



Babyschwimmen

W. POELZER / WILD LIFE (L.); GLEUCKLICH / LAF (R.)



Meditierende Buddhisten



Joggerin am Strand

SODAPIX / VARIO IMAGES (L.); MARK MÜHLHAUS / ATTENZIONE (R.)



Kinder mit Schulobst

Positive Lebensweisen: Äußere Reize machen schlau, gesund und entspannt

Das Gedächtnis des Körpers

Sind Gelassenheit, Übergewicht, Intelligenz und Langlebigkeit angeboren? Genfunde nähren den Glauben an die Allmacht der Biologie. Doch nun zeigt sich, wie sehr Umwelteinflüsse die Erbanlagen verändern: Die Gene steuern uns – aber auch wir steuern die Gene, durch unseren Lebensstil.



Menschliches Genom: Neue Ära der personalisierten Medizin?

HENRIK SPOHLER / LAIF

Beide Brüste trank das Kind leer, aber gestillt war sein Hunger nicht. Schmatzend verlangte es stets noch mehr Muttermilch. Später, im Kindergarten, fiel es als Mundräuber auf. Erst verschlang es die eigene Portion, dann stopfte es Essen von den Tellern der anderen in sich hinein.

Im Alter von vier Jahren bringen die ratlosen Eltern das verfressene Mädchen in die Poliklinik für Kinder und Jugendliche der Universität Leipzig. So einen Fall haben die Ärzte selten gesehen. Sie

entschließen sich, den Heißhunger genauer zu studieren.

Vier Tage lang darf die Kleine daheim und im Kindergarten verputzen, so viel sie will und was sie will. Schnitzel, Schokolade und vieles mehr notieren die Mutter und die Erzieherinnen in einem detaillierten Esstagebuch. Das Mädchen nimmt zusätzliche 32 Prozent an Energie auf, vor allem in Form von Proteinen und Fett. Trotzdem hat es noch Appetit – warum nur?

Die Ärzte untersuchen das Erbgut des Mädchens – und finden eine seltene Mu-

tation, und zwar in einem Gen, das verstärkt in Hirnzellen des Hypothalamus arbeitet. Aus diesem Grund will sich das Gefühl der Sättigung offenbar nicht einstellen.

Das Mädchen hat es an den Drüsen – doch dick ist es nicht.

Dafür hat die Umwelt gesorgt. Die Eltern begrenzten der Tochter die Mahlzeiten, ermunterten sie zu körperlicher Bewegung und stellten sie regelmäßig auf die Waage.

Wie man die Anlage für gesteigerte Nahrungsaufnahme (Hyperphagie) ins

Leere laufen lässt, das hat bereits die Mutter vorgelebt – wovon sie die meiste Zeit ihres Lebens freilich nichts geahnt hat.

Denn erst als die Leipziger Ärzte auch ihr Blut untersuchen, erfährt sie: Sie trägt die Mutation ebenfalls in sich. Doch die Frau lebte stets diszipliniert, hat sich maßvoll ernährt, sich viel bewegt – und war immer rank und schlank. „Trotz starker genetischer Prädisposition für Adipositas“, notieren die Ärzte, „hat sich diese nicht ausgeprägt.“

Als Ausrede für störende Speckpolster taugen scheinbar allmächtige Gene also nicht, wie auch eine Studie unter 704 Frauen und Männern zeigt, die zur christlichen Religionsgemeinschaft der Amischen gehören und im US-Bundesstaat Pennsylvania leben. Einige von ihnen haben zwar ein bestimmtes Gen für Fettsucht (FTO) – und trotzdem sind sie nicht dicker als Vergleichspersonen mit unauffälligen Erbanlagen.

Das haben die Amischen durch ihren Lebensstil geschafft, fanden Gesundheitsforscher heraus. Weil die Amischen aus religiösen Gründen Maschinen nicht oder nur sehr eingeschränkt nutzen, sind sie körperliche Arbeit gewohnt und leben, wie es vor 200 Jahren auch noch in Deutschland üblich war. Jene Frauen und Männer, die während des Tagwerks 900 Kilokalorien verbrennen, können den Einfluss des vermeintlichen Fettsucht-Gens komplett ausschalten.

Der Effekt setzt aber schon bei niedrigerem Energieverbrauch ein. Wer sich körperlich ertüchtigt, der verbrennt nicht nur Kalorien; er verringert auch die Wirkung des Fettsucht-Gens im Hypothalamus, der das Hungerzentrum beherbergt.

Der Lebensstil verändert die Biologie.

Leidenschaftlich haben Naturforscher und Philosophen gestritten, was den Menschen stärker prägt: seine biologische Natur – oder die äußeren Einflüsse? Nun versöhnen neue wissenschaftliche Befunde die beiden Lager: Gene und Umwelt stehen sich gar nicht alternativ gegenüber – sie wirken stets im Zusammenspiel.

Denn äußere Einflüsse können Gene chemisch verändern und sie auf diese Weise an- und ausschalten. Körperliche Aktivität, aber auch zwischenmenschliche Beziehungen und soziale Faktoren prägen das Erbgut.

Die Gene steuern uns – aber auch wir steuern sie.

Neben dem Inhalt der Gene, der Abfolge der DNA-Bausteine, trägt das Erbgut eine übergeordnete Ebene von Informationen. Die epigenetischen (auf den Genen liegenden) Mechanismen steuern das Verhalten von Genen. Die Epigenetik stellt das lange gesuchte Scharnier dar, über das die Umwelt auf die Erbanlagen wirkt.

Schalter im Erbgut

Wie die Umwelt die Gene steuert

Erfahrungen, Gefühle, Schadstoffe, Nahrungsmittel, der Lebensstil können die Art und Weise verändern, wie die Gene arbeiten.

