

1. Early Life Care Konferenz Salzburg

Neurobiologische und epigenetische Auswirkungen von perinataler Stresserfahrung auf die Entwicklung von Gehirn und Verhalten: Neue Erkenntnisse aus der (tier)experimentellen Forschung

Prof. Dr. Jörg Bock,

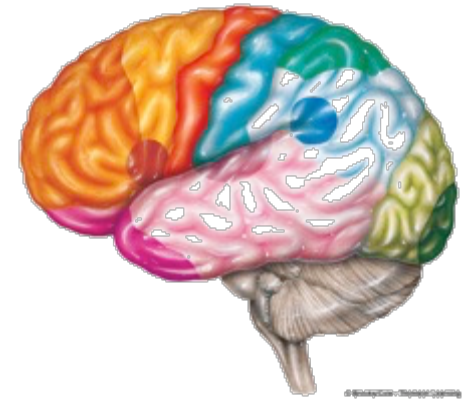
Institut für Biologie, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg



Neurobiologische und epigenetische Auswirkungen von perinataler Stresserfahrung auf die Entwicklung von Gehirn und Verhalten

Das Gehirn, ein Netzwerk

kurze Einführung, funktionelle Gliederung, Entwicklung

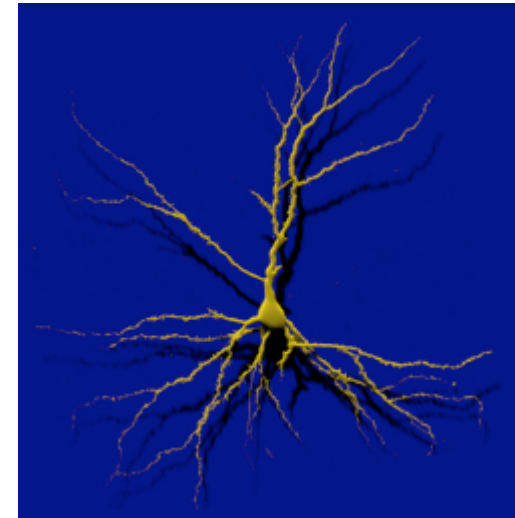


Frühes Trauma und Gehirnentwicklung

Gen- x Umweltinteraktion, Geschlechtsspezifität

Epigenetik, Schnittstelle zwischen Genen und Umwelt

Einführung, Bedeutung für die Gehirnentwicklung



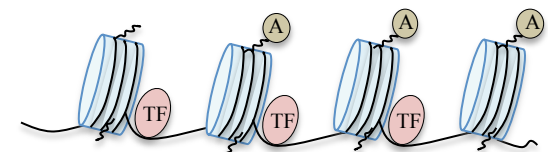
Vererbung erworbener Eigenschaften

Übertragungswege: Verhalten, Epigenetik oder Beides?

Hatte Lamarck doch recht?

