

Ulrike Schmidt

## Die Posttraumatische Belastungsstörung – ein Resultat dysfunktionaler epigenetischer Adaptationsprozesse?

PTSD – a result of dysfunctional epigenetic adaptation processes?

### Zusammenfassung

All unsere Körperzellen tragen dasselbe Genom. Gäbe es kein Epigenom, wären all unsere Körperzellen identisch. Das Zusammenspiel von Genom und Epigenom, das wiederum durch Umwelteinflüsse moduliert werden kann, begründet die molekulare Einzigartigkeit und dynamische Anpassungsfähigkeit jedes Individuums. Als Epigenom wird die Gesamtheit aller molekularen Schalter bezeichnet, die das Genom programmieren, die also bestimmen, welche Gene zu welchem Zeitpunkt in welchem Zelltyp aktiv sein sollen.

Wie alle molekularen Vorgänge können auch diese epigenetischen Programmierungsprozesse fehlerhaft ablaufen. Bei einer Reihe von Erkrankungen konnten bereits distinkte Fehler im epigenetischen Code als Krankheitsursache identifiziert werden, beispielsweise beim Prader-Willi-Syndrom. Bei traumatisierten Patienten wurden auch bereits epigenetische Veränderungen nachgewiesen. Nur ein kleiner Teil aller Menschen entwickelt nach einem existentiell bedrohlichen Erlebnis eine Posttraumatische Belastungsstörung (PTBS). Eine PTBS tritt nur dann auf, wenn eine (noch weitestgehend unbekannte) biologische Disposition eines Menschen und ein bestimmter Umweltfaktor, nämlich eine traumatisierende Begebenheit, zusammentreffen. Nach dieser Feststellung drängt sich die Vermutung fast auf, dass das Epigenom, das ja die Kommunikation zwischen Umwelt und Genom vermittelt, maßgeblich an der Pathogenese der PTBS beteiligt sein muss. Mit anderen Worten, es ist wahrscheinlich, dass die PTBS entweder teilweise oder vollständig das Ergebnis dysfunktionaler epigenetischer Anpassungsprozesse ist.

In diesem Übersichtsartikel werden zum besseren Verständnis der folgenden Abschnitte zunächst die bedeutendsten molekularen Mechanismen epigenetischer Programmierung und Vererbung erläutert, anschließend das dynamische Prinzip des Epigenoms und seine Beeinflussbarkeit durch Umweltfaktoren erklärt und schließlich ausführlich der heutige Stand des Wissens über epigenetische Veränderungen bei PTBS-Patienten anhand der neuesten Publikationen diskutiert.

### Schlüsselwörter

Posttraumatische Belastungsstörung – PTBS – Epigenetik – PTBS-Tiermodelle

### Summary

All our somatic cells carry the same genome. If there was no epigenome, all our cells would be identical. The interplay of genome and epigenome that in turn could be modulated by environmental influences constitutes the molecular singularity and adaptability of any individual. The term epigenome refers to the entity of all molecular control elements programming the genome and regulating gene activities. Like any molecular action, epigenetic programming can go wrong. Accordingly, distinct epigenetic defects are reported for a variety of diseases and some of them constitute a major pathogenetic mechanism, e.g. in patients suffering from Prader-Willi syndrome. So far, at least a few epigenetic variations have also been found in patients who had been exposed to early life trauma. It is hardly conceivable that psychiatric disorders that usually occur episodically showing highly variable clinical presentations can be traced back to one single epigenetic modification. In fact, they probably derive from a complex web of connected, but different causes.

Only a small proportion of individuals develop posttraumatic stress disorder (PTSD) after having been exposed to a traumatic event. PTSD only occurs if a (yet still unknown) biological predisposition coincides with a certain environmental factor, i.e. a traumatic situation. This suggests the assumption that the epigenome, especially with regard to its capacity to mediate communication between environment and genome, might grossly contribute to PTSD pathogenesis. In other words, PTSD results either predominantly or completely from dysfunctional epigenetic adaptation processes.

In this review we first illuminate the most important molecular epigenetic programming and inheritance mechanisms to provide a better understanding of the following chapters where the dynamic principle of the epigenome including its susceptibility to environmental influences and finally the current state of knowledge regarding epigenetic modifications in PTSD patients are discussed on the basis of the most recent publications.

### Keywords

posttraumatic stress disorder – PTSD-epigenetics – PTSD animal models

## ■ Was ist Epigenetik?

Im Jahre 1651 führte der englische Arzt und Anatom William Harvey den Begriff *Epigenesis* ein (Harvey, 1651). Er bezeichnete damit eine zu seiner Zeit noch sehr umstrittene, aber bereits knapp 2000 Jahre früher von Aristoteles vertretene entwicklungsbiologische Theorie, die besagt, dass die Ausbildung der Organe eines Organismus sich erst im Verlauf der Individualentwicklung vollzieht. Die Epigenesis stand somit im Gegensatz zu der noch bis ins frühe 19. Jahrhundert vorherrschenden Präformationslehre, die davon ausging, dass jedes Individuum bereits vollständig und in miniaturisierter Form in den Keimzellen seiner Eltern angelegt sei.

Im Jahre 1942, als die Struktur der Erbsubstanz DNA noch unbekannt war, prägte der britische Entwicklungsbiologe Conrad Hal Waddington den Begriff *Epigenetik* und definierte diese als „Zweig der Biologie, der die kausalen Wechselwirkungen zwischen Genen und ihren Produkten untersucht, die den Phänotyp hervorbringen“ (Waddington, 1942). Zur Abgrenzung vom allgemeineren Konzept der Genregulation sind heutige Definitionen meist spezieller, z. B.: „Der Begriff Epigenetik definiert alle meiotisch (d. h. die Keimzellteilung betreffend) und mitotisch (d. h. die Zellteilung betreffend) vererbten Veränderungen in der Genexpression, die nicht in der DNA-Sequenz selbst kodiert sind“ (Egger, Liang, Aparicio & Jones, 2004). Mit anderen Worten, man versteht heute unter Epigenetik die Wissenschaft von all jenen biologischen Vererbungsprozessen, die nicht mit Mutationen der DNA-Sequenz einhergehen.

Der Begriff Epigenetik leitet sich aus dem Griechischen ab, wobei der zweite Teil des Wortes *γένεσις* Entstehung bedeutet, die Vorsilbe *ἐπι* hingegen mehrere Bedeutungen hat wie beispielsweise darüber, daneben, danach. Auf letztere bezog sich Harvey, da er im 17. Jahrhundert den Begriff Epigenesis im Sinne von „nachträgliche Entwicklung“ verwendete, wohingegen die moderne Epigenetik ihre Vorsilbe in der Bedeutung von „daneben, zusätzlich“ verstanden wissen möchte, weil sie sich Vererbungsprozessen widmet, die neben den genetischen Mechanismen ablaufen.

## ■ Wie funktionieren epigenetische Regulationsmechanismen?

Jeder Organismus besteht aus einer Vielzahl unterschiedlicher Zelltypen, die sich in ihren Funktionen und ihrer Morphologie deutlich voneinander unterscheiden, obwohl sie alle dieselbe Erbsubstanz tragen. Spezialisierte Zellen sind in der Lage, sich veränderten Umweltbedingungen anzupassen – als ein Beispiel von unzähligen sei hier die erhöhte Adrenalinsekretion der chromaffinen Zellen des Nebennierenmarks in Stresssituationen genannt. Diese Vielfalt und Anpassungsfähigkeit der Zellen eines Organismus sind überwiegend das Ergebnis epigenetischer Regulationsprozesse.

Einige molekulare Mechanismen dieser epigenetischen Regulation sind bereits entschlüsselt worden – sie blockieren oder induzieren allesamt entweder das Ablesen (Transkription) der Information eines Gens oder die Expression eines

bereits transkribierten Gens, d. h. dessen Übersetzung in ein Eiweißmolekül. Vereinfachend gesagt können Gene durch epigenetische Prozesse also an- oder abgeschaltet werden, man fasst diese Vorgänge auch unter dem Begriff *epigenetische Programmierung* zusammen.