1 DNA-Methylase

Das Erbgut wird chemisch geprägt: Methylgruppen heften sich an einen bestimmten Baustein (Cytosin) der Erbsubstanz: Dadurch kann ein Gen dauerhaft ausgeschaltet werden.

Cytosin

DNA-Doppelhelix

Methylgruppe

Chromosom

Histone

DNA-Strang

2 Histon-Modifikation

Das Erbmateriale DNA einer menschlichen Körperzelle bildet einen zwei Meter langen Strang.

Damit die DNA überhaupt in den Zellkern passt, ist sie um winzig kleine Verpackungsproteine (Histone) gewickelt. Je dichter ein bestimmter DNA-Abschnitt verpackt ist, desto schlechter können die auf diesem Abschnitt liegenden Gene aktiviert werden.

genaktivierendes Protein

Gen ist unerreichbar und kann nicht aktiviert werden

Gen kann aktiviert werden

An immer mehr Beispielen erkennen Forscher, wie die Umwelt dem Erbgut ihren Stempel aufdrückt. Babys, die von der Mutter liebevoll gestreichelt werden, sind darum offenbar als Erwachsene gegen Stress gefeit, wie es eine Ende Juli veröffentlichte epidemiologische Studie bestätigt hat. Menschen, die meditieren, verändern tatsächlich die Architektur ihres Gehirns. Heimkinder, die in eine Adoptionsfamilie kommen, blühen auf. Und eineiige Zwillinge können in ihrem Verhalten grundverschieden sein.

Die epigenetischen Informationen (zu denen verschiedene chemische Veränderungen des Erbguts zählen) werden von den Zellen sogar auf die Tochterzellen weitergegeben – der Körper hat ein Gedächtnis. Das Körpergedächtnis kann allerdings verblassen und überschrieben werden, weil die epigenetischen Inschriften löschar sind. Die Prägungen an den Genen beruhen auf umkehrbaren chemischen Reaktionen (siehe Grafik).

Die Epigenetik führt gegenwärtig zu einem dramatisch neuen Verständnis der menschlichen Biologie und davon, wie Erkrankungen entstehen. Ständiger Stress, aber auch Drogen und Umweltgifte hinterlassen Spuren im Erbgut von Nervenzellen – und begünstigen auf diese Weise womöglich Autismus und Angststörungen, Depressionen und Demenz.

Auch bei Krebsleiden spielen epigenetische Fehlregulationen eine zentrale Rolle. Forscher suchen bereits nach neuartigen Substanzen gegen Krebs und Alzheimer: nach Arzneien, die krank machende Markierungen in den Erbanlagen gezielt ausradieren können.

Die Gene sind kein Schicksal, sondern wunderbar wandelbar – diese bahnbrechende Erkenntnis der Epigenetiker räumt auf mit alten Vorstellungen. Lange hielten Biologen die Gene für fixiert: Nur durch Änderungen der Abfolge der DNA-Bausteine, durch Mutationen, könnten neue Eigenschaften entstehen – darunter Talente, Verhaltensweisen und Anfälligkeiten für Krankheiten.

Mediziner und Genetiker haben sich aus diesem Grund auf eine aberwitzig anmutende Suche nach den biologischen Wurzeln aller nur erdenklichen Merkmale und Leiden begeben. Nach der Entzifferung des menschlichen Erbguts vor zehn Jahren wollten sie eine Ära der personalisierten Medizin einläuten. In Vergleichsstudien wollen sie Genvarianten für Volksleiden wie Herzinfarkt und Zu-

ckerkrankung finden. Der Ansatz beruht darauf, dass es im Erbgut Millionen Stellen gibt, die sich von Mensch zu Mensch unterscheiden können.

In großangelegten Reihenuntersuchungen ergründen Forscher seither, ob bestimmte Erbgutstellen gehäuft in Menschen mit bestimmten Krankheiten auftreten. An oder nahe einer auffälligen Stelle, so ihre Überlegung, müsste ein Gen liegen, das die jeweilige Erkrankung verursacht. Diese Fundstellen bezeichnen sie dann gern als „Krankheitsgene“ – was irreführend ist, weil es sich in Wahrheit nur um rein rechnerische Assoziationen handelt.



Übergewichtiger Junge: Keine Ausrede mehr für Fettpolster

Das Erbgut von Abertausenden Menschen haben die Forscher mittlerweile durchforstet. Die Ergebnisse dieser Großanstrengung füllen jetzt die Fachblätter und erwecken den Eindruck, die Genetiker hätten ihr Heilsversprechen einlösen können. Rund 850 Assoziationen wollen sie ausgemacht haben, die angeblich mit mehr als 70 häufigen Krankheiten zusammenhängen. In der Öffentlichkeit werden diese und andere Funde dann als Gene der Woche gefeiert: das „Kettenraucher-Gen“, das „Gen für schlechtes Autofahren“ und kürzlich erst Dutzende von „Methusalem-Genen“, die es möglich machen sollen, 100 Jahre alt zu werden.

An solchen Meldungen ist meist nichts dran. Zwar gibt es tatsächlich klassische Erbfehler, bei denen ein bestimmter Gendefekt nachweisbar krank machen kann. Es gibt rund 7000 dieser monogenen Erbkrankheiten; ihre Verbreitung in der Bevölkerung ist allerdings sehr gering.