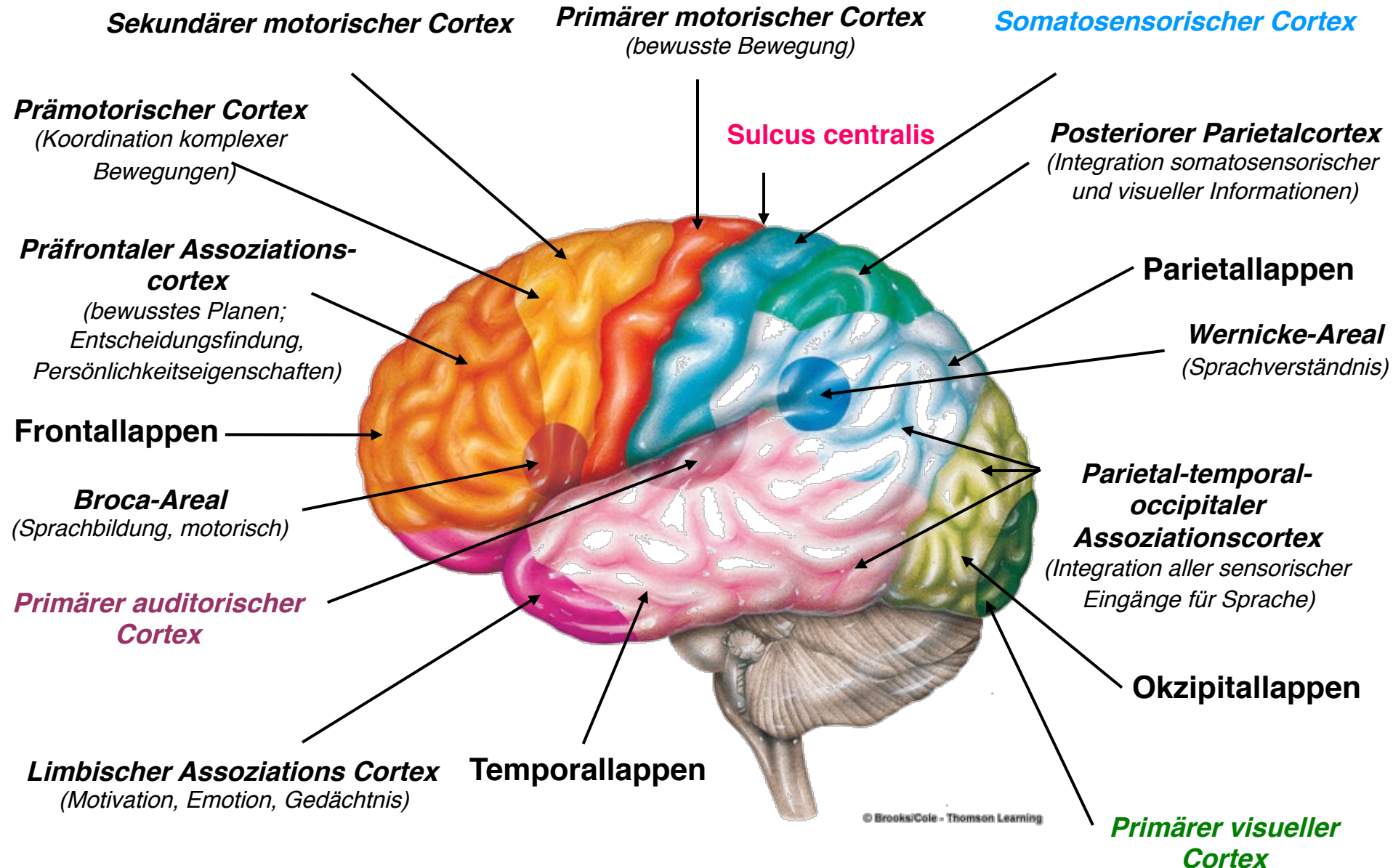
Resilienz

Vererbt oder Erlernt?