Der bedeutsamste epigenetische Regulationsmechanismus ist die Methylierung der Erbsubstanz DNA, d. h. das enzymatisch katalysierte Anfügen einer Methylgruppe (CH<sub>3</sub>-Gruppe) an die Nucleobase Cytosin, die eine der vier Grundbausteine der DNA darstellt (Jeltsch, 2002). Wichtig ist, dass es sich hierbei um eine chemische Modifikation der DNA und nicht um eine Mutation handelt, da der DNA-Code durch die Methylierung nicht verändert, also die Nucleobase nicht ausgetauscht wird. Methylierte DNA ist stumm, d. h. von dieser kann, zumindest bei Menschen und anderen Eukaryonten, keine Information abgelesen werden (Jones & Wolffe, 1999). Die für diese Methylierungsreaktion zuständigen Enzyme, die DNA-Methyltransferasen (DNMT), verknüpfen jedoch nicht jedes Cytosin mit einer CH<sub>3</sub>-Gruppe, sondern ausschließlich solche, die sich innerhalb von Cytosin-Guanosin-Dinukleotiden (CpG-Dinukleotide) befinden, weshalb bei Säugetieren je nach Spezies auch nur 2-7% aller Cytosine methyliert sind. Diese CpG-Dinukleotide finden sich besonders häufig in der Transkriptionsregulation dienenden DNA-Abschnitten, sogenannten Promotorregionen, wo sie meistens zu CpG-Inseln zusammengelagert sind.

Unsere Erbsubstanz trägt also ein spezifisches Methylierungsmuster, das in seiner Gesamtheit auch als *Methylom* bezeichnet wird (Schöb & Grossniklaus, 2006) und sozusagen die Schalthebel für die Aktivitäten der einzelnen Gene kodiert, die von Zelltyp zu Zelltyp differieren. Das Methylom unterscheidet sich sowohl zwischen den Spezies, aber auch, wenngleich in deutlich geringerem Ausmaß, zwischen den einzelnen Individuen innerhalb einer Art, also beispielsweise von Mensch zu Mensch.

Neben der DNA-Methylierung stellt die Histon-Modifikation einen weiteren wichtigen epigenetischen Regulationsprozess dar. Histone sind Proteinbestandteile der Verpackung der DNA im Zellkern; die Gesamtheit von Erbsubstanz und ihrer nukleären Verpackung wird als Chromatin bezeichnet. Das Ablesen der Erbinformation, also der Transkriptionsprozess, kann nur am aufgelockerten Chromatin (*Euchromatin*) erfolgen, das kondensierte *Heterochromatin*, in dem die DNA dicht gepackt liegt, verhindert dies hingegen. Durch chemische Modifikation der Histone, um die sich der DNA-Strang perlschnurartig herumwickelt, kann der Kondensationszustand des Chromatins verändert und somit ein Gen bzw. ganze Gen-Gruppen durch Veränderung der Zugänglichkeit der DNA an- oder abgeschaltet werden. Das Gesamtgefüge aller Histon-Modifikationen wird auch *Histon-Code* genannt (Jenuwein & Allis, 2001).

Neben der wohl bekanntesten Histon-Modifikation, der Histon-Acetylierung, bei der durch die Histon-Acetyltransferasen (HATs) Acetyl-Gruppen (CH<sub>3</sub>CO-Gruppe) an die aus dem Chromatin herausragenden flexiblen Enden der Histone angefügt werden, hält die Natur eine Reihe weiterer Histon-Modifikations-Möglichkeiten, u. a. die Phosphorylierung, Methylierung und Biotinylierung, bereit. Durch eine Acetylierung erhalten die Histone eine negative elektrische

Ladung, die dann in den meisten Fällen die ebenfalls negativ geladene, um sie herumgewickelte DNA abstößt, wodurch die Chromatinstruktur aufgelockert und so die Transkription der Erbinformation ermöglicht wird.

Ein weiterer epigenetischer Regulationsmechanismus, die RNA-Interferenz, RNAi genannt, greift nicht wie die DNA-Methylierung und die Histon-Modifikation in den Transkriptionsprozess ein, sondern blockiert den Fortgang der Genexpression eine Stufe später, nämlich durch Neutralisierung der durch die Transkription gebildeten Boten-RNA (mRNA). Hierbei werden die mRNA-Moleküle sequenzspezifisch durch komplementäre micro-RNA-Moleküle (miRNA) gebunden, wodurch Übersetzung der mRNA-Information in eine Proteinssequenz (Translation) verhindert wird (Chuang & Jones, 2007). Diese micro-RNA-Moleküle wurden 1993 entdeckt, sind im Genom kodiert und müssen einen Reifungsprozess durchlaufen, bevor sie ihre volle Funktionsfähigkeit erhalten.

Das *Epigenom* programmiert also das Genom und bedient sich dabei unterschiedlicher Mechanismen, insbesondere der jeweils auf transkriptioneller Ebene wirkenden DNA-Methylierung und Histon-Modifikation sowie der in posttranskriptionelle Prozesse eingreifenden RNA-Interferenz. Gäbe es keine epigenetische Programmierung, wären alle Körperzellen identisch.

Epigenetische Regulationsmechanismen spielen u. a. bei der Pathogenese diverser Erkrankungen, vor allem in der Tumorigenese, bei der Abwehr bestimmter Krankheitserreger (Jablonka & Raz, 2009) und auch, wie später erläutert werden wird, bei der Entstehung und Aufrechterhaltung psychischer Störungen eine wichtige Rolle. Erwähnenswert ist noch, dass das Epigenom für die sogenannte X-Inaktivierung verantwortlich ist, um die in weiblichen Zellen vergleichsweise erhöhte Dosis an X-chromosomal codierten Genprodukten des bei ihnen doppelt vorliegenden X-Chromosoms, auszubalancieren (Payer & Lee, 2008). Nicht zuletzt sind epigenetische Prozesse essentiell in der Embryonalentwicklung und damit an der Regulation von Vererbungsprozessen beteiligt.

### ■ Wie funktioniert die epigenetische Vererbung?

Für den transgenerationalen Erhalt des für eine Spezies charakteristischen Phänotyps, also für die Abgrenzung einer Art, ist eine Stabilität der Vererbung großer Teile des Genoms, aber auch des Epigenoms an die Nachkommen erforderlich. Der Hauptteil des Epigenoms der Säugetiere wird daher unverändert an die Nachkommen weitergegeben. Andererseits ist auch die Adaptation an veränderte Umwelteinflüsse für die Arterhaltung notwendig. Diese Adaptationsfähigkeit basiert zumindest zum Teil auf dynamischen epigenetischen Regulationsprozessen (Szyf, 2009), auf die jedoch erst später näher eingegangen werden wird, da zuvor die während der Embryogenese ablaufenden epigenetischen Prozesse näher beleuchtet werden sollen:

Zum Zeitpunkt der Befruchtung befinden sich die beiden Keimzellen Spermium und Eizelle im Hinblick auf die Genexpression in einem Ruhezustand, dessen Überwindung eine Demethylierung der DNA voraussetzt, die im Einzellstadium des neu entstandenen Lebewesens (Zygote) beginnt. Nach Weiterentwicklung der Zygote zur vielzelligen Blastocyste

finden konzertierte Wellen der Neu-Methylierung (*de-novo-Methylierung*) statt, wobei oft die zuvor gelöschten Methylierungsmuster wiederhergestellt werden (Razin et al., 1984). Das Enzym DNA5-Methylcytosintransferase (DNMT1) spielt bei dieser *de-novo*-Methylierung eine entscheidende Rolle, da es die Methylgruppensequenz der während der Zell- bzw. Keimzellteilung nach der Replikationsphase als Einzelstrang vorliegenden elterlichen DNA erkennt und als Matrize benutzt, um das elterliche epigenetische Methylierungsmuster detailgenau auf den zuvor synthetisierten Tochter-DNA-Strang zu übertragen (Bakin & Curran, 1999). Während dieser Vorgang im Reagenzglas mit chemisch isolierter DNA und isoliertem DNMT1 relativ gut funktioniert, ergaben weiterführende Untersuchungen, dass in der lebenden Zelle noch weitere Faktoren an der Replikation des Methyloms beteiligt sein müssen. Wie die DNA-Methyltransferasen reguliert werden, um zum richtigen Zeitpunkt die richtigen Sequenzen neu zu methylieren, aber unter anderen Umständen sehr genau das vorhandene Methylierungsmuster der DNA zu kopieren, ist bis heute nicht vollständig geklärt.