Ganz anders sieht es aus bei häufig vorkommenden Krankheiten wie Herzinfarkt, Diabetes, Krebs oder gar Charaktereigenschaften; deren genaue Ursachen sind noch unverstanden und hängen offenbar mit einer gewaltigen Fülle von biologischen Faktoren und Umwelteinflüssen zusammen. Die behaupteten Verbindungen zwischen Genen und Eigenschaften entpuppen sich bei näherer Betrachtung als klinisch unbedeutende Hervorbringungen der Statistik. Bei den „Methusalem-Genen“ etwa dauerte es bloß wenige Tage, bis ihre Entdecker „einen technischen Fehler“ einräumen mussten.

Die kurze Karriere der Langlebigkeitsgene ist kein Einzelfall. Der Epidemiologe John Ioannidis von der Universitätsklinik im griechischen Ioannina hat sämtliche verfügbaren Assoziationsstudien zu Herz-Kreislauf-Erkrankungen ausgewertet. Bis zum Stichtag seiner Untersuchung hatten Forscher 95 verschiedene Gene für Herzleiden gefunden. Ioannidis prüfte davon nun jene 28 Zusammenhänge, die statistisch noch am besten abgesichert waren. Es ging um genetische Assoziationen, die Forscher für Herzinfarkt, Arterienverkalkung, Körpergewicht, Blutfette, Diabetes Typ 2 und die Nikotinsucht entdeckt haben wollten.

Die Zusammenhänge mögen mathematisch „signifikant“ sein – einen praktischen Nutzen jedoch haben sie nicht. Ioannidis: „Verbesserungen in der Vorhersage, die auf den derzeit verfügbaren Markern beruhen, sind klein, wenn sie denn überhaupt vorhanden sind. Ein klinisches Omen ist noch nicht ausreichend abgesichert.“

Steuergelder in Millionenhöhe haben die Bürger in Deutschland und in anderen Industrienationen Forschern in den vergangenen Jahren zur Verfügung gestellt, damit diese herausfinden, welche Abschnitte im Erbgut verwundbar machen für Krebs. Die Wissenschaftler sind gut vorangekommen und haben einen gewaltigen Datenberg zusammengetragen – allerdings zeigt die Auswertung dieser Zahlen: Die Genjäger spürten offenbar Phantomen nach.

Von Ausnahmen wie den Brustkrebsgenen BRCA1 und BRCA2 abgesehen,

haben die Forscher nämlich gar keine Risikogene entdeckt. Die vielbeschworene genetische Anfälligkeit für Krebs wird überschätzt; die Umwelt ist weitaus wichtiger.

Diese Bilanz ist vielen Forschern eher peinlich. Einige jedoch sprechen sie in Fachaufsätzen unverblümt an. Der Biomathematiker Stuart Baker vom US-amerikanischen National Cancer Institute in Bethesda, Maryland, und der Epidemiologe Jaakko Kaprio von der Universität Helsinki etwa fällen über die verzweifelte Suche nach Risikogenen für Krebs ein deutliches Urteil: „Die neuere Forschung legt nahe, dass diese Gene wahrscheinlich gar nicht existieren oder, wenn sie es denn doch tun, dass sie wahrscheinlich keinen nennenswerten Einfluss auf die Häufigkeit von Krebs haben.“

In der Öffentlichkeit verhalten die Stimmen der Skeptiker meist ungehört. „Es ist in Mode gekommen, nach genetischen Erklärungen für Gesundheit und Krankheit zu schauen“, haben die amerikanischen Autoren Ruth Hubbard und Elijah Wald schon vor einiger Zeit konstatiert. „Obwohl viele dieser Gene wie Trugbilder verschwinden, wenn man versucht, sie näher zu betrachten, ist eine Verwirrung um die Behauptungen und Gegenbehauptungen zwangsläufig. Es gibt so viele Geschichten, dass die Leute den Eindruck gewinnen: Die Gene kontrollieren alles.“

Der Glaube an die biologische Vorbestimmung, an den genetischen Determinismus trifft einen Nerv, weil er Menschen von der Schuld an ihren Leiden und Schwächen freispricht. Dumm oder schlau, glücklich oder traurig, nervös oder souverän – liegt das nicht zuallererst an den richtigen oder falschen Genen?

Wie sonst könnte es sein, dass der eine Mensch etwa eine Scheidung oder einen Trauerfall locker wegsteckt, während der andere darüber zerbricht? Eine biologische Erklärung dafür haben die Psychologen Terrie Moffitt und Avshalom Caspi denn auch serviert: Menschen mit einer bestimmten minimal verkürzten Genvariante könnten Schicksalsschläge kaum verwinden und seien deshalb anfällig für Depressionen.

Auf diese biologische Verwundbarkeit wollen Moffitt und Caspi gestoßen sein, als sie die Lebensdaten von 847 Menschen aus Neuseeland untersuchten. In der sogenannten Dunedin-Studie waren die Testpersonen von Geburt an bis zum Alter von 26 Jahren nachverfolgt worden. Aus diesen Daten filterten die Psychologen heraus, ob die Menschen seit ihrem 21. Geburtstag Ereignisse erlebt haben, die das Risiko für Depressionen erhöhen: Scheidungen, Obdachlosigkeit, Schulden, Arbeitslosigkeit, schwere Erkrankungen, der Verlust eines Familienmitglieds. Ebenso ermittelten die Forscher, wer von den



Zwillingsmäuse: Verändertes Aussehen durch Inhaltsstoffe im Futter

Studienteilnehmern an einer Depression erkrankt war, und zwar zum Zeitpunkt der Befragung oder im Zeitraum zwölf Monate davor.

Im folgenden Schritt untersuchten Moffitt und Caspi in Blutproben oder Wangenabstrichen der Studienteilnehmer ein Gen mit der kryptischen Bezeichnung 5-HTT. Es stellt ein Protein her, das reguliert, wie viel Serotonin im Gehirn vorhanden ist. Serotonin wiederum ist ein Neurotransmitter, der wie ein Stimmungsaufheller wirken kann.