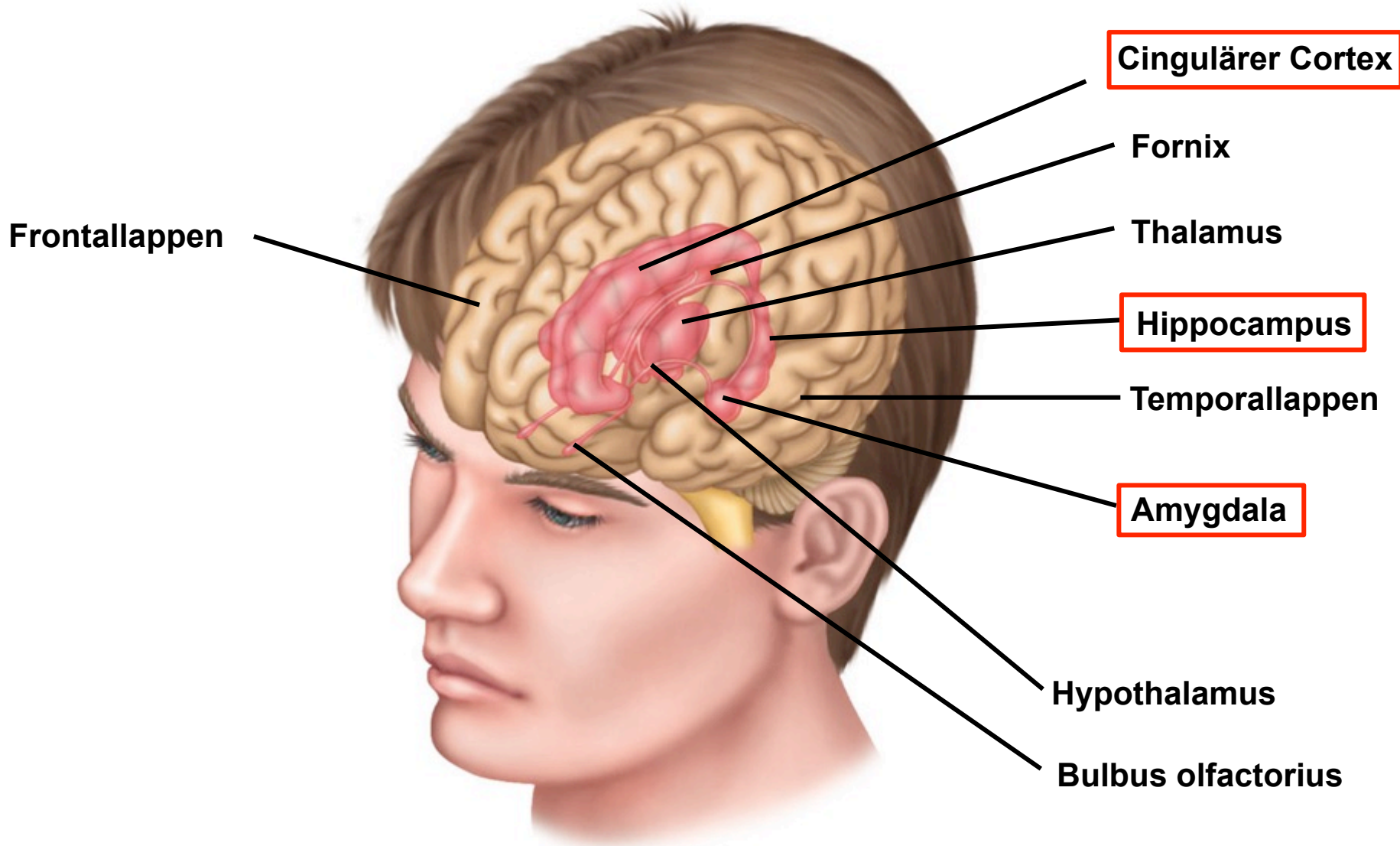
Das Gehirn

Funktionelle Gliederung



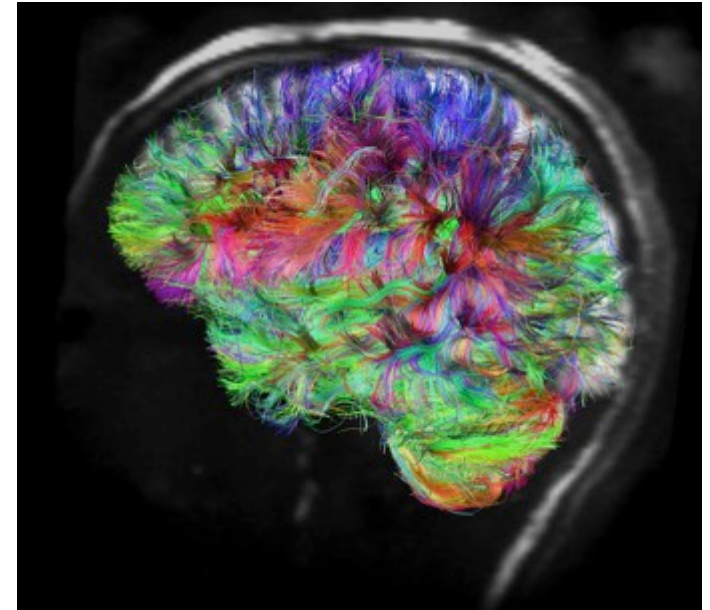
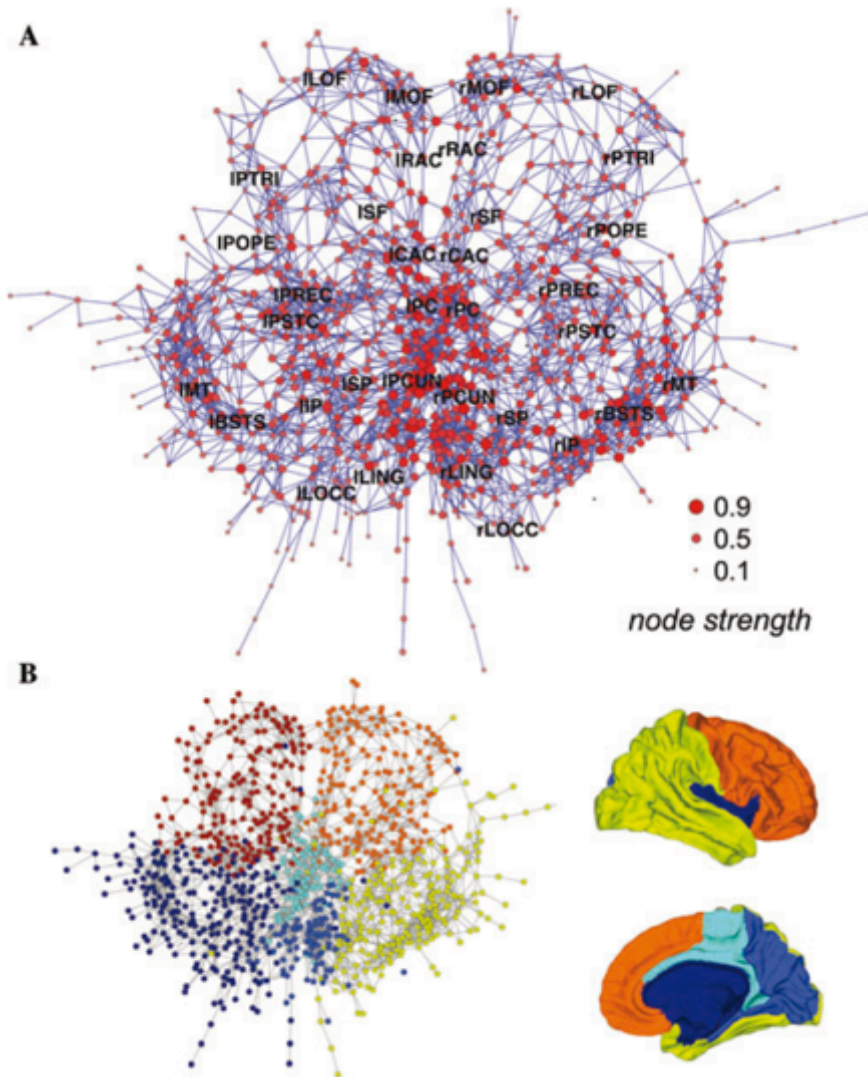
Das limbische System

System für Lernen, Gedächtnisbildung und emotionales Verhalten



Das Gehirn

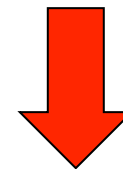
Ein kompliziertes Netzwerk



Scan V.J. Wedeen and L.L. Wald, Martinos Center for Biomedical Imaging, MGH (Massachusetts General Hospital), Boston

