

**D**ie Maus hat Angst. Einmal wird ihre Atemluft mit Kohlendioxid angereichert, ein andermal wird der Boden unter ihren Füßen erwärmt. All das geschieht in einem Maß, das gewöhnlichen Mäusen wenig ausmachen würde. Aber diese Labormaus ist anders. Sie ist überempfindlich und reagiert panisch. Damit verhält sie sich wie eine Gruppe weiterer Versuchstiere – und ist zugleich systematisch verschieden von einer Kontrollgruppe.

So weit scheint das ein gewöhnliches verhaltensbiologisches Experiment zu sein. Kurios ist, dass die ängstlichere Gruppe und die Kontrollgruppe gleich aufgewachsen sind und auch unter sonst identischen Bedingungen leben. Woher kommt dann bloß der Unterschied? Selbst die direkten Vorfahren aller Tiere wurden gleich behandelt. Nur bei den Großvätern findet sich ein Unterschied: Diese mussten sich bei der einen Gruppe als Jungtiere vier Tage hintereinander täglich an ein neues fremdes Muttertier gewöhnen. Für die Mäuse ein vergleichsweise sanftes, aber offenbar nachhaltiges Trauma.

Doch kann es wirklich sein, dass dieses Ereignis noch zwei Generationen später nachwirkt? Ist es möglich, dass eine Maus besonders ängstlich ist, weil ihr Urahn in früher Jugend schlimme Erfahrungen machen musste? Inzwischen gibt es eine Vielzahl von Studien, die exakt diesen Zusammenhang nahelegen. Eine wachsende Zahl von Therapeuten möchte Menschen sogar von den Traumata der Vorfahren befreien. Dabei ist umstritten, ob die vorwiegend in Tieren gewonnenen Erkenntnisse auf uns übertragbar sind, wie man die Effekte misst und vor allem: wie man sie – sofern existent – erfolgreich behandeln kann.

Egal bei welcher Art von Nagetier die Forscherinnen und Forscher schauen, egal mit welcher Art von stark prägendem Umwelteinfluss sie experimentieren: Immer wieder finden sie Hinweise, dass diese Prägungen vererbt werden können. Seien es fehlernährte oder leicht vergiftete Ratten, schwach überhitzte Meerschweinchen oder traumatisierte Mäuse. Der jeweilige Reiz verändert offenbar nicht nur das betroffene Tier, sondern beeinflusst auch die Gesundheit der folgenden Generationen – und das, obwohl diese dem Auslöser ihrer Prägung nie begegnen.

Erst kürzlich publizierte ein italienisch-kanadisches Team um Marco Battaglia in *Science Advances* die Resultate mit den ängstlichen Mäusen. Verantwortlich für die panischen Reaktionen der Tiere ist in allen drei Generationen eine molekulare Veränderung in bestimmten Hirnzellen. Dort ist die sogenannte Epigenetik einiger Gene abgewandelt. Der eigentliche Bauplan dieser Erbanlagen – der DNA-Code – ist zwar unverändert, aber die Gene können wegen kleiner biochemischer Umbauten in ihrer Umgebung besonders leicht abgelesen und damit in ihrer Aktivität verändert werden. Das macht die Nervenzellen erregbarer, was letztlich die Überempfindlichkeit der Tiere erklärt.

Spannend ist nun, dass alle drei Generationen dieselbe epigenetische Besonderheit aufweisen. Panik und Schmerz lassen sich zudem bei den Tieren aller drei Generationen durch das Inhalieren eines Sprays verhindern, das die Epigenetik ausrickt. Die Forscher hoffen sogar, ein neues Mittel im Kampf gegen Angst- und Schmerzstörungen auch bei Menschen entdeckt zu haben. Das Spray namens Amilorid ist bisher als Entwässerungsmittel bekannt.

Doch wie haben die Mäuse die Information, dass ausgerechnet die Hirnzellen an dieser Stelle epigenetisch verändert sein sollen, an ihre Kinder und Enkel weitergegeben? Sie ist ja nicht in der DNA gespeichert. Und schon gar nicht in der Keimbahn, also in Samen- oder Eizellen. Und sie stammt im Experiment auch lediglich von den Vätern. Die aber hatten keinerlei direkten Kontakt mit ihren Nachkommen.