Die Demethylierungsprozesse zu Beginn der Embryonalentwicklung führen also zu einer epigenetischen Angleichung der elterlichen Genome bzw. des daraus neu kombinierten Tochter-Genoms. Hierbei bleiben jedoch die Regulationselemente besonderer, so genannter elterlich geprägter Gene ausgespart. Diese elterliche Prägung oder *genomisches Imprinting* ist das Ergebnis einer epigenetischen Programmierung der DNA, die meistens durch DNA-Methylierung und damit Stilllegung eines der beiden Allele eines Gens in der frühen Embryonalentwicklung erfolgt, was zur Folge hat, dass zeitlebens entweder nur das maternale oder das paternale Allel dieses Gens aktiv ist. Beim Menschen sind aktuell bereits ca. 80 Gene bekannt, die solch einem genomischen Imprinting unterliegen (Glaser, Ramsay & Morison, 2006). Bei der überwiegenden Mehrheit unserer insgesamt ca. 25.000 Gene sind jedoch beide der von jeweils einem Elternteil ererbten Allele aktiv; sind diese Allele identisch, bezeichnet man das Individuum als homozygot für dieses Allel, sind sie unterschiedlich als heterozygot für dieses Allel.

Es sind bereits eine Reihe Erkrankungen bekannt, bei denen ein Defekt des genomischen Imprintings maßgeblich oder ausschließlich zu ihrer Entstehung beiträgt. Die bekanntesten unter ihnen sind das Prader-Willi- und das Angelman-Syndrom. Beide Erkrankungen gehen mit einer mentalen Retardierung, im Falle des Prader-Willi-Syndroms zusätzlich mit einer Hyperphagie sowie einem Hypogonadismus und im Falle des Angelman-Syndroms zusätzlich mit einer Ataxie sowie einem pathologischen Lachen einher. Beide Syndrome sind auf Mutationen eines Segments des Chromosom 15 zurückzuführen. In der proximalen Region des Chromosomen-Segments 15q11-q13 befinden sich Gene, von denen beim gesunden Menschen ausschließlich die väterlichen Allele exprimiert werden. Ihr Fehlen oder ihre Fehlsteuerung führt zum Prader-Willi-Syndrom. Ein wichtiger Vertreter dieser Gengruppe stellt das SNRPN-Gen (SNRPN für engl. Small nuclear riboprotein N) dar. Die entsprechende Gengruppe der mütterlichen Allele ist im Sinne eines genomischen Imprintings methyliert und somit stumm.

Der in der unmittelbaren Nachbarschaft liegende zentrale Teil der Chromosomen-Region 15q11–q13 enthält ein oder mehrere Gene, bei denen hingegen ausschließlich die von der Mutter vererbten Allele aktiv sind. Ein Defekt dieser Allelgruppe, insbesondere im UBE3A-Gen (UBE3A engl. Ubiquitin-Protein Ligase E3A), verursacht die Entstehung des Angelman-Syndroms (Jiang et al., 1999). Die entsprechenden vom Vater vererbten Gene sind aufgrund von Methylierungen inaktiv. Neben Imprinting-Defekten kann die Dysbalance zwischen mütterlichem und väterlichem Erbgut in diesem chromosomalen Imprinting-Zentrum auch durch Mutationen der DNA-Sequenz verursacht werden (Buiting et al., 1995).

Außer der Vererbung von Methylierungsmustern werden noch andere epigenetische Vererbungsmechanismen diskutiert, wie z. B. die Transmission von micro-RNA-ähnlichen und zur RNA-Interferenz fähigen Molekülen aus dem Cytoplasma der beiden Keimzellen direkt in das Cytoplasma der nach der Befruchtung aus ihnen hervorgehenden Zygote (Jablonka & Raz, 2009). Diese erst im Jahre 2006 entdeckten kleinen RNA-Moleküle werden piRNAs genannt, sind etwas länger als die bereits erwähnten micro-RNAs und kommen ausschließlich in den Keimzellen vor, wo sie u. a. eine wichtige Rolle bei der Keimzellreifung spielen (Grivna, Beyret, Wang & Lin, 2006).

Der korrekte Ablauf der hochkomplexen epigenetischen Vererbungsprozesse ist also für unsere Embryonalentwicklung essentiell. Defekte der epigenetischen Kontrolle während der Ontogenese können zu bleibenden Fehlfunktionen bis hin zu schweren Erkrankungen, wie den genannten mentalen Retardierungssyndromen, zu Tumorerkrankungen oder anderen Krankheiten führen. Auch wenn einige molekulare Abläufe der epigenetischen Vererbung, wie beispielsweise die beschriebene tragende Rolle des Enzyms DNMT1 bei der *de-novo*-Methylierung von Tochter-DNA, bereits erforscht sind, harret der weit überwiegende Teil dieser epigenetischen Vererbungsmechanismen noch seiner Aufklärung. Aus dem bislang erworbenen Wissen lässt sich jedoch ableiten, dass Veränderungen des Epigenoms, sofern sie nicht mit Infertilität einhergehen und mit dem Leben vereinbar sind, auf die nachfolgenden Generationen übertragen werden können (Anway, Cupp, Uzumcu & Skinner, 2005).

### ■ Wie beeinflussen Umweltfaktoren die epigenetische Regulation und Vererbung?

Solche transgenerational vererbaren persistenten Änderungen epigenetischer Programmierungsprozesse zeugen von den dynamischen Eigenschaften des Epigenoms. Dynamik meint hierbei das Ausmaß der Modulierbarkeit epigenetischer Prozesse durch körpereigene Faktoren und Umwelteinflüsse. Die Fähigkeit, sich wechselnden Umweltbedingungen anzupassen, ist für alle Lebewesen überlebenswichtig.

Bislang finden sich in der Literatur vorwiegend Berichte über dynamische epigenetische Prozesse während der Embryonal- und frühkindlichen Entwicklung von Mensch und Tier, es gibt jedoch auch bereits einige Hinweise für die adaptive Veränderung epigenetischer Regulationsmechanismen in erwachsenen

Organismen verschiedener Spezies. Bei einem Großteil dieser Berichte sind die der beobachteten dynamischen Anpassung des Epigenoms jeweils zugrunde liegenden molekularen Prozesse nur unvollständig geklärt. Wahrscheinlich ist die Mehrzahl der epigenetischen Markierungen während des Lebens stabil, aber zumindest ein kleiner Teil des Epigenoms bleibt, im Gegensatz zum Genom, dynamisch (Szyf, 2009).