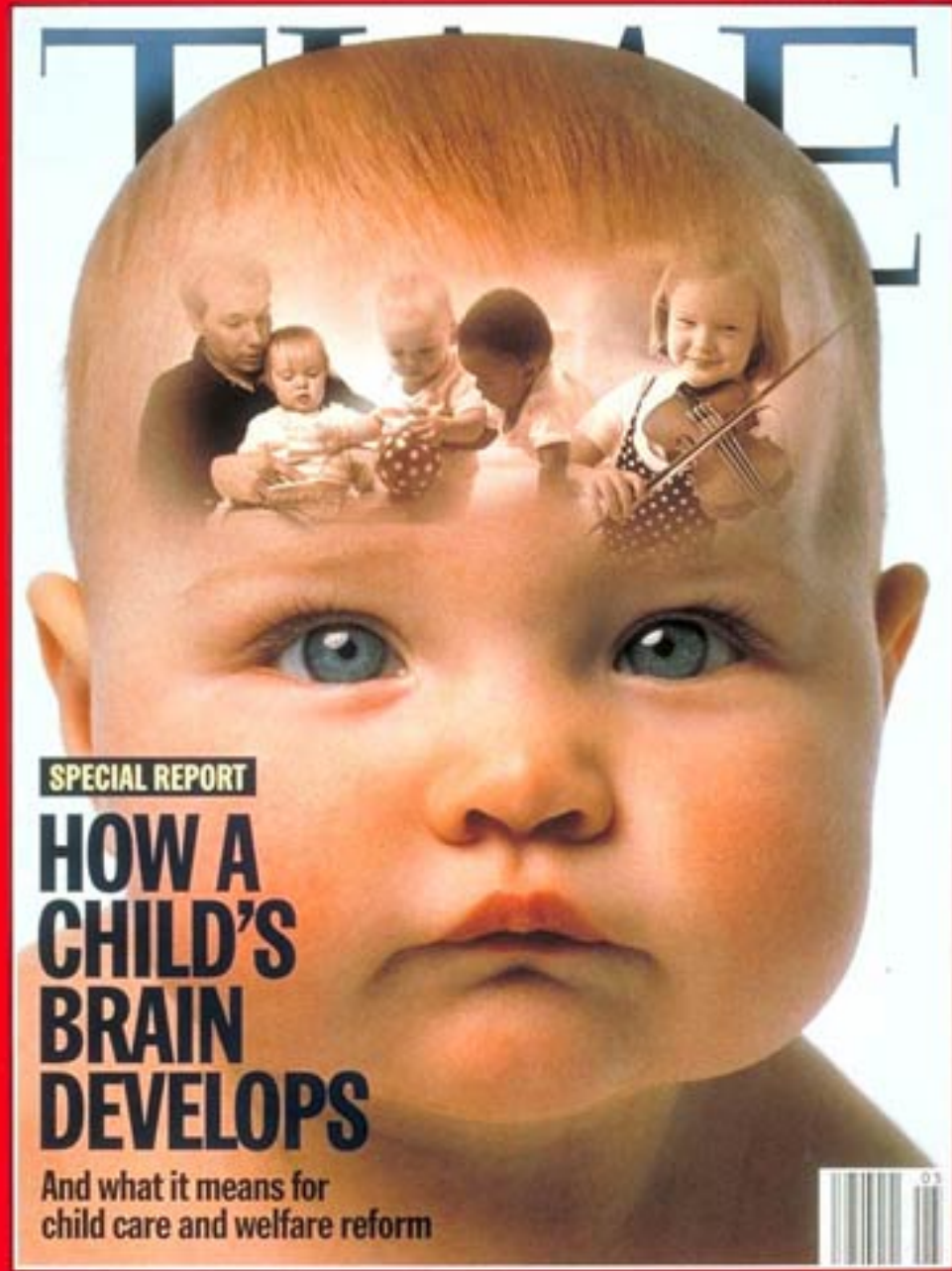
Aber:

Die Netzwerke sind nicht fest verdrahtet, sie werden ständig verändert.



Plastizität !

The human connectome: a complex network
Sporns, O.; Ann. N.Y. Acad. Sci. 1224 (2011) 109–125