Allerdings kommt das 5-HTT-Gen in zwei Versionen vor: in einer etwas län-

geren und in einer etwas kürzeren. Weil jeder Mensch zwei 5-HTT-Kopien erbt (eine von der Mutter und eine vom Vater), gibt es drei denkbare Kombinationen: lang-lang, lang-kurz und kurz-kurz.



„ZELLEN KÖNNEN SICH IN EINER ART UND WEISE VERÄNDERN, DIE NIEMAND VORHERGESEHEN HAT.“

geren und in einer etwas kürzeren. Weil jeder Mensch zwei 5-HTT-Kopien erbt (eine von der Mutter und eine vom Vater), gibt es drei denkbare Kombinationen: lang-lang, lang-kurz und kurz-kurz.

Terrie Moffitt und Avshalom Caspi gliederten nun die genetischen Daten mit den unerfreulichen Lebenserfahrungen ab – und kamen zu einem scheinbar sensationellen Ergebnis: Das kurze 5-HTT-Gen macht die betreffenden Menschen, bei ansonsten gleicher Belastung durch die Umwelt, demnach deutlich anfälliger für Depressionen. Menschen mit vier oder mehr stressigen Erfahrungen und kurzen 5-HTT-Genen machten nur zehn Prozent der Studiengruppe aus –

aber sie stellten 23 Prozent der Depressiven. Was für eine Geschichte! Hatten die Forscher nicht schon immer vermutet, seelische Krankheiten hätten eine biologische Wurzel? Jahrzehntlang suchten sie nach schuldigen Genen etwa für Alkoholsucht oder Schizophrenie – nichts. Mit dem „Depressionsgen“ schien nun endlich ein Kandidat gefunden.

„Eine wunderbare Story“, lobte der einflussreiche Psychiater Thomas Insel vom US-amerikanischen National Institute of Mental Health. „Sie veränderte die Art und Weise, wie wir über Gene und seelische Störungen denken.“

Für das Ehe- und Forscherpaar Terrie Moffitt und Avshalom Caspi wurde der einsetzende Medienrummel ums Depressionsgen zum Glücksfall. Sie ergatterten jeweils eine Professorenstelle an der angesehenen Duke University im US-Bundesstaat North Carolina. Zufrieden nahmen die beiden zur Kenntnis, wie wirkmächtig ihr Befund unter den Kollegen war. Die nämlich wetteiferten darum, die Daten zu replizieren – nur genau damit nahm die Geschichte vom Depressionsgen eine traurige Wendung.

Denn sosehr sich andere Forscher auch mühten: Die von Moffitt und Caspi behauptete Verwundbarkeit durch kurze 5-HTT-Gene haben sie nicht finden können. Psychologen der University of Bristol in England etwa haben den angeblichen



Zwillingspaare: Je älter, desto unterschiedlicher im Verhalten

Zusammenhang analysiert – und halten ihn für einen statistischen Fehler.

Der Genetiker Neil Risch von der University of California in San Francisco hat sich die Studie von Moffitt und Caspi ebenfalls vorgenommen und dazu noch 13 weitere Studien zum 5-HTT-Gen. Alles in allem waren es Daten von 14 250 Probanden.

Die Auswertung ergab: Menschen, die besonders viele Schicksalsschläge einstecken müssen, haben ein deutlich erhöhtes Risiko, an Depressionen zu erkranken – eine angeborene Verwundbarkeit dafür gibt es allerdings nicht. Ganz gleich, wie Neil Risch und seine Kollegen die Daten aufbereiteten, ganz gleich, was den Menschen widerfahren war – ein Zusammenhang zwischen dem kurzen 5-HTT-Gen und einer besonderen erblichen Anfälligkeit für Depressionen existierte nicht.

Das bedeutet: Niemand ist aufgrund von günstigen Genvarianten gleichsam immun gegen Stress. Und niemand fällt Stress zum Opfer, weil ungünstige Gene es so wollen. Entscheidend für den Ausbruch einer Depression ist, welche Einflüsse aus dem Umfeld auf die Erbanlagen wirken.

Dabei haben Biologen lange kategorisch ausgeschlossen, dass Erfahrungen Spuren in den Erbanlagen hinterlassen können. Gene galten immer als starre Gebilde, kaum fähig, sensibel auf soziale Reize zu reagieren.

Doch stimmt diese Vorstellung? Dem Neurowissenschaftler Michael Meaney

von der McGill University im kanadischen Montreal kamen Zweifel, als er das Verhalten von Laborratten studierte. Die einen Mütter umhegen ihre Babys liebevoll und lecken ihnen ausgiebig das Fell. Später im Leben sind ihre Jungen gelassen und werden selbst zu zärtlichen Eltern.

Andere Mütter dagegen vernachlässigen ihre Jungen. Später im Leben wirken die so behandelten Rattenbabys gehetzt und werden selbst zu kaltherzigen Eltern.

Die unterschiedlichen Verhaltensweisen werden in den jeweiligen Familien von Generation zu Generation weitergegeben – weshalb Forscher sie zunächst auf unterschiedliche Gene zurückgeführt haben.

Doch dann nahmen Meaney und seine Kollegen ein, zwei Babys aus dem Wurf einer hartherzigen Mutter und gaben sie in die Obhut einer liebevollen Mama. Und siehe da: Die adoptierten Babys wuchsen in der neuen Familie zu Individuen heran, die später genauso gelassen waren wie die leiblichen Kinder einer liebevollen Mutter. Und auf den Erziehungsstil hat die neue Familie ebenfalls wie ein Prägestempel gewirkt: Aus den adoptierten Töchtern wurden liebevolle Mütter von gelassenen Babys.