Hier werden die Forscher schmallippig: Die generationsüberschreitende epigenetische Übertragung von Umweltpassungen sei bei Säugetieren normalerweise eher beschränkt, räumt das Team ein. Bei Pflanzen, Würmern oder Fliegen ist zwar längst belegt, dass sie nicht nur die DNA vererben, sondern auch deren epigenetische Markierungen auf der DNA, welche die Ablesbarkeit der Gene regulieren. Bei Säugern und noch viel mehr bei Menschen ist das aber hochumstritten. Denn Säugetiere löschen die epigenetische Programmierung ihrer Keimbahn-DNA zweimal: erstens wenn sie Ei- oder Samenzellen bilden, zweitens direkt nach der Befruchtung. Umweltpassungen werden sozusagen wiederholt auf null gesetzt, damit das neue Leben unbelastet starten kann.

Immerhin zeigen Studien, dass diese „Reprogrammierung“ nicht immer vollständig ist. Und es gelang im Experiment mit Mäusen, befruchteten Eizellen so et was wie epigenetische Botenstoffe in die

Könnte das Mädchen, das 1950 in einem Flüchtlingslager in Israel ausharren musste, ihr Trauma an ihre Kinder und Enkel weitergegeben haben?  
Foto Robert Capa/Magnum Photos/Agentur Focus



## Das Erbe des Horrors

Seelische Zerstörungen durch Krieg und Katastrophen können noch die Nachfahren psychisch belasten. Epigenetiker sind den Boten des Schreckens auf der Spur.

Von Peter Spork

neue Generation mitzugeben, sogenannte Mikro-RNAs. Diese scheinen im Zuge der Entwicklung des neuen Organismus in den passenden Zellen Anweisungen für eine neue, zielgerichtete Ausrichtung der epigenetischen Neuregulation zu liefern. Der US-Neurobiologin Tracy Bale von der University of Pennsylvania gelang es, allein durch die Gabe von neun künstlich hergestellten Mikro-RNAs in eine befruchtete Eizelle verhaltensauffällige Mäuse zu erzeugen. Die gleichen Mikro-RNAs hatte sie zuvor in den Spermien traumatisierter Tiere aufgespürt.

„Wir verstehen noch nicht ganz, wie epigenetische Veränderungen in der Keimbahn und über die gesamte Entwicklung hinweg bestehen bleiben können“, sagt Isabelle Mansuy, Neuro-Epigenetikerin an der Universität und ETH Zürich. Auch sie konnte mit ihrem Team die generationsüberschreitende Weitergabe epigenetischer Informationen per RNAs bei Mäusen belegen. Das würde zusammen mit der teils unvollständigen Reprogrammierung immerhin erklären, wie die direkte epigenetische Weitergabe der Folgen eines Traumas von Eltern an ihre Kinder funktioniert. Völlig offen bleibt aber trotzdem, wie das gleiche über viele Generationen hinweg gelingt.

Mansuy arbeitet seit 20 Jahren mit traumatisierten Mäusen und deren Nachkommen. Vergangenes Jahr gelang ihr der Nachweis, dass Effekte eines frühkindlichen Traumas bei den Nagern sogar über fünf Generationen auftreten können. Erst in der sechsten Generation fand das Team nichts Auffälliges mehr. Es sei also „denkbar, dass auch die Folgen einer Trauma-Exposition von Menschen an ihre Kinder oder sogar Enkelkinder weitergegeben werden“.

Dabei geht es indes nicht um konkrete Verhaltensweisen oder Ängste der Eltern. Diese sind in den Verknüpfungen des Nervensystems – den Synapsen – als

Gedächtnis gespeichert und werden durch das Verhalten oder die Einstellungen der Eltern übertragen. „Wenn ein Elternteil Angst vor Spinnen hat, wird es dies zeigen und darüber sprechen“, erklärt Mansuy, „das Kind wird dieser Angst ausgesetzt sein, sie wahrscheinlich spüren und dann Spinnen mit Angst assoziieren“. Kindern genügt mitunter ein eindrücklicher Moment, um die Angst der Eltern zu übernehmen. Die Eltern bekommen davon meist nichts mit.

Was aber vererben die traumatisierten Mäuse dann? „Einige der molekularen Veränderungen, die durch das Trauma hervorgerufen werden“, antwortet die Zürcherin. Diese sind am Entwicklungsprozess der nächsten Generation beteiligt und können den Ausgangszustand bestimmter Körperzellen so verändern, dass diese empfänglicher für die verschiedensten – positiven wie negativen – Einflüsse werden. Das bedeutet aber auch: Das Trauma der Eltern prägt deren Kinder ein Stück weit auch auf molekularbiologischem Weg. Die Nachkommen traumatisierter Mäuse zeigen daher oft die gleichen Symptome wie ihre exponierten Eltern. Je nach Kontext können sie aber auch auffallend widerstandsfähig und weniger stressanfällig sein. Und häufig kommt es zu Stoffwechselstörungen, einer Art Diabetes und Herzschwäche.