SPECIAL REPORT

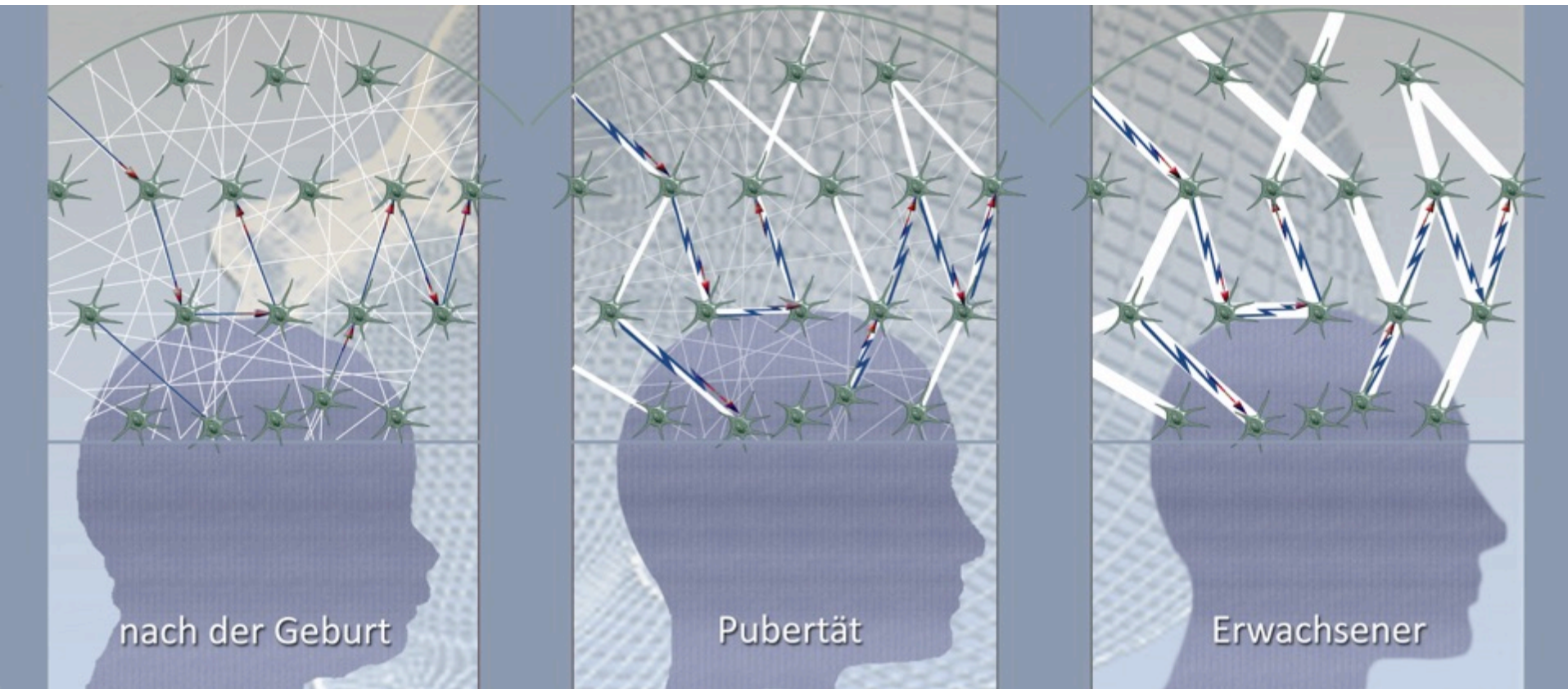
HOW A CHILD'S BRAIN DEVELOPS

And what it means for
child care and welfare reform

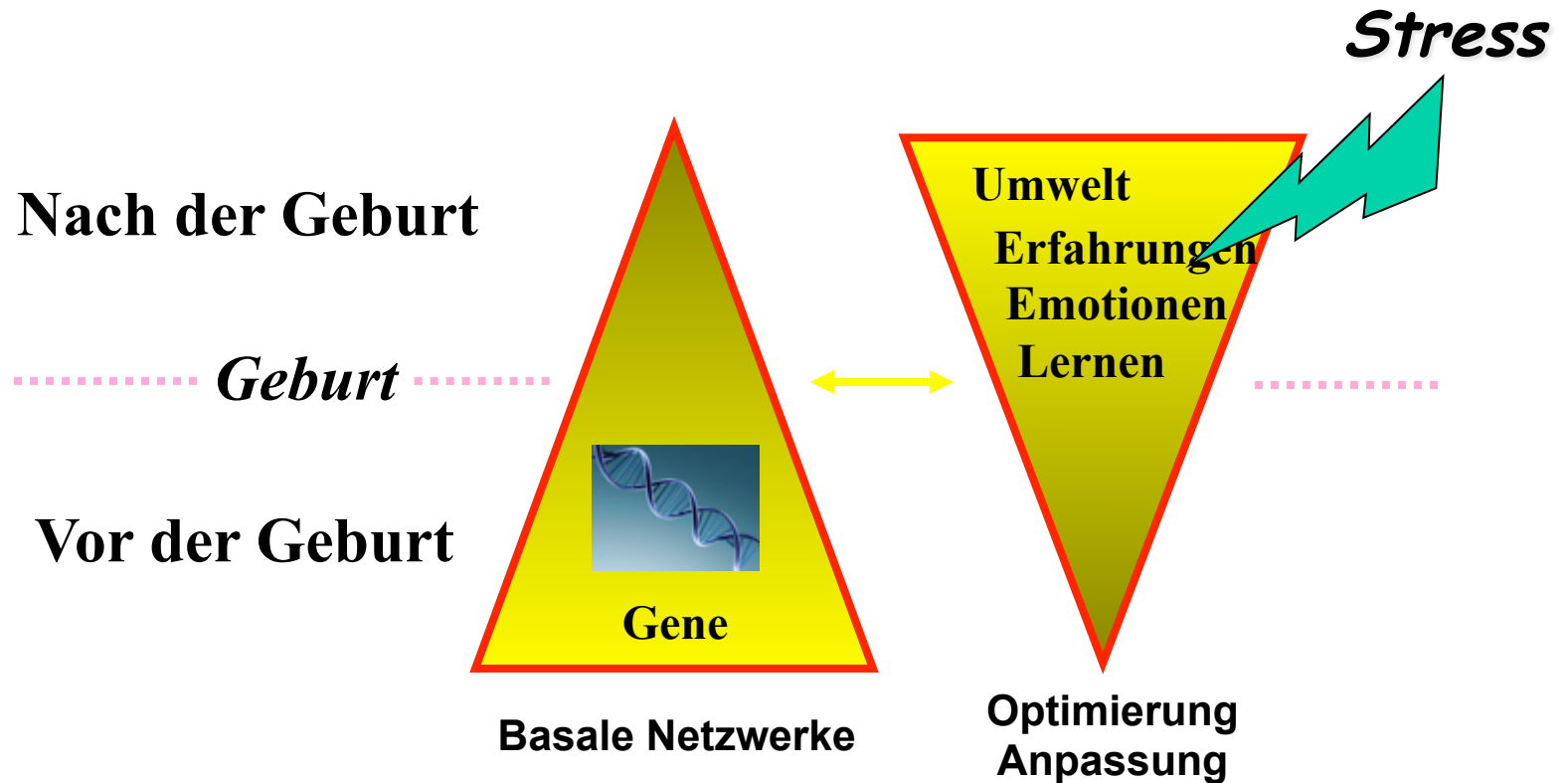


Postnatale Veränderungen synaptischer Verschaltungen *Synapsenbildung und Eliminierung im menschlichen Gehirn*

Die Umwelt als Modulator?

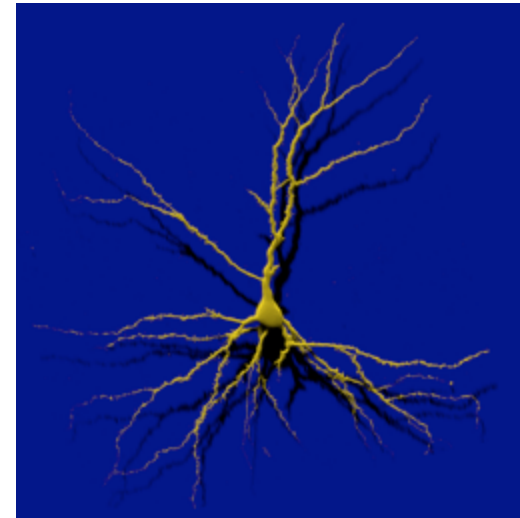
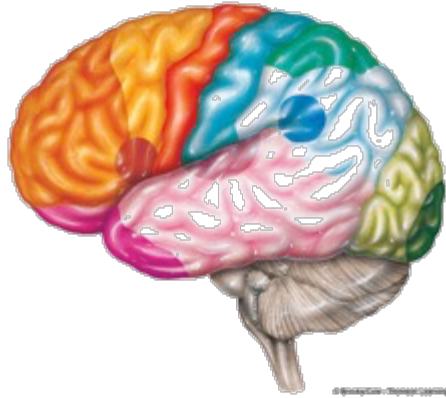