Die Mutterliebe und die Gelassenheit werden also mitnichten genetisch vererbt – nur wie werden diese Eigenschaften dann in den Familien weitergegeben?

Als Meaney über diesem Rätsel brütete, kam ihm der Zufall zu Hilfe. In einer Kneipe traf er den Pharmakologen Moshe Szyf, der an der McGill University eigent-

lich nach neuartigen Substanzen zur Behandlung von Krebs suchte. Szyf war ein biochemisches Detail aufgefallen, dem er größte Bedeutung beimaß: Manche Gene in Krebszellen trugen kleine chemische Markierungen, sogenannte Methylgruppen. Durch die Methylierung wird ein Gen selbst nicht verändert – jedoch wird es dadurch abgeschaltet. Das bedeutet: Die Methylierung kann die Wirkung eines Gens verändern, ohne dessen Inhalt zu verändern.

Damals hielten Biologen die Methylierung für ein Phänomen, das nur in der frühesten Phase des Lebens eine Rolle spielt. Wenn der Samenfaden die Eizelle befruchtet und der Embryo entsteht, dann werden fast alle Methylgruppen im Erbgut gelöscht – in diesem Zustand gleichen die Zellen unbeschriebenen Blättern. Reift der Körper heran, werden in den entstehenden Geweben nun ganz bestimmte Gene gezielt eingeschaltet: Auf diese Weise entwickeln sich manche Zellen zu Nervenzellen, andere zu Leberzellen, wieder andere zu Herzzellen – und das, obwohl alle Zellen das gleiche Erbgut haben.

Könnte das Methylieren auch etwas mit der Entstehung von Krankheiten zu tun haben? Diesen Verdacht hegte Szyf, weil er die verdächtigen chemischen Muster im Erbgut von Krebszellen gefunden hatte. Die meisten seiner Kollegen waren skeptisch. Es galt der fatalistische Blick auf die Biologie: Allein der Inhalt der Gene sei entscheidend. Nach Entstehung der verschiedenen Körperzellen seien die Methylierungsmuster ausgereift und nicht mehr zu ändern.

Moshe Szyf und Michael Meaney bezweifelten dieses Dogma. Sie hatten schon das erste Bier getrunken, als ihnen dämmerte: War etwa die Methylierung der geheimnisvolle Mechanismus, der Mutterliebe und Gelassenheit durch Ein- und Ausschalten von Genen auf die Babys übertrug? Und wäre das nicht der sensationelle Beweis für eine bis dahin kaum denkbare Art der Vererbung – Gene lernen aus Erfahrung?

In Experimenten an Laborratten wiesen die Montrealer in der Folge tatsächlich nach, dass traumatische Erlebnisse das Erbgut chemisch markieren können. Dazu untersuchten sie das Gen für einen Rezeptor, der im Gehirn Stresshormone abbaut und einem hilft, Stress positiv zu verarbeiten und gelassen auf Belastungen zu reagieren.

In den Hirnzellen der umhegten Rattenjungen war dieses segensreiche Gen angeschaltet. Die Tiere waren deshalb gelassen.

Bei vernachlässigten Ratten dagegen war es anders. Das besagte Gen war verstärkt methyliert – und damit ausgeschaltet! Die Stresshormone waren außer Kontrolle – kein Wunder also, dass die



Amische Männer beim Bau eines Holzhauses: *Durch körperliche Arbeit das Fettsucht-Gen ausgeschaltet*

Tiere auch später im Leben so verängstigt waren.

„Das bedeutet“, sagt Michael Meaney, „diese Zellen können sich in einer Art und Weise verändern, die niemand vorhergesehen hat.“

Die Arbeit von Meaney und Szyf ist einer der am häufigsten zitierten Aufsätze, die das renommierte Fachblatt „Nature Neuroscience“ jemals veröffentlicht hat. Die Ergebnisse erklären erstmals, warum traumatische Erlebnisse in der Kindheit auch Jahrzehnte später mit einer erhöhten Anfälligkeit für seelische Leiden verbunden sein können. Und sie räumen mit liebgewordenen Vorstellungen auf: Es ist nicht nur wichtig, was in den Genen geschrieben steht. Es kommt ganz entscheidend darauf an, was die Gene erleben, wie sie geprägt werden.

Das Wissen um biologische Erinnerungen nimmt gegenwärtig rasant zu. Äußere Einflüsse auf das Erbgut erklären beispielsweise, warum eineiige Zwillinge so verschieden sein können. Multiple Sklerose, Diabetes Typ 1 oder etwa Schizophrenie suchen den einen Zwilling heim, verschonen aber den anderen.

Manel Esteller vom spanischen Nationalen Krebsforschungszentrum hat das Erbgut von 40 eineiigen Zwillingspaaren im Alter von drei bis 74 Jahren analysiert

und nach Unterschieden in der Methylierung gesucht. Die jungen Zwillingspaare trugen noch recht ähnliche epigenetische Muster – unter älteren Paaren dagegen gab es merkbare Unterschiede.