Die molekularen Abläufe epigenetischer Prozesse spiegeln diese Dynamik wider, da alle bislang entdeckten epigenetischen Regulationsmechanismen potentiell in beide Reaktionsrichtungen umkehrbar sind. Zum Beispiel kann eine methylierte Nucleobase in der DNA durch entsprechende Enzyme wieder demethyliert werden, und die RNA-Interferenz könnte durch Synthese neuer Boten-RNA bei gleichzeitiger Blockade der micro-RNA-Produktion unterbunden werden und umgekehrt. Diese Hypothese der Umkehrbarkeit epigenetischer Prozesse in adulten somatischen Zellen, die übrigens Ansatzpunkte für neue Therapiestrategien der unterschiedlichsten Erkrankungen bietet, konnte bereits an einigen Beispielen verifiziert werden. Es wurde beispielsweise nachgewiesen, dass das Ausmaß der Methylierung des Promotors der ribosomalen RNA (rRNA) in Abhängigkeit von den unterschiedlichen Zellzyklus-Phasen, in denen sich eine Zelle gerade befindet, schwankt. Dieser regulatorische DNA-Abschnitt ist also einem Wechselspiel aus Methylierungen und Demethylierungen ausgesetzt, wodurch die Aktivität der rRNA und konsekutiv das Ausmaß der allgemeinen zellulären Proteinsynthese kontrolliert und angepasst werden kann (Brown & Szyf, 2008). Passend dazu ergab eine Post-mortem-Analyse von Gehirnen von Suizidopfern, dass diejenigen von ihnen, die als Kind vernachlässigt oder gequält worden waren, eine signifikant höhere Methylierungsrate dieses rRNA-Promotors und folglich eine erniedrigte cerebrale rRNA-Expression aufwiesen als diejenigen, denen solche Erfahrungen erspart geblieben sind (McGowan et al., 2009). Diese Studie demonstriert gleichzeitig, dass epigenetische Markierungen auch durch Verhaltensweisen moduliert werden können – das Studium des Einflusses von Verhalten auf epigenetische Regulationsprozesse steht aktuell im Fokus der psychiatrischen Grundlagenforschung. In letzter Zeit häufen sich daher Berichte über entsprechende Beobachtungen an Tier und Mensch, die später, u. a. im Zusammenhang mit dem Einfluss des Epigenoms auf die Ausprägung einer Posttraumatischen Belastungsstörung (PTBS), noch eingehender diskutiert werden.

Es ist hingegen schon etwas länger bekannt, dass epigenetische Programmierungen durch endogene Botenstoffe wie Hormone und Transkriptionsfaktoren, aber auch exogene chemische Substanzen, wie beispielsweise Medikamente, Umweltgifte oder Nahrungsmittelinhaltsstoffe verändert werden können. Ein anschauliches Beispiel hierfür ist die Agouti-Maus, deren goldgelbe Fellfarbe durch das Avy-Gen reguliert wird. Das Füttern von trächtigen Agouti-Mäusen mit den Soja-Östrogen Genistein verändert die Methylierung des zur Transkriptionsregulation dienenden Transposonelements vor dem Avy-Gen und führt damit bei den Nachkommen zu einer Veränderung der Fellfarbe, die bei ihnen dann nicht der goldgelben Farbe ihrer Eltern entspricht, sondern dunkelbraun ist. Selbst wenn

diese dunkelbraunen Nachkommen mit normaler Kost gefüttert werden, weisen ihre Kinder, also die Enkel der Genistein-gefütterten Tiere, ebenfalls eine dunkelbraune Fellfarbe auf, wohingegen die Mäuse der Kontrollgruppe mit normal ernährten Großeltern goldgelbes Fell tragen. Neben der Beeinflussung der Fellfarbe zeigte sich außerdem, dass die Kinder und Enkel der Genistein-gefütterten Mäuse ein deutlich geringeres Risiko hatten, Übergewicht zu entwickeln. Fazit: Die Ernährung trächtiger Nagetiere kann das Avy-Gen mindestens bis zur Enkel-Generation beeinflussen und beweist, dass Umwelteinflüsse, die sich auf den Phänotyp auswirken, über epigenetische Vererbung an die nachfolgenden Generationen weitergegeben werden können (Dolinoy, Weidman, Waterland & Jirtle, 2006) – dass auch beim Menschen die Ernährung der Eltern epigenetische Spuren bei ihren Kindern bis hin zu ihren Enkeln hinterlassen kann, konnte bereits durch eine Reihe Beobachtungen und Untersuchungen bestätigt werden. Beispielsweise ergab eine schwedische Studie aus dem Jahre 2002, dass die Probanden, die an Diabetes und kardiovaskulären Erkrankungen litten, im Vergleich zur gesunden Kontrollpopulation signifikant häufiger von Großvätern abstammten, die sich in ihrer Jugend üppig ernährt hatten. Die Großväter gesunder Kontroll-Probanden litten zu ihrer Jugendzeit hingegen vergleichsweise häufiger an Hunger (Kaati, Bygren & Edvinsson, 2002). Die diesen Beobachtungen zugrunde liegenden epigenetischen Modifikationen wurden jedoch bislang noch nicht ermittelt.

Wie zu Beginn erwähnt, ist in der wissenschaftlichen Literatur für unterschiedliche Spezies belegt, dass die dynamischen Eigenschaften des Epigenoms über die Embryonal- und postpartale Entwicklungsphase hinaus erhalten bleiben. Dynamische epigenetische Regulationsprozesse finden im erwachsenen Organismus vorwiegend bei Zellteilungen wie z. B. bei der Neurogenese statt. Vereinzelt wurden auch Anhaltspunkte für dynamische epigenetische Modifikationen in postmitotischen, also bereits fertig ausdifferenzierten Zellen gefunden (Wu & Sun, 2009; Murgatroyd et al., 2009).

Kürzlich wurde entdeckt, dass bei *erwachsenen* Mäusen die Neurogenese im Hippocampus (der ja auch in der Pathogenese einiger psychiatrischer Erkrankungen, wie beispielsweise der PTBS, eine große Rolle spielt) einer dynamischen epigenetischen Kontrolle unterliegt (Covic, Karaca & Lie, 2010). Das transient durch neuronale Aktivität aktivierte Stress-Antwort-Gen *Gadd45b* induziert im hippocampalen Gyrus dentatus adulter Tiere Methylierungen an unterschiedlichen Promotoren, die in der Folge die lokale Neurogenese ankurbeln. Diese *Gadd45b*-induzierte DNA-Methylierung ist dynamisch reguliert, da sie vom Aktivierungsgrad des *Gadd45b*-Gens abhängt, der wiederum durch neuronale Aktivität moduliert wird (Wu & Sun, 2009). Darüber hinaus wurde kürzlich publiziert, dass die Interaktion zwischen zwei verschiedenen epigenetischen Regulationsmechanismen, nämlich der micro-RNA vermittelten RNA-Interferenz und der DNA-Methylierung, maßgeblich zur Feinregulation der adulten hippocampalen Nervenzellbildung beiträgt (Szulwach et al., 2010).

Zusammenfassend kann das Epigenom also sowohl durch die Mikroumwelt der Zelle, wie z. B. durch Signaltransdukti-

onswege, als auch durch die Makroumwelt des Organismus, wie z. B. dem Verhalten von Mitmenschen oder Vorfahren, verändert werden. Mit zunehmendem Wissen um diese große Beeinflussbarkeit und um die dynamische Natur des Epigenoms wird deutlich, dass es nicht nur während kurzer kritischer Zeitfenster empfänglich für Umwelteinflüsse ist, sondern dass epigenomische Veränderungen auch im späteren Leben nachweisbar sind und einen essentiellen Beitrag zur interindividuellen phänotypischen Diversität sowie zur Adaptation an sich ständig verändernde Umweltbedingungen leisten, die jedoch im Falle einer Fehlregulation auch in krankhafte Zustände im Sinne einer dysfunktionalen Adaptation münden kann.