Lern- und Erfahrungsprozesse modulieren die genetischen und molekularen Entwicklungsprogramme



Vorteil: Optimal an die Umweltbedingungen angepaßte Schaltkreise des Gehirns (sensorisch, motorisch und emotional)

Nachteil: Vulnerabilität, d.h. Anpassung an negative oder fehlende Umweltstimulation („funktionelle Narben“), die die intellektuellen und emotionalen Fähigkeiten langfristig einschränken



Der Einfluß von Störungen in der sozio-emotionalen Umwelt auf die Entwicklung des Gehirns

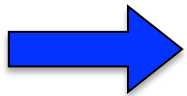
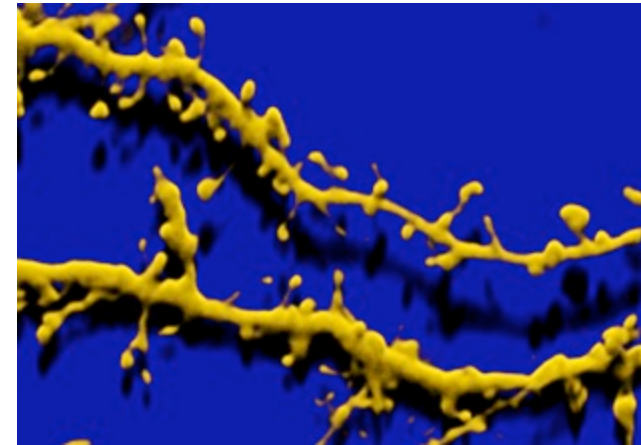
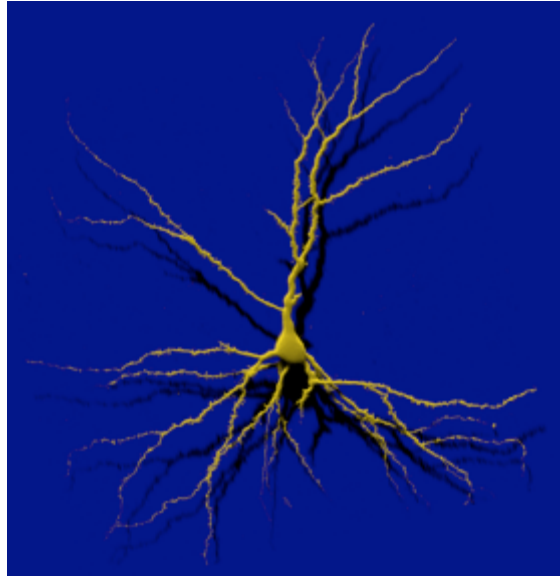
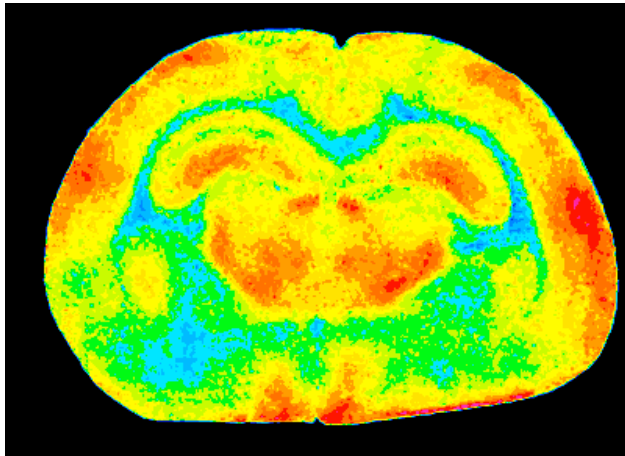
Translationale Forschung

Übertragung von Befunden am Tier auf den Mensch und umgekehrt

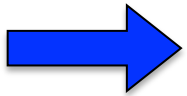


Neuronale Veränderungen nach frühem Trauma/Stress

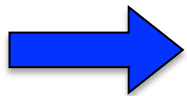
Perinatale Stresserfahrungen induzieren stabile Veränderungen (strukturell, physiologisch) spezifischer neuronaler Netzwerke im limbischen System und im Präfrontalkortex
(Bock & Braun, 2011; Braun & Bock, 2011; Bock et al. 2014; Bock et al., 2015)



Geschlechtsspezifisch !