Je älter die Zwillinge waren, je weniger Zeit sie in derselben Umwelt gelebt hatten und je unterschiedlicher ihre Lebensstile waren, desto größer waren die Abweichungen in ihren epigenetischen Prägungen. Ob ein Mensch sich körperlich bewegt,



„EURE NAHRUNGSMITTEL SOLLEN EURE HEILMITTEL UND EURE HEILMITTEL EURE NAHRUNGSMITTEL SEIN.“

viel Gemüse isst, saubere Luft atmet, das alles hinterlässt Spuren, und zwar erstaunlich schnell. Manel Esteller erklärt: „Wenn ein Zwilling anfängt zu rauchen, Drogen nimmt oder in eine Gegend mit größerer Luftverschmutzung zieht, selbst nur für ein Jahr, dann kann das epigenetische Profil deutlich voneinander abweichen. Das ist sehr dynamisch.“

Zu den Faktoren, die das Erbgut modellieren, zählt auch die Nahrung. Honigbienen etwa sehen im frühen Larvenstadium noch alle gleich aus. Die meisten Larven bekommen von den Ammen Honig und Pollen eingeflüßt – sie verwandeln sich in

sterile Arbeitsbienen. Einige wenige Larven dagegen erhalten einen exquisiten Futtersaft, das Gelée royale: Sie reifen zu fruchtbaren Königinnen heran. Es sind epigenetische Effekte, die da am Werk sind. Der besondere Brei führt zu einer veränderten Methylierung – und damit zum Abschalten bestimmter Entwicklungsgene.

In gleicher Weise werden die Gene eines ungeborenen Kindes durch die Nahrung geprägt, hat der Biologe Randy Jirtle vom Duke University Medical Center im US-Bundesstaat North Carolina gezeigt, und zwar an schwangeren Mäusen. Aufgrund einer Mutation trugen die Embryonen

die Veranlagung für Übergewicht, Diabetes und Krebs. Einigen der trächtigen Tiere verabreichte Jirtle normale Kost, anderen mischte er Ergänzungsstoffe wie Folsäure, Vitamin B12, Betain und Cholin ins Futter.

Nachdem die Mäusebabys einige Tage später auf die Welt gekommen waren, staunte Jirtle. Die einen bekamen ein gelbliches Fell, wurden dick und kränklich; die anderen hatten dunkles Fell, waren schlank und gesund – und das, obwohl sämtliche Mäusekinder (durch spezielle Züchtung) genetisch identisch waren.

Die Inhaltsstoffe im Futter haben die unterschiedlichen Erscheinungsbilder be-



SVEN DÖRING / VISUM

Erbgutentschlüsselung im Genlabor: Jagd auf ein Phantom

stimmt – und damit den Bann der Gene gebrochen. Folsäure, Vitamin B12, Betain und Cholin übertragen allesamt Methylgruppen. Über die Mutter sind sie in die ungeborenen Kinder gelangt und haben dort ein bestimmtes Gen (das Agouti-Gen) methyliert, das die Fellfarbe und auch das Fressverhalten steuert.

In anderen Fütterungsversuchen setzte der Biologe Jirtle Mäusen den Pflanzenstoff Genistein vor, und zwar zwei Wochen vor einer Begattung sowie während der folgenden Schwangerschaft und in der Stillzeit: Die Kinder von Müttern, die normale Kost erhielten, hatten keine verstärkte Methylierung am Agouti-Gen und waren zumeist gelb und fett. Anders die Kinder der mit Genistein gepöppelten Mütter: Ihr Agouti-Gen war besonders stark methyliert, was sich in ihrem Erscheinungsbild spiegelte. Sie waren häufig dunkel und im Durchschnitt um ein Drittel leichter als die gelben Vergleichsmäuse.

Der Einfluss des Pflanzenstoffs Genistein auf das Erbgut könnte auch bei Menschen eine Rolle spielen und zum Beispiel erklären, warum Asiaten, die besonders viele Produkte aus der Sojabohne verzehren, seltener an Brust- und Prostatakrebs erkranken.

„Eure Nahrungsmittel sollen eure Heilmittel und eure Heilmittel eure Nahrungsmittel sein“, forderte angeblich der griechische Arzt Hippokrates – ein Satz, der prophetisch die epigenetischen Effekte beschreibt.

Zu den Eigenschaften, die durch äußere Faktoren gleichsam modelliert werden, gehört auch die Intelligenz. Auf der Su-

che nach vermeintlichen Intelligenzgenen vertrauten Forscher bislang auf Studien unter Zwillingen. Wenn Gene die Geisteskraft tatsächlich vorbestimmen, dann sollten die IQ-Werte von eineiigen Zwillingen ähnlicher sein als die Werte von zweieiigen Zwillingen.

Zu just diesem Ergebnis kommen zwar viele Studien, was als Beleg für den Einfluss der Gene auf die Intelligenz gewertet wurde. Doch all diese statistischen Untersuchungen erfassen nur den Einfluss einer ganz bestimmten Umwelt. Die Zwillinge in diesen Studien sind nämlich in verblüffend ähnlichen Verhältnissen auf-



INTELLIGENZUNTERSCHIEDE ZWISCHEN KINDERN REICHER UND ARMER FAMILIEN SIND NICHT VORHERBESTIMMT.

gewachsen: in bildungsnahen Familien der Mittelschicht. Solche Familien nehmen verstärkt an Studien zur Intelligenzforschung teil – Zwillinge aus schwierigen Verhältnissen dagegen fehlen zumeist.

Dem Psychologen Eric Turkheimer von der University of Virginia in Charlottesville ist dieses Missverhältnis als Erstem aufgefallen. Wenn Intelligenzforscher immer nur Zwillinge aus begüterttem Haus testen, führt das nicht zu verfälschten Ergebnissen? Denn Umweltfaktoren wie Armut, Sorgen, Stress und Vernachlässigung tauchen bei privilegierten Testzwillingen meist gar nicht erst auf. Mit Kollegen machte sich Turkheimer deshalb auf die Suche nach Daten von Zwillingen aus armen und sozial benachteiligten Familien.