### ■ Wie beeinflussen Verhaltensweisen und Stressoren das Epigenom?

Der folgende Abschnitt widmet sich zwei der genannten vielgestaltigen Modulatoren des Epigenoms, nämlich dem Verhalten und den Stressoren, die beide für die Beeinflussung epigenetischer Regulationsmechanismen von psychiatrischen Erkrankungen, zu denen ja auch die hier im Fokus stehende PTBS gehört, von großer Bedeutung sind. Psychische Erkrankungen sind neben Störungen der Kognition und/oder der Perzeption nämlich stets durch Verhaltensstörungen charakterisiert. Es besteht zudem ein enger inhaltlicher Zusammenhang zwischen Verhaltensweisen und Stressoren, da viele Verhaltensweisen umgebender Individuen Stressoren darstellen können. Darüber hinaus ist allgemein bekannt, dass Stress unterschiedlicher Art psychische Störungen aktivieren bzw. aggravieren kann. Es wurden bei einigen psychiatrischen Erkrankungen Veränderungen der Aktivität der Stresshormonachse (HPA-Achse) nachgewiesen, u. a. liegen zahlreiche konsistente Berichte über eine Hyperaktivität des Stresshormonsystems bei Patienten mit Major Depression vor (Holsboer, Lauer, Schreiber & Krieg, 1995). Hingegen findet man unterschiedliche und zum Teil auch widersprüchliche Befunde über die HPA-Achsenaktivität bei PTBS-Patienten, wobei viele Autoren über eine Unterfunktion des Stresshormonsystems bei PTBS-Patienten berichten, die oft mit erniedrigten Serum-Cortisol-Spiegeln einhergehen würde (Yehuda, 2009).

Die Autorin dieses Artikels selbst kann aus dem Studium der Blutwerte von 72 PTBS-Patientinnen und -Patienten der Trauma-Ambulanz des Max-Planck-Instituts für Psychiatrie jedoch bislang kein einziges Individuum mit einem erniedrigten Serum-Cortisol-Spiegel identifizieren, bei ca. 50% Patienten dieser Gruppe fällt hingegen ein pathologisch erhöhter Cortisol-Wert auf. Bei über 80% dieses PTBS-Patientenkollektivs sinken die Cortisolwerte deutlich im Therapieverlauf (bislang unveröffentlichte Beobachtung).

Eine der ersten bahnbrechenden Arbeiten, die die Modulation des Epigenoms durch Verhaltensweisen zeigte, wurde im Jahre 2004 veröffentlicht: Michael Meaney und Kollegen zeigten, dass die Nachkommen von Ratten mit intensiver Brutpflegeaktivität im Vergleich mit solchen von Ratten mit niedriger Brutpflegeaktivität signifikante Unterschiede in ihren DNA-Methylierungsmustern aufwiesen, die bei den vernachlässigten Jungtieren u. a. ein verändertes chemisches

Bindungsverhalten eines zentralen Transkriptionsfaktors am Stresshormonrezeptor (Glucocorticoid-Rezeptor = GR) und außerdem eine konsekutiv veränderte Responsivität der Stressachse nach sich zogen. Sowohl die Methylierungsdifferenzen als auch die daraus resultierenden Verhaltensänderungen waren in den ersten Wochen reversibel, sofern entweder die Aufzucht der benachteiligten Kleinen von sich intensiv kümmernden „Pflegeeltern“ übernommen wurde oder, alternativ, wenn ein Histon-Deacetylase-Inhibitor infundiert wurde (Weaver et al., 2004). Bei Präriewühlmäusen konnte ebenfalls beobachtet werden, dass ein verändertes Brutpflegeverhalten zu Verhaltensänderungen führt, die dann an die nachkommenden Generationen weitergegeben werden (Stone & Bales, 2010). Hiermit im Einklang stehend zeigte eine Wissenschaftlergruppe um Dietmar Spengler vom Max-Planck-Institut für Psychiatrie in München kürzlich, dass aversiver frühkindlicher Stress bei Mäusen lang anhaltende Veränderungen ihrer Stressbewältigungsfähigkeit und mnestischen Leistungen hervorruft und dass diese Verhaltensalterationen mit einer dauerhaften Erhöhung des Stresshormonspiegels traumatisierter Tiere und außerdem mit einer persistenten Hypomethylierung, also einer epigenetischen Modifikation, einer regulatorischen Region des Vasopressin-Gens einhergehen, die erwartungsgemäß eine erhöhte Vasopressin-Expression zur Folge hat (Murgatroyd et al., 2009). Das Neuropeptid Vasopressin (AVP oder ADH) ist zum einen hinsichtlich seiner Eigenschaft als antidiuretisches Hormon bekannt, fungiert aber auch, wie beispielsweise der bereits erwähnte Stresshormonrezeptor GR, als ein regulatorisches Element der HPA-Achse, die eine zentrale Rolle in der Pathogenese der PTBS zu spielen scheint.

Diese Befunde aus dem Tierreich weisen also auf eine ausgeprägte Beteiligung epigenetischer Mechanismen an der Pathogenese stress- bzw. traumaassoziierter Erkrankungen hin. Denselben Rückschluss lässt die bereits im vorherigen Abschnitt erläuterte Post-mortem-Analyse der Gehirne von in ihrer Kindheit vernachlässigten und/oder gequälten Suizidenten zu, die an einem wichtigen regulatorischen Genabschnitt eine Hypermethylierung aufwiesen, die in der Kontrollgruppe ohne Kindheitstraumata nicht zu beobachten war (McGowan et al., 2009). Darüber hinaus ist aus unterschiedlichen Studien bekannt, dass die Opfer von frühkindlichen sozialen Stressoren oder traumatischen Erlebnissen wie Kindesmissbrauch und -misshandlung, Vernachlässigung, Armut oder Mangelernährung eine deutlich erhöhte Wahrscheinlichkeit haben, eine psychische oder physische Erkrankung zu entwickeln - beispielsweise finden sich bei den Betroffenen gehäuft kardiovaskuläre Krankheiten und affektive Störungen (Weaver, 2009). Vor dem Hintergrund des Wissens um den Einfluss von Brutpflegeverhalten bzw. frühkindlichem Stress auf das Epigenom ist davon auszugehen, dass diese statistische Häufung von psychischen Störungen bei vernachlässigten oder traumatisierten Kindern ebenfalls mit der embryonalen bzw. frühkindlichen Induktion epigenetischer Veränderungen im Zusammenhang steht. Dafür sprechen auch die Untersuchungen von Jonathan Seckl und Kollegen, die feststellten, dass von einer schwangeren Frau erlebter massiver Stress bei ihrem Nachwuchs *in utero* anhaltende Veränderungen der HPA-Achse auslöst, die postpartal persistieren und zumindest

teilweise mit einer erhöhten Vulnerabilität für die Entwicklung einer psychiatrischen Störung assoziiert sind, die dann wiederum an die folgenden Generationen weitergegeben werden kann (Seckl & Meaney, 2006).

Fasst man diese Beispiele zusammen, stellt man fest, dass Stressoren unterschiedlicher Art in unterschiedlichen Spezies während vulnerabler Phasen der Ontogenese Veränderungen der epigenetischen Markierungen des Nachwuchses mit konsekutiven Verhaltensalterationen auslösen, die teilweise sogar transgenerational übertragen werden können.

Eine traumatische Erfahrung ist die Maximalform eines Stressors, nämlich die Bedrohung der eigenen physischen Existenz, beim Menschen auch der sozialen und psychischen Existenz sowie das unmittelbare Erleben der Bedrohung oder Vernichtung der Existenz eines anderen.

### ■ Was ist aktuell über epigenetische Veränderungen bei Patienten mit Posttraumatischer Belastungsstörung bekannt?

Die meisten Informationen über den Beitrag epigenetischer Programmierungsprozesse zur Pathogenese und Aufrechterhaltung der PTBS können wir aus den bereits an Beispielen diskutierten Tierexperimenten ableiten. Von diesen Tierversuchen lassen sich, wie man von anderen psychiatrischen Erkrankungen weiß, zumindest ein Teil der Befunde auf den Menschen übertragen.