Korrelation mit Symptomen von Depression, ADHS, Angsterkrankungen



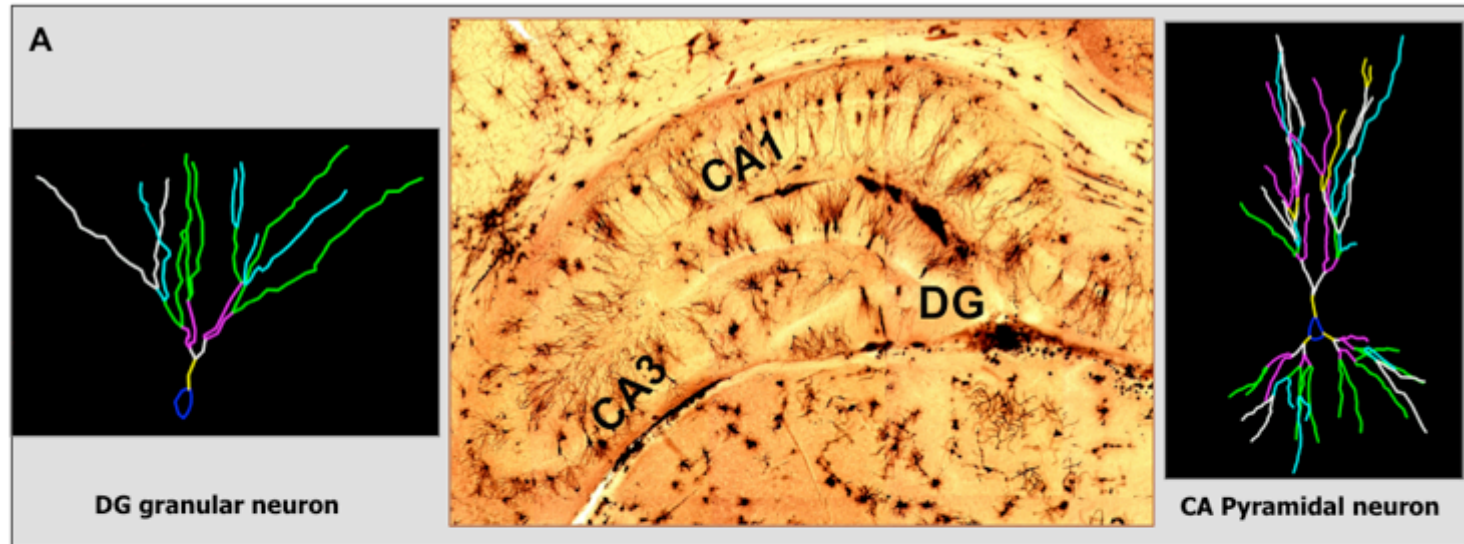
Aber Achtung! Stress ist nicht immer mit negativen Konsequenzen verbunden!

Adaptive Veränderungen nach frühem Stress → Social Buffering ! Resilienz !

Pränatale Programmierung

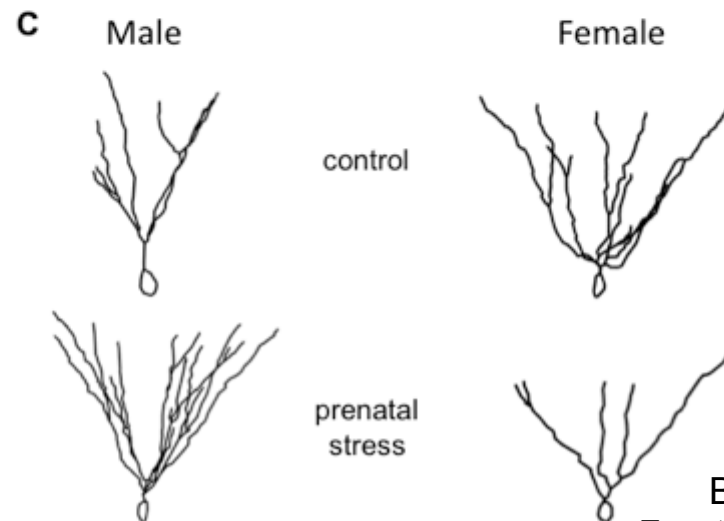
Stress während der Schwangerschaft (prenatal stress) führt zu geschlechtsspezifischen Veränderungen in präfrontalen und limbischen Gehirnregionen

Hippocampus (Gyrus dentatus, DG)



B

Male	Female
Spines	
↑	↓
Length	
↑	↓
Complexity	
↑	↓



Elterndeprivation führt zu Verhaltensveränderungen (Degus)



erhöhte Aktivität
(Exploration)



Hyperaktivität

verminderte Reaktivität
gegenüber artspezifischen
Vokalisationen



Aufmerksamkeitsdefizit

Lerndefizit
(Belohnungslernen)

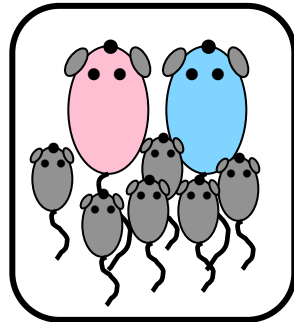
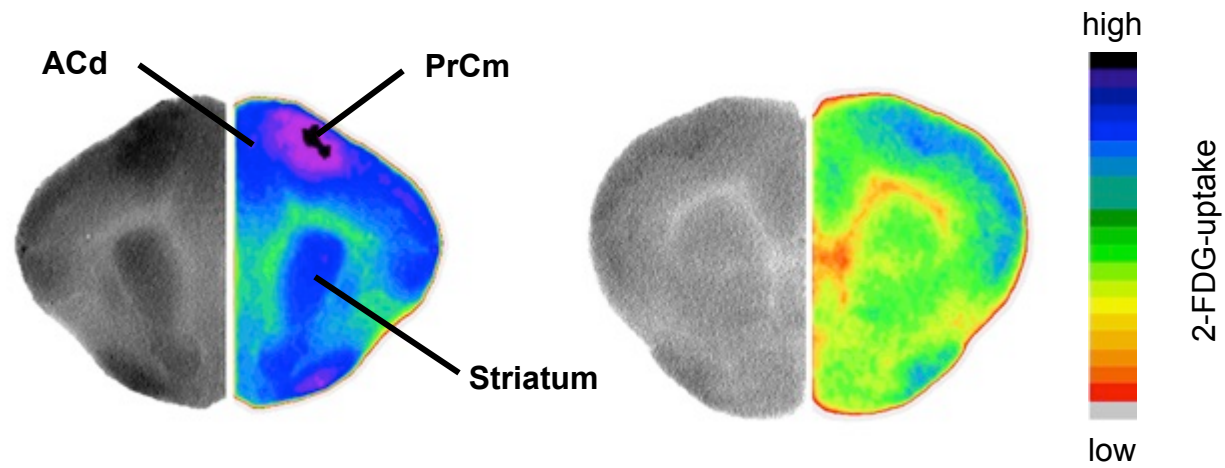