Die Wissenschaftler fanden eine ausgezeichnete Quelle: Im National Collaborative Perinatal Project der Vereinigten Staaten hatten Forscher knapp 60 000 Kinder aus zwölf Städten erfasst, und zwar die ersten sieben Lebensjahre lang. Zum Abschluss der Untersuchungen absolvierten alle Kinder einen Intelligenztest. Aus diesen Fällen suchte Turkheimer 319 Zwillingspaare (114 waren eineiig, 205 zweieiig) heraus.

Für die Kinder betuchter Eltern ergab sich: Ihre unterschiedlichen Leistungen im Intelligenztest gehen offenbar tatsächlich zu knapp 60 Prozent auf ihre unterschiedlichen Gene zurück. Ganz anders aber war das Ergebnis bei Kindern aus sozial benachteiligten Familien – ihre Intelligenzunterschiede wurden so gut wie überhaupt nicht von der Biologie vorbestimmt.

„Bei den ärmsten Zwillingen schien der IQ fast ausschließlich durch ihren sozioökonomischen Status bestimmt zu sein“, erklärt Turkheimer. Das bedeutet: Die schwierigen Familienverhältnisse haben das genetische Potential unterdrückt. Die schwächeren dieser Kinder werden also mitnichten dumm geboren, sondern gerade sie würden von Förderprogrammen besonders stark profitieren.

Um den Einfluss der Umwelt auf die Geisteskraft zu erfassen, haben die französischen Psychologen Christiane Capron und Michel Duyme wiederum Kinder untersucht, die in Adoptivfamilien gekommen waren. In den meisten Fällen landeten Kinder aus schwierigen Verhältnissen in Familien aus der Mittel- und Oberschicht. Weitaus seltener ist die Adoption in umgekehrter Richtung: Kinder aus begüterttem Haus kommen in eine arme Adoptivfamilie – doch genau diese Fälle wollten die Franzosen ebenfalls erforschen. Die Wissenschaftler wühlten

sich so lange durch Akten, bis sie Unterlagen zu entsprechenden Kindern gefunden hatten.

Sie kontaktierten die Familien und ermittelten die

Intelligenzquotienten der adoptierten Kinder. Verblüffendes Ergebnis: Die sozialen und ökonomischen Verhältnisse der Empfängerfamilie haben demnach einen wesentlichen Einfluss darauf, wie schlau das aufgenommene Kind später einmal sein wird.

Wenn Kinder reicher Eltern von armen Familien aufgenommen wurden, dann wiesen sie einen durchschnittlichen IQ von 107,5 auf. Wenn Kinder reicher Eltern dagegen von reichen Familien adoptiert wurden, dann verfügten sie über einen durchschnittlichen IQ von 119,6. Das ist ein Unterschied von 12 Punkten – die Umwelt hat also einen erheblichen Einfluss auf die Intelligenz.

Des Weiteren wollten die Psychologen wissen, welche Unterschiede entstehen,



DAVID LACHAPPELLE / ART+COMMERCE

Kunst gegen Fast Food*: Auch die Nahrung modelliert das Erbgut

wenn ein Kind aus einer sozial schwachen Familie in eine reiche Adoptivfamilie kommt, seine Geschwister jedoch bei den armen, leiblichen Eltern bleiben. Der Befund: Bei Intelligenztests erreichten die adoptierten Kinder Werte von 107 und 111. Ihre Geschwister bei den leiblichen Eltern kamen jeweils auf 95 – wiederum sorgte die Umgebung für einen Unterschied in der Größenordnung von mindestens 12 IQ-Punkten.

Die Reize aus der Umwelt machen einen schlau, weil sie letztendlich die Steuerung bestimmter Gene beeinflussen. Lernen und Erinnern sind verbunden mit epigenetischen Modifikationen am Erbgut von Nervenzellen.

Der Neurowissenschaftler André Fischer vom European Neuroscience Institute in Göttingen hat dazu aufschlussreiche Experimente gemacht, und zwar an Mäusen mit massivem Hirnschwund. Er hielt diese Tiere, die ein Viertel ihrer Hirnzellen eingebüßt hatten, vier Wochen lang in geräumigen Gehegen, in denen sie durch Tunnel flitzen, auf Laufrollern rennen und klettern konnten.

Die stimulierende Umwelt wirkte wie eine Medizin auf die geschrumpften Gehirne. Die Tiere schnitten in Lerntests

anschließend so gut ab wie gesunde Artgenossen und konnten Gedächtnisinhalte wieder normal abrufen. Den übriggebliebenen Nervenzellen war es offenbar gelungen, den Ausfall der abgestorbenen Neuronen auszugleichen.

Diese Kompensation war verbunden mit epigenetischen Veränderungen in den Nervenzellen des Hippocampus und der Hirnrinde. Die Außenreize hatten die Art und Weise verändert, wie bestimmte Gene in den Hirnzellen gepackt sind, und



„MIT DEM RICHTIGEN MEDIKAMENT KÖNNEN WIR DIE SCHALTER AN DEN GENEN WIEDER ZURÜCKSTELLEN.“

zwar zum Guten: Diese Gene konnten besser abgelesen werden als vorher und machten die Nervenzellen besonders erregbar und plastisch.

Ganz ähnlich scheinen Suchtstoffe und Umweltgifte, dauerhafter Stress und wohl auch das Alter auf die epigenetische Prägung von Nervenzellen einzuwirken. Bestimmte Gene werden nicht mehr abgelesen, wodurch die Nervenzellen gleichsam abstumpfen. André Fischer ist davon überzeugt, dass epigenetische Fehlsteuerungen eine zentrale Rolle bei Erkrankungen des Gehirns spielen. Irgendwann könnten die malträtierten Hirnzellen ei-

nen kritischen Punkt erreichen, an dem Erkrankungen von Schizophrenie bis Morbus Alzheimer entstehen.