Ermutigend ist jedoch, dass selbst die Erkenntnisse von Zellkulturmodellen wertvolle Rückschlüsse auf die humane Physiologie zulassen, wie eines der bisher raren Beispiele epigenetischer Analyse frühkindlich traumatisierter Patienten beweist: Der zunächst in einer Zellkulturstudie als epigenetisch dynamisch regulierter Genabschnitt identifizierte rRNA-Promoter wurde anschließend gezielt an einem Patientenkollektiv untersucht und tatsächlich bei Patienten mit frühkindlicher Misshandlung in hypermethyliertem Zustand vorgefunden (Brown & Szyf, 2008; McGowan et al., 2009). Damit konnte jene rRNA-Promotorregion als eine der potentiellen Zielstrukturen traumainduzierter epigenetischer Veränderungen identifiziert werden.

Die bislang nur spärliche Anzahl von Studien, die nach epigenetischen Veränderungen in PTBS-Patienten suchen, erklärt sich auch daraus, dass hierbei ein noch relativ junges Forschungsgebiet, nämlich die molekulare Epigenetik, und eine, zumindest hinsichtlich ihres Anerkennungsdatums als eigenständige Diagnose, ähnlich junge psychiatrische Erkrankung, die PTBS, zusammentreffen. Die PTBS wurde nämlich erst 1980 nach jahrzehntelangem Für und Wider offiziell in den DSM-III-Diagnosenkatalog aufgenommen.

Klinische Studien weisen darauf hin, dass massive Stressoren wie beispielsweise traumatische Erlebnisse, die auf eine schwangere Frau einwirken, bei ihrem ungeborenen Kind bereits *in utero* zur Umprogrammierung epigenetischer Markierungen zum Beispiel von HPA-Achsen assoziierten Genen (Seckl & Meaney, 2006) oder von mit dem sympathischen Nervensystem assoziierten Genen (Kajantie, 2006) führen können. Rachel Yehuda und Kollegen verglichen die Speichel-

Cortisol-Spiegel von Müttern, die in der Schwangerschaft mit dem Terrorschlag auf das World Trade Center konfrontiert gewesen waren und post hoc eine PTBS entwickelten, mit solchen, die danach keine PTBS erlitten. Zusätzlich wurden die Speichel-Cortisol-Werte der Säuglinge beider Müttergruppen verglichen. Mütter ohne PTBS und auch deren Säuglinge wiesen geringere Speichel-Cortisol-Werte auf als an einer PTBS erkrankte Mütter und deren Babys (Yehuda et al., 2005). Eine weitere klinische Studie, bei der Nachkommen von Opfern nationalsozialistischer Gewaltherrschaft untersucht wurden, weist ebenfalls auf eine vererbare, durch das elterliche Trauma induzierte epigenetische Modulation des Stresshormonsystems hin: Gesunde (!) Nachfahren von an einer PTBS erkrankten Opfern wiesen im Vergleich zu den Nachkommen von Opfern ohne PTBS über eine Zeitspanne von 24 Stunden, in der halbstündliche Messungen erfolgten, insgesamt signifikant niedrigere Serum-Cortisol-Werte auf (Yehuda et al., 2007).

Bis auf die zuerst erwähnte Post-mortem-Analyse frühkindlich misshandelter Suizidenten liefern die genannten anderen klinischen Studien zwar starke Hinweise, aber keinen eindeutigen Beweis dafür, dass die bei PTBS-Patienten beobachteten HPA-Achsen-Veränderungen teilweise oder gar hauptsächlich durch epigenetische Umprogrammierungsprozesse entstanden sind. Die Zusammenschau mit den äquivalenten Tierversuchen erhärtet jedoch die Hypothese, dass eine epigenetische Programmierung des Stresshormonrezeptors GR einen wesentlichen Beitrag zu den beobachteten Unterschieden zwischen erkrankten und gesunden Müttern beiträgt.

Vergangenes Jahr (2009) erschien dann endlich eine Studie, die die Kernthesen dieser Vermutungen bestätigte, da sie erstmals eine mit einem frühkindlichen Trauma signifikant assoziierte epigenetische Programmierung eines HPA-Achsen-assoziierten Gens, nämlich des Stresshormonrezeptors GR, bei Menschen nachweisen konnten. Die Arbeitsgruppen um Michael Meaney und Moshe Shyf konnten in *post mortem* Untersuchungen im Gehirn von in der Kindheit sexuell traumatisierten Suizidopfern eine erhöhte Methylierungsrate dieses Stresshormonrezeptors und eine im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöhte Methylierungsrate einer seiner Promotoren, also zusammenfassend epigenetische Veränderungen von Regulationselementen der Stress-Achse, nachweisen (McGowan & Meaney, 2009).

Zuletzt sei noch die neueste Arbeit über den Zusammenhang zwischen dem Epigenom und der Pathogenese der PTBS erwähnt, die Anfang April dieses Jahres erschienen ist. Bei dieser Arbeit handelt es sich um die erste Publikation einer im Hochdurchsatzverfahren durchgeführten genomweiten Methylgruppen-Analyse („Methylierungsarray“) eines PTBS-Patientenkollektivs im Vergleich zu einem Kollektiv gesunder Probanden. Bei dieser Assoziationsstudie wurden die Methylierungszustände von CpG-Diknukleotiden von über 14.000 Genen zwischen 23 PTBS-Patienten und 77 gesunden Kontrollpersonen verglichen. Wie alle Assoziationsstudien kann auch diese Studie „nur“ Kandidatenmoleküle und keine Aufklärung mechanistischer Zusammenhänge liefern. Es konnte natürlich nicht das jeweilige gesamte Methylierungsmuster dieser Gene, sondern pro Gen nur eins oder einige wenige CpG-Gruppen

untersucht werden. Der in dieser Studie durchgeführte Array ergab vor allem, dass in PTBS-Patienten eine deutlich größere Anzahl an Genen, die in Immunfunktionen involviert sind, in unmethylierter, also höchstwahrscheinlich aktiver Form vorliegt als bei der gesunden Kontrollgruppe (Uddin et al., 2010). Interessanterweise gibt es bereits eine Reihe anderer Studien, die über Veränderungen des Immunsystems bei PTBS-Patienten, wie beispielsweise erhöhte Serumspiegel des Infektionsmarkers CRP, berichten. Kritisch zu dieser Studie anzumerken ist zudem, dass die DNA der untersuchten Individuen aus Blutzellen gewonnen wurde und unklar bleibt, inwiefern sich das Leukozyten-Epigenom mit den Epigenomen der verschiedenen Hirnzellpopulationen, die ja in die Pathogenese der PTBS involviert sein müssen, vergleichen lässt. Diese Unschärfe bringen jedoch fast alle Array-Analysen von Patienten mit psychischen Erkrankungen mit sich, da man zu Studienzwecken selbstverständlich nur für die Studienteilnehmer nebenwirkungsarm zu gewinnendes Material wie Mundschleimhautabstriche oder Blut gewinnen und analysieren darf.

Zusammenfassend kann man also feststellen, dass eine starke Assoziation epigenetischer Reprogrammierungsprozesse mit PTBS-assoziierten Symptomen nicht nur in PTBS-Tiermodellen, sondern kürzlich auch in traumatisierten Patienten nachgewiesen werden konnte. Im Gehirn erwachsener Opfer frühkindlicher Gewalt wurde *post mortem* eine epigenetische Programmierung des Stresshormonrezeptors GR gefunden. Eine Reihe von klinischen Studien hatte zuvor schon die Beteiligung der epigenetischen Regulation von HPA-Achsen-assoziierten Genen an der Pathogenese der PTBS nahegelegt. Eine vor einigen Wochen publizierte erste Assoziationsstudie weist, im Einklang mit den Ergebnissen vorangegangener klinischer Studien, auf erniedrigte Methylierungsraten und damit erhöhte Aktivitäten Immunsystem-assoziiierter Gene in PTBS-Patienten (Uddin et al., 2010).