Übertragen auf den Menschen, wäre der Ausgangspunkt einer solchen Reaktionskaskade zum Beispiel, dass jemand aufgrund von chronischem Stress in der Kindheit oder wegen traumatisierender Kriegserfahrungen später im Leben Probleme mit der Regulation seiner Stresshormone hat. Das ist ein gut erforschtes Phänomen und lässt sich ebenfalls mit Veränderungen der Epigenetik in Körperzellen erklären. Als Folge entstehen nicht selten Depressionen oder ein metabolisches Syndrom mit Diabetes, Bluthochdruck und Übergewicht.

„Und solche Risiken könnten sich über epigenetische Veränderungen in den Keimzellen verankern“, sagt Mansuy, „in diesem Fall könnten die Veränderungen bei der Befruchtung an den Embryo weitergegeben werden und dann vielleicht auch bei den Nachkommen Symptome hervorrufen.“ Eine Risikokette, die in Nagern unabhängig voneinander mehrfach nachgewiesen wurde. Unklarheiten bestehen vor allem bei den zugrunde liegenden epigenetischen Mechanismen.

Doch auch hier macht man Fortschritte. Der kalifornische Stammzellforscher Juan Carlos Izpisua Belmonte vom Salk Institute in La Jolla veröffentlichte im Frühjahr mit seinem Team in *Cell* eine viel beachtete Studie.

Die Forscher veränderten zunächst gezielt die Epigenetik von embryonalen Mäusestammzellen und pflanzten diese in Leihmütter ein. Dann verfolgten sie über mehrere Generationen, was mit den epigenetischen Markierungen – in diesem Fall an die DNA angelagerte Methylgruppen – geschah: Zunächst verschwanden sie im Zuge der Reprogrammierung aus der Keimbahn. Aber dann wurden sie kurze Zeit später von den Zellen des neuen Embryos erneut angefügt. „Ein konkreter Schritt zum Nachweis der transgenerationalen epigenetischen Vererbung bei Säugetieren“, schreibt das Team. Doch die erfahrenen Epigenetiker Bernhard Horsthemke aus Essen und Adrian Bird aus Edinburgh, sind skeptisch. Sie haben in einem Kommentar alternative Szenarios für den beobachteten Effekt beschrieben.

Wie der Disput enden wird, bleibt vorerst offen. Genauso wie die Frage, ob und wie man all das wirklich auf den Menschen übertragen kann.

Das krankhafte Verhalten psychisch instabiler oder depressiver Eltern wirkt sich natürlich auch direkt auf deren Kinder aus. Nur in kontrollierten Experimenten wäre es möglich, die unter-

schiedlichen Einflüsse voneinander zu trennen. Und ein solches Experiment verbietet sich bei Menschen.

Ein paar Hinweise liefern Untersuchungen zur Epigenetik von Holocaust-Überlebenden und ihren Kindern. Es zeigte sich, dass verschiedene Gene, die eine Rolle bei der Regulation von Stresshormonen und des Immunsystems spielen, bei den Betroffenen tatsächlich epigenetisch verändert sind. Die Überlebenden selbst machte diese Veränderung besonders widerstandsfähig, bei ihren Kindern ist aber der gegenteilige Effekt zu beobachten. Das könnte erklären, wieso Nachfahren von Holocaust-Überlebenden ein erhöhtes Risiko haben, an posttraumatischen Belastungsstörungen, Depressionen oder Ängsten zu erkranken, folgern die Autorinnen, darunter Elisabeth Binder vom Max-Planck-Institut für Psychiatrie in München und Rachel Yehuda vom Mount Sinai Hospital in New York.

Angesichts der aktuellen Kriege in der Ukraine und in Israel drängt sich die Frage auf, was all diese Erkenntnisse für Betroffene bedeuten. Die gute Nachricht ist, dass epigenetische Anpassungen in der Regel umkehrbar sind. Bei Mäusen gelingt es, mit artgerechten „therapeutischen“ Maßnahmen die Vererbung der Risiken zu unterdrücken. Sogenannte „Epigenetik-Coaches“ verdienen schon heute Geld damit, auch Menschen von den vermeintlichen Kriegstraumata ihrer Groß- und Urgroßeltern zu erlösen. Was sie dabei genau bekämpfen, ist unklar.

Umso wichtiger wird also die Prävention, die offenbar nicht früh genug ansetzen kann. Aus Kriegsgebieten geflüchtete Kinder und Erwachsene sollten möglichst schnell und möglichst effektiv behandelt werden, damit das Risiko einer Folgestörung sinkt. Denn deren Auftreten belastet nicht nur die Betroffenen selbst, sondern erhöht wahrscheinlich auch das Erkrankungsrisiko der Nachkommen.

