehle es dem Feld noch an wirklich gründlichen Studien. Umso gespannter ist er jetzt darauf, was bei dem ehrgeizigen Projekt herauskommt, das sein Kollege Meaney angeschoben hat.

Über einen Zeitraum von fünf Jahren will dieser an Hunderten Babys in der Provinz Quebec studieren, welchen Effekt die mütterliche Fürsorge aufs Erbgut ihrer Kinder hat. Ein Teil der Babys wächst bei schwer depressiven Müttern auf, von denen sich viele weniger intensiv um ihre Kinder kümmern können als gesunde Frauen.

Den kleinen Testpersonen wird regelmäßig Blut abgenommen. In den Kernen der darin enthaltenen Zellen wollen die Forscher dann nach auffälligen Methylierungen fahnden.

Je mehr sie über die epigenetischen Effekte lernen, so hoffen die Ärzte, desto besser lassen sie sich dereinst therapeu-

tisch behandeln. Der Biologe Randy Jirtle von der Duke University in Durham, US-Bundesstaat North Carolina, hat in einem staunenswerten Versuch an Tieren bereits gezeigt, wie das gehen könnte.

In seinen Käfigen hielt er weibliche Mäuse, die aufgrund einer Erbkrankheit übergewichtig waren und anfällig für Diabetes und Krebs. Doch als Jirtle die Tiere mit Futter versorgte, das besonders viele Methylgruppen enthielt, gelang es ihm, den bösen Zauber der Gene zu brechen: Die dicken Mütter setzten auf einmal schlanke und gesunde Kinder in die Welt – die verabreichten Methylgruppen waren an das Krankheitsgen gehängt worden und hatten es abgeschaltet.

Interessanterweise setzten Ärzte schon lange Medikamente ein, die epigenetisch wirken – sie wussten es nur nicht. Valproinsäure etwa ist ein Mittel zur Behandlung epileptischer Anfälle und manisch-depressiver Erkrankungen. Es hat sich herausgestellt: Der Stoff greift in das epigenetische System ein.

Die Substanz Azacytidin wiederum wird derzeit von Onkologen neu entdeckt. In klinischen Studien mit Blutkrebspatienten wollen sie damit die Methylgruppen von Schutzgenen entfernen und diese so wieder anschalten.

Aber auch seelische Verwundungen können die Forscher zumindest im Tierexperiment behandeln. Den Anfang haben Moshe Szyf und seine Kollegen in Montreal gemacht. Sie spritzten vernachlässigten Ratten über eine Kanüle eine Substanz ins Hirn, die das Ausmaß der Methylierung verringert – prompt wurden die zuvor extrem nervösen Tiere merklich ruhiger.

Dabei müssen es gar nicht immer Spritzen und Pillen sein. Das zumindest lässt eine Studie hoffen, deren Befund der amerikanische Arzt Dean Ornish im Juni im Fachblatt „PNAS“ veröffentlicht hat.

30 Männern, die an Prostatakrebs erkrankt waren, hatte er eine „umfassende Änderung des Lebenswandels“ verschrieben: Jeden Tag mussten die Patienten 30 Minuten spazieren gehen, einem Entspannungstraining mit Yogaübungen widmeten sie sich je eine Stunde. Zu essen gab es die ganze Zeit über Obst, Gemüse, Tofu, Fischöl und Vitamine.

Nach drei Monaten entnahmen Ornish und seine Kollegen Proben aus den Vorsteherdrüsen – und fanden heraus, dass in den Zellkernen plötzlich ganz andere Gene aktiv waren als vor der Vitalkur.

Noch rätseln die Forscher über den genauen Mechanismus, aber vieles deutet auf die Epigenetik hin. Denn das gesunde Leben hat mehr als 400 Gene einfach auf stumm gestellt, und viele darunter sind Krebsgene.

JÖRG BLECH



ENERGIE

## Grüner Strom aus dem Watt

Großbritannien plant das größte Gezeitenkraftwerk der Welt: Klimafreundlich soll es fünf Prozent des britischen Stroms liefern. Umweltschützer sind dennoch dagegen.

Der Severn ist der längste Fluss Großbritanniens – und der seltsamste zudem: Bei Springflut verwandelt sich der gut 350 Kilometer lange Strom in ein Paradies der Wellenreiter, denn dann donnert hier plötzlich eine gewaltige Flutwelle vom Atlantik kommend den Fluss hinauf.

Einem 41-jährigen Engländer gelang auf der Severn-Welle vor zwei Jahren sogar der inoffizielle Weltrekord im Langstreckensurfen. Eine Stunde und 16 Minuten, so berichtete die BBC, hielt er sich stehend auf seinem Brett und legte so, auf dem Fluss landeinwärts reitend, eine Strecke von über zwölf Kilometern zurück.

Wer diesen Rekord brechen will, hat dazu wohl nicht mehr allzu viel Zeit. Großbritannien überlegt, mit einem Bauwerk von geradezu chinesischer Dimension der Riesenwelle und den Freizeitsportlern das Wasser abzugraben und die Energie stattdessen für die Stromerzeugung zu nutzen.