### ■ Was bringt die Zukunft der epigenetischen Forschung im Bereich der Traumafolgestörungen?

Im Gegensatz zur genetischen Forschung verfügt die epigenetische Forschung – vielleicht auch, weil ihr Gegenstand deutlich komplexer ist – derzeit noch über deutlich weniger etablierte Experimentalmethoden zur Erforschung der ihr zugrunde liegenden Mechanismen. Es stehen zwar bereits Hochdurchsatzverfahren auf Basis der Bisulfit-Sequenzierungsmethode zur Verfügung und die Next-Generation-Sequenzierung (NGS) ist am Horizont erschienen, ist aber aktuell noch ein Stück von der routinemäßigen Anwendung entfernt. Wir können derzeit also lediglich Ausschnitte des Methyloms sequenzieren. Eine detaillierte Kartierung epigenomischer Modifikationen würde u. a. um mehr Aufschluss über die impliziten Regelkreise des Epigenoms und ihre Vernetzung mit anderen Systemen geben. Eine solche Kartierung anzufertigen stellt eine Herausforderung dar, weil sich das Methylom zum einen von Zelltyp zu Zelltyp unterscheidet und weil es zum anderen in manchen Bereichen dynamisch reguliert ist und damit Veränderungen unterliegt. Die Fortschritte der Technik

und der Wissenschaft werden im Bereich der Epigenetik wie in anderen Forschungsgebieten auch Hand in Hand gehen müssen und sich gegenseitig das Schrittempo diktieren.

Die PTBS ist eine Erkrankung des Gehirns. Daraus folgt, dass das für epigenetische Analysen im Kontext der PTBS-Forschung erforderliche Untersuchungsmaterial, nämlich *post mortem* gewonnenes menschliches Hirngewebe, nur in sehr begrenztem Maß zur Verfügung steht, was die Erforschung der Rolle des Epigenoms an der Pathogenese psychiatrischer Erkrankungen im Allgemeinen kompliziert.

Die potentielle und auch in manchen Bereichen des Genoms bereits nachgewiesene Umkehrbarkeit epigenetischer Prozesse befeuert jedoch die Idee, eine neue Medikamentenklasse zu entwickeln, die man „epigenomische Modulatoren“ nennen könnte und die zum Ziel hätte, durch epigenetische Programmierung hervorgerufene Krankheitssymptome durch medikamentös induzierte Reprogrammierung wieder zu beseitigen. Das ist zwar theoretisch bereits vorstellbar, aber vor der Etablierung solch potentieller neuer Wirkstoffgruppen steht die detaillierte Aufklärung der Funktion und insbesondere der Steuerung epigenetischer Prozesse.

Die PTBS ist eine Erkrankung, die durch einen Umweltfaktor (Trauma) präzipitiert und dann endogene Faktoren im Sinne einer biologischen Prädisposition sowie evtl. auch durch weitere Umweltfaktoren aufrechterhalten wird. Das Epigenom fungiert sozusagen als Schaltzentrale, die die Anpassung eines Individuums an veränderte Umweltbedingungen reguliert. Zur Beleuchtung dieser systemischen Zusammenhänge werden vor allem translationale Forschungskonzepte, die klinische Studien, Tiermodelle und Zellkulturmodelle eng miteinander verknüpfen, nützlich sein. Die Autorin hat daher gemeinsam mit ihren Kolleginnen und Kollegen vor Kurzem begonnen, ein derartiges translationales Forschungskonzept, das eine Trauma-Ambulanz inklusive klinischer Studien und eine grundlagenwissenschaftliche Forschungsgruppe (Molekulare Psychotraumatologie) zu verknüpfen versucht, am Max-Planck-Institut für Psychiatrie zu etablieren. Die Aufklärung des Beitrags epigenetischer Regulationsmechanismen zur Pathogenese der PTBS stellt hierbei eine der Schwerpunktfragenstellungen sowohl der klinischen PTBS-Studien als auch der Analyse des von Carsten Wotjak etablierten PTBS-Tiermodells (Siegmond & Wotjak, 2006) und nicht zuletzt der molekularen Funktionsanalysen bereits identifizierter Kandidatenmoleküle dar.

Bislang gibt es keine spezifisch gegen die PTBS-Symptome wirksamen Medikamente. Die Therapie mit Antidepressiva vom SSRI-Typ vermag zwar ein komorbides depressives Syndrom zurückzudrängen, beeinflusst hingegen kaum, wie auch die klinische Beobachtung unserer Patienten zeigt, das Auftreten quälender Nachhallerinnerungen sowie das Vermeidungsverhalten.

Es gibt eine Reihe von Untersuchungen die anhand bildgebender Verfahren belegt, dass erfolgreiche psychotherapeutische Interventionen, ähnlich wie Medikamente, zu einer Normalisierung cerebraler Stoffwechselfunktionen beitragen können. Beispielsweise zeigte eine Studie, dass eine erfolgreiche EMDR-Therapie zur Reduktion der bei vielen

PTBS-Patienten vor Beginn einer Therapie nachweisbaren erhöhten Aktivität des rechten Mandelkerns führt (Pagani et al., 2007). Für viele traumatherapeutische Verfahren, wie z. B. die Kognitive Verhaltenstherapie und die EMDR, wurde ihre Wirksamkeit in der PTBS-Behandlung bereits durch Therapiestudien belegt. Integrative, also schulübergreifende traumapsychotherapeutische Verfahren, die u. a. auch in der Trauma-Ambulanz des Max-Planck-Instituts, allerdings meistens in Kombination mit einer Pharmakotherapie, angewandt werden, zeigen ebenfalls eine erfreulich gute Wirksamkeit. Daher wird auch weiterhin die Traumapsychotherapie trotz eventueller Neuentwicklungen wirksamer PTBS-spezifischer Pharmaka sicher nicht entbehrlich werden. Es wäre wünschenswert, wenn in der PTBS-Behandlung der Zukunft effektive traumapsychotherapeutische Methoden mit neuen, wirksameren medikamentösen Therapiemöglichkeiten, deren Wirkprinzip auch die Modulation epigenetischer Programmierungsprozesse umfassen könnte, verknüpft würden.

## ■ Literatur

- Anway, M.D., Cupp, A.S., Uzumcu, M. & Skinner, M.K. (2005). Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors and male fertility. *Science*, 328 (5979), 690.
- Bakin, A.V. & Curran, T. (1999). Role of DNA 5-methylcytosine transferase in cell transformation by fos. *Science*, 283 (5400), 387-390.
- Brown, S.E., & Szyf M. (2008). Dynamic epigenetic states of ribosomal RNA promoters during the cell cycle. *Cell Cycle*, 7 (3), 382-390.
- Buiting, K., Saitoh, S., Gross, S., Dittrich, B., Schwartz, S., Nicholls, R.D. & Horsthemke, B. (1995). Inherited microdeletions in the Angelman and Prader-Willi syndromes define an imprinting centre on human chromosome 15. *Nature Genetics*, 9 (4), 395-400.
- Chuang, J.C. & Jones, P.A. (2007). Epigenetics and microRNAs. *Pediatric Research*, 61 (5 Pt 2), 24R -29R.
- Covic, M., Karaca, E. & Lie, D.C. (2010). Epigenetic regulation of neurogenesis in the adult hippocampus. *Heredity*, Online-Vorab-Publikation.
- Dolinoy, D.C., Weidman, J.R., Waterland, R.A. & Jirtle, R.L. (2006). Maternal genistein alters coat color and protects Avy mouse offspring from obesity by modifying the fetal epigenome. *Environmental Health Perspectives*, 114 (4), 567-572.
- Egger, G., Liang, G, Aparicio, A. & Jones, P.A. (2004). Epigenetics in human disease and prospects for epigenetic therapy. *Nature*, 429 (6990), 457-63.
- Glaser, R.L., Ramsay, J.P. & Morison, I.M. (2006). The imprinted gene and parent-of-origin effect database now includes parental origin of *de novo*- mutations. *Nucleic Acids Research*, (Database issue) D 29-31.
- Grivna S.T., Beyret E., Wang Z. & Lin H. (2006). A novel class of small RNAs in mouse spermatogenic cells. *Genes and Development*, 20 (13), 1709-1714.
- Harvey, W. (1651). *Exercitationes de Generatione Animalium*.
- Holsboer, F., Lauer, C.J., Schreiber, W. & Krieg, J.C. (1995). Altered hypothalamic-pituitary-adrenocortical regulation in healthy subjects at high familial risk for affective disorders. *Neuroendocrinology*, 62(4), 340-347.