### WOCHENSCHAU

#### Mit Viren gegen Krebs

Das Glioblastom – ein Gehirntumor – ist eine der aggressivsten Krebsformen, die es gibt. Nach der Diagnose überleben die Betroffenen gewöhnlich kaum mehr als ein Jahr, auf Therapien springt der Krebs nicht gut an. Eine aktuelle Studie in *Nature* gibt Grund zur Hoffnung: Forscher des Brigham and Women's Hospital in Boston haben ein Herpes-simplex-Virus genetisch so modifiziert, dass es die Krebszellen infiziert und das Immunsystem aktiviert, um sie zu bekämpfen. Das Glioblastom unterdrückt Immunzellen in naher Umgebung, sodass der Krebs ungestört wachsen kann. Die Forscher veröffentlichten die Ergebnisse einer Phase-I-Studie, bei der 41 Glioblastom-Patienten mit einer besonders aggressiven Krebsform das Virus „CAN-3110“ in einer Operation direkt in das Gehirn appliziert bekamen. Ohne Behandlung wären ihnen nur wenige Monate geblieben. Am längsten lebten nun jene, die bereits Antikörper gegen ein HSV-Typ 1 hatten und deren Immunzellen stark aktiviert wurden. Sie lebten noch durchschnittlich 14 Monate. Bei immunnativen Patienten waren es trotz Behandlung nur 7,8 Monate. *kuro*

#### Ozon und Depression

Die Luftverschmutzung in Städten schadet der Gesundheit. Sie kann offenbar auch jungen Müttern auf die Stimmung schlagen. Wissenschaftler der Chinese Academy of Medical Sciences in Peking haben mit amerikanischen Kollegen die Daten von mehr als 340.000 Frauen analysiert, die zwischen 2008 und 2016 in Kliniken in Südkalifornien ein Kind geboren hatten. Die Luftverschmutzung an ihrem Wohnort wurde anhand dessen Adresse berechnet. Von den rund 25.000 Frauen, die an einer postpartalen Depression erkrankten, lebten besonders viele in Gegenden mit hohem Ozonanteil in der Atemluft, wie die Forscher in *JAMA* berichten. *kuro*

#### Akkus ohne Cobalt

Lithium-Ionen-Batterien sind die gängigsten Akkus, sie versorgen Mobiltelefone, Laptops und Elektroautos mit Strom. Allerdings verlieren sie mit jedem Ladevorgang Kapazität, was ihre Nutzungsdauer begrenzt. Zudem enthalten die Elektroden der Akkus das seltene Element Cobalt. Mit mehr als 50 Prozent der weltweiten Reserven verfügt nur die Demokratische Republik Kongo über nennenswerte Lagerstätten. Hier kommen 15 Prozent des Materials aus Kleinbergbau mit Kinderarbeit. Die industriellen Minen gehören mehrheitlich chinesischen Konzernen. Japanische Wissenschaftler haben nun das Cobalt in den Lithium-Ionen-Batterien ersetzt. Wie sie in *Nature Sustainability* berichten, nutzen sie stattdessen eine Kombination der Elemente Lithium, Mangan, Sauerstoff, Silicium und Nickel. Diese sind weniger selten, und die Quellen sind weniger problematisch. Zudem hat die Batterie mit dem neuen Elektrodenmaterial eine um 60 Prozent höhere Energiedichte und verliert nach tausend Ladezyklen, was etwa einer dreijährigen Laufzeit entspricht, nur 20 Prozent ihrer Speicherkapazität. Die Spannung der cobaltfreien Batterien liegt bei 4,4 Volt, die heute genutzten Lithium-Ionen-Batterien schaffen typischerweise 3,2 bis 3,7 Volt. *zbi*

#### Kleiner geht's nicht

Ein neuartiger Teilchenbeschleuniger passt bequem auf einen Mikrochip. Physikern von der Universität Erlangen-Nürnberg ist es gelungen, Elektronen in einem 0,5-Millimeter langen und 200-Nanometer dünnen Kanal zu beschleunigen. Die Teilchen wurden mit einem extrem kurzen Laserpuls von einigen Femtosekunden Dauer auf eine Energie von maximal zwölf Kilo-elektronenvolt aufgeladen. Im Vergleich zu früher erreichten Werten entspricht das einer Steigerung von 43 Prozent, schreiben die Forscher um Tomáš Chlouba in *Nature*. Das Ziel ist es nun, die Energie der beschleunigten Elektronen um einen Faktor 100 zu steigern. Das würde für Anwendungen in der Medizin reichen. *mlf*