Aus diesem neuen Krankheitsverständnis schöpfen Ärzte und Hirnforscher Hoffnung. „Epigenetische Veränderungen sind auch umkehrbar“, sagt Fischer. „Mit dem richtigen Medikament oder den passenden Umweltreizen könnten wir die Schalter an den Genen wieder zurückstellen.“

Über die Schnittstelle der Epigenetik entfalten auch krebsauslösende Substan-

zen ihre gefährliche Wirkung. Bestimmte Arsen-Verbindungen etwa haben in Experimenten an Mäusen zu einer auffällig verringerten Methylierung ge-

führt. In die Liste gehört auch der Rauch von Zigaretten. Japanische Forscher haben Proben aus Tumoren der Speiseröhre untersucht und bei fünf Genen gefunden: Je länger ein Patient in seinem Leben gequalmt hatte, desto stärker war die Methylierung der Gene verändert. Einer anderen Studie zufolge verändert Tabakkonsum die Aktivität von mehr als 300 Genen.

Die Wahrscheinlichkeit, an Krebs zu erkranken, steigt auch mit den Lebensjahren. Einerseits sammeln sich klassische Mutationen im Erbgut an, die den Inhalt von Genen verändern. Andererseits nagt

* Fotografie „Death by Hamburger“ von David LaChapelle 2001.



HOCH ZWEI / IMAGO

Frauen bei Frühgymnastik im Beachclub in Hamburg: *Wer seinem Körper Gutes tut, verbessert die Architektur des Gehirns*

der Zahn der Zeit auch an den epigenetischen Mustern und kann zu „Epimutationen“ führen, die die Aktivität von Genen beeinflussen.

Wenn eine Zelle entartet, dann kommen beide Dinge zusammen, glauben die amerikanischen Onkologen Jean-Pierre Issa und Hagop Kantarjian. Wahrscheinlich trügen „alle bösartigen Tumoren eine Melange aus genetischen und epigenetischen Schäden, und es wurden keine vollkommen genetischen oder vollkommen epigenetischen Geschwülste gefunden“.

Die Fortschritte der epigenetischen Forschung machen Krebsärzten und Arzneimittelforschern jetzt neue Hoffnung: Sie suchen nach Wirkstoffen, mit denen sie die epigenetischen Veränderungen in den Tumorzellen rückgängig machen können. Die hergebrachte Chemotherapie tötet Zellen – eine epigenetische Therapie hingegen würde sie einfach umprogrammieren. Allerdings ist es ungewiss, ob man mit Pillen jemals wird eingreifen können, ohne das vielschichtige Gefüge zu sehr durcheinanderzubringen. Ein Wirkstoff könnte nicht nur unerwünschte Gene abschalten, sondern auch nützliche.

Jedoch gibt es eine andere Möglichkeit, auf epigenetische Prägungen einzuwirken: die Veränderung des eigenen Lebensstils. Der Lebensstil steuert die Gene und

entscheidet maßgeblich mit, welche seelischen und körperlichen Eigenschaften entstehen.

In der Evolution ist mit der Epigenetik ein Mechanismus entstanden, der es Zellen erlaubt, schnell auf äußere Einflüsse zu reagieren. Diesen Mechanismus kann der Mensch für sich nutzbar machen: Wer seinem Körper Gutes tut, verändert die Prägung der Gene zu seinen Gunsten.

Schon die Ernährungsweise kann die Schalter an den Genen vorteilhaft beeinflussen. Dazu haben Ärzte von der University of California in San Francisco kürzlich eine bemerkenswerte Studie vorgelegt. Sie untersuchten 30 Männer, die an Prostatakrebs erkrankt waren und es vorzogen, auf die herkömmlichen Behandlungen mit Chirurgie und Bestrahlung zu verzichten.

Die Ärzte stanzen den Männern kleine Gewebeproben aus der Prostata – und verordneten ihnen danach ein entspanntes Leben: Jeden Tag gingen die Patienten an der frischen Luft 30 Minuten spazieren, sie meditierten ein Stündchen und erfreuten sich an einer Kost voller Gemüse, Obst und Körner, die angereichert war mit Tofu, Fischöl, Vitamin C und Vitamin E sowie dem Spurenelement Selen.

Drei Monate währte diese Kur, dann nahmen die Ärzte ihren Patienten abermals kleine Gewebeproben aus der Pro-

stata und verglichen sie mit den alten Proben.

Der neue Lebensstil hatte die Aktivität von mehr als 500 Genen verändert – und wieder in günstigere Bahnen gelenkt.

Die Heilkraft der Bewegung wird offenbar ebenfalls über epigenetische Veränderungen im Menschen wirksam. Körperliche Ertüchtigung lässt Dickmachergene verstummen, aktiviert Gene für einen guten Energiehaushalt und erhöht die Zahl der neuen Nervenzellen, die sich im Hippocampus bilden.

Aber auch Lernen und Erinnern, Meditieren und Entspannungsübungen scheinen direkt auf die Aktivität von Nervenzellen zu wirken und können auf diese Weise die Architektur des Gehirns positiv verändern.

Die Epigenetik steht noch am Anfang, doch zeigt sie schon jetzt, wie falsch es wäre, sein Schicksal aus der Hand zu geben, weil man glaubt, es liege ohnehin in den Genen. Dem genetischen Fatalismus ist die Grundlage abhandengekommen. Das Erbgut lässt uns einen großen Spielraum. Theoretisch könnte es zwei extreme Zustände annehmen: entweder gar nicht oder vollständig geprägt.

„Das Leben“, sagt Moshe Szyf, „liegt irgendwo dazwischen.“

Wo es sich einpendelt, darüber entscheidet jeder mit.

JÖRG BLECH