- Jablonka, E. & Raz, G. (2009). Transgenerational epigenetic inheritance: prevalence, mechanisms, and implications for the study of heredity and evolution. *Quarterly Reviews of Biology*, 84 (2), 131-176.
- Jeltsch, A. (2002). Beyond Watson and Crick: DNA methylation and molecular enzymology of DNA methyltransferases. *Chembiochem*, 3 (4), 274-293.
- Jenuwein, T. & Allis, C.D. (2001). Translating the histone code. *Science*, 293 (5532), 1074-1080.
- Jiang, Y.H., Lev-Lehmann, E., Bressler, J., Tsai, T.F. & Beaudet, A.L. (1999). Genetics of Angelman syndrome. *American Journal of Human Genetics*, 65, 1-6.
- Jones, P.L. & Wolffe, A.P. (1999). Relationships between chromatin organization and DNA methylation in determining gene expression. *Seminars in Cancer Biology*, 9 (5), 339-347.
- Kaati, G., Bygren, L.O. & Edvinsson, S. (2002). Cardiovascular and diabetes mortality determined by nutrition during parents' and grandparents' slow growth period. *Journal of Human Genetics*, 10 (11), 682-688.
- Kajantie, E. (2006). Fetal origins of stress-related adult disease. *Annals of the New York Academy of Science*, 1083, 11-27.
- Lerch, N., Bösch, N., Müller, H.J. & Malik, N. (2000). Prader-Willi- und Angelman-Syndrom Molekulargenetische Diagnostik mittels methylierungsspezifischer Polymerasekettenreaktion. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, 148, 691-695.
- McGowan, P.O., Sasaki, A., Huang, T.C., Unterberger, A., Suderman, M., Ernst, C., Meaney, M.J., Turecki, G. & Szyf, M. (2008). Promoter-wide hypermethylation of the ribosomal RNA gene promoter in the suicide brain. *PLoS One*, 3, e2085.
- McGowan, P.O., Sasaki, A., D'Alessio, A.C., Dymov, S., Labonté, B., Szyf, M., Turecki, G. & Meaney, M.J. (2009). Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nature neuroscience*, 12(3):342-348.
- Murgatroyd, C., Patchev, A.V., Wu, Y., Micale, V., Bockmühl, Y., Fischer, D., Holsboer, F., Wotjak, C.T., Almeida, O.F. & Spengler, D. (2009). Dynamic DNA methylation programs persistent adverse effects of early-life stress. *Nature Neuroscience*, 12 (12), 1559-1566.
- Pagani, M., Högberg, G., Salmaso, D., Nardo, D., Sundin, O., Jonsson, C., Soares, J., Aberg-Wistedt, A., Jacobsson, H., Larsson, S.A. & Hällström, T. (2007). Effects of EMDR psychotherapy on <sup>99m</sup>Tc-HMPAO distribution in occupation-related post-traumatic stress disorder. *Nuclear Medicine Communications*, 28 (10), 757-765.
- Payer, B. & Lee, J.T. (2008). X chromosome dosage compensation: how mammals keep the balance. *Annual Review of Genetics*, 42, 733-772.
- Razin, A., Webb, C., Szyf, M., Yisraeli, J., Rosenthal, A., Naveh-Many, T., Sciaky-Gallili, N. & Cedar, H. (1984). Variations in DNA methylation during mouse cell differentiation in vivo and in vitro. *Proceedings of the National Academy of Science U S A*, 81 (8), 2275-2279.
- Schöb, H. & Grossniklaus, U. (2006). The first high-resolution DNA „methylome“. *Cell*, 126 (6), 1025-1028.
- Seckl, J.R. & Meaney, M.J. (2006). Glucocorticoid „programming“ and PTSD risk. *Annals of the New York Academy of Science*, 1071, 351-378.
- Siegmund, A. & Wotjak, C.T. (2006). Toward an animal model of posttraumatic stress disorder. *Annals of the New York Academy of Science*, 1071, 324-334.
- Stone, A.I. & Bales, K.L. (2010). Intergenerational Transmission of the Behavioral Consequences of Early Experience in Prairie Voles. *Behavioural Processes*, Online-Vorab-Publikation.
- Szulwach, K.E., Li, X., Smrt, R.D., Li, Y., Luo, Y., Lin, L., Santistevan, N.J., Li, W., Zhao, X. & Jin, P. (2010). Cross talk between microRNA and epigenetic regulation in adult neurogenesis. *Journal of Cell Biology*, 189 (1), 127-141.
- Szyf, M. (2009). Dynamisches Epigenom als Vermittler zwischen Umwelt und Genom. *Medizinische Genetik*, 21, 7-13.
- Uddin, M., Aiello, A.E., Wildman, D.E., Koenen, K.C., Pawelec, G., de Los Santos, R., Goldmann, E. & Galea, S. (2010). Epigenetic and immune function profiles associated with posttraumatic stress disorder. *Proceedings of the National Academy of Science*, Online-Vorab-Publikation.
- Waddington, C.H. (1942). *Endeavour*, 1, 18-20.
- Weaver, I.C., Cervoni, N., Champagne, F.A., D'Alessio, A.C., Sharma, S., Seckl, J.R., Dymov, S., Szyf, M. & Meaney, M.J. (2004). Epigenetic programming by maternal behavior. *Nature Neuroscience*, 7(8), 847-854.
- Weaver, I.C. (2009). Shaping adult phenotypes through early life environments. *Birth defects research. Part C. Embryo today: reviews*, 87, 314-326.
- Wu, H. & Sun, Y.E. (2009). Reversing DNA methylation: new insights from neuronal activity-induced Gadd45b in adult neurogenesis. *Science Signaling*, 2(64), pe17.
- Yehuda, R., Engel, S.M., Brand, S.R., Seckl, J., Marcus, S.M. & Berkowitz, G.S. (2005). Transgenerational effects of posttraumatic stress disorder in babies of mothers exposed to the World Trade Center attacks during pregnancy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 90 (7), 4115-4118.
- Yehuda, R., Teicher, M.H., Seckl, J.R., Grossman, R.A., Morris, A. & Bierer, L.M. (2007). Parental posttraumatic stress disorder as a vulnerability factor for low cortisol trait in offspring of holocaust survivors. *Archives of General Psychiatry*, 64(9), 1040-1048.
- Yehuda, R. (2009). Status of glucocorticoid alterations in post-traumatic stress disorder. *Annals of the New York Academy of Science*, 1179, 56-69.

## ■ Korrespondenzadresse

Dr. med. Ulrike Schmidt  
 Fachärztin für Psychiatrie und Psychotherapie  
 Max-Planck-Institut für Psychiatrie  
 Oberärztin d. Geschützten Station  
 Leiterin d. Trauma-Ambulanz  
 Leiterin AG Molekulare Psychotraumatologie  
 Kraepelinstraße 2-10, D-80804 München  
 Tel.: +49 (0)89 30622 0  
 Fax: +49 (0)89 30622 605  
 E-Mail: uschmidt@mpipsykl.mpg.de