Impulsivität

Symptome v. ADHD (ADHS)
Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung

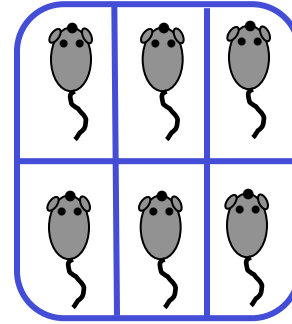


Reduzierte metabolische Gehirnaktivität während Elterndeprivation in Degus



+ Eltern

Cortisol 



Separation

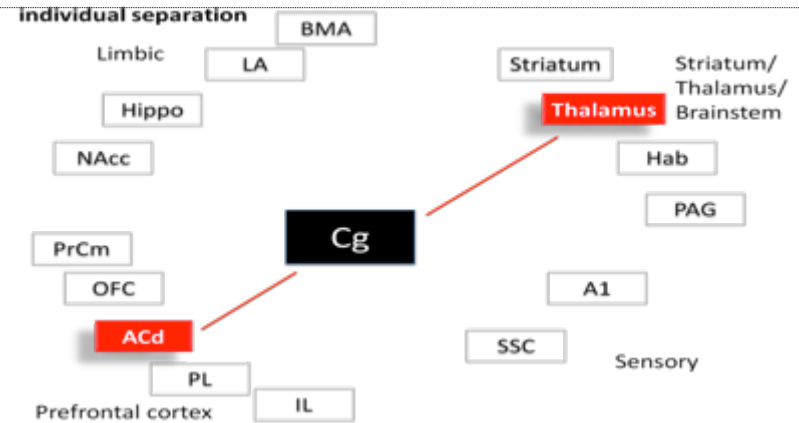
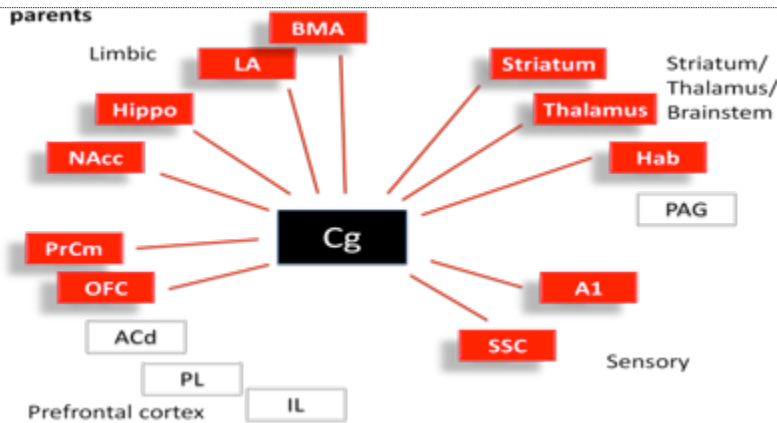
Cortisol 

Veränderte Netzwerkaktivität während Elterndeprivation in Degus

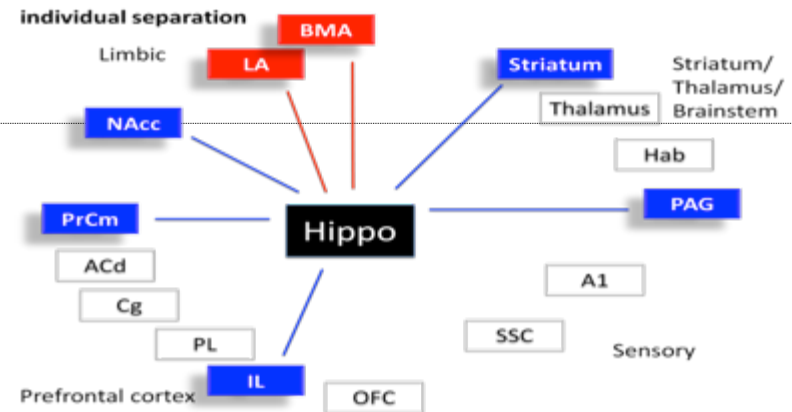
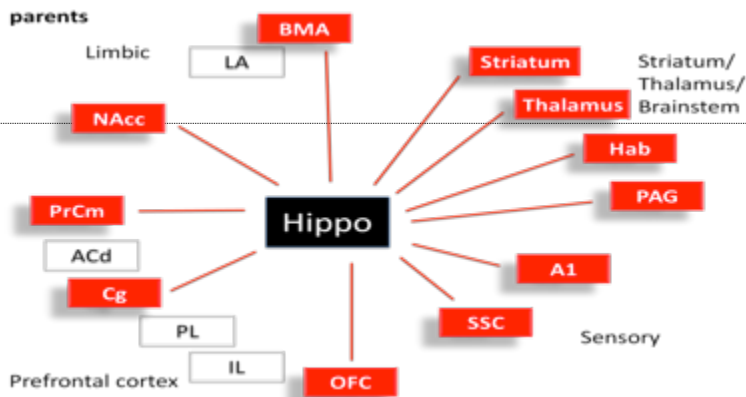
Cingulate Cortex (Cg) functional coupling

+ Eltern

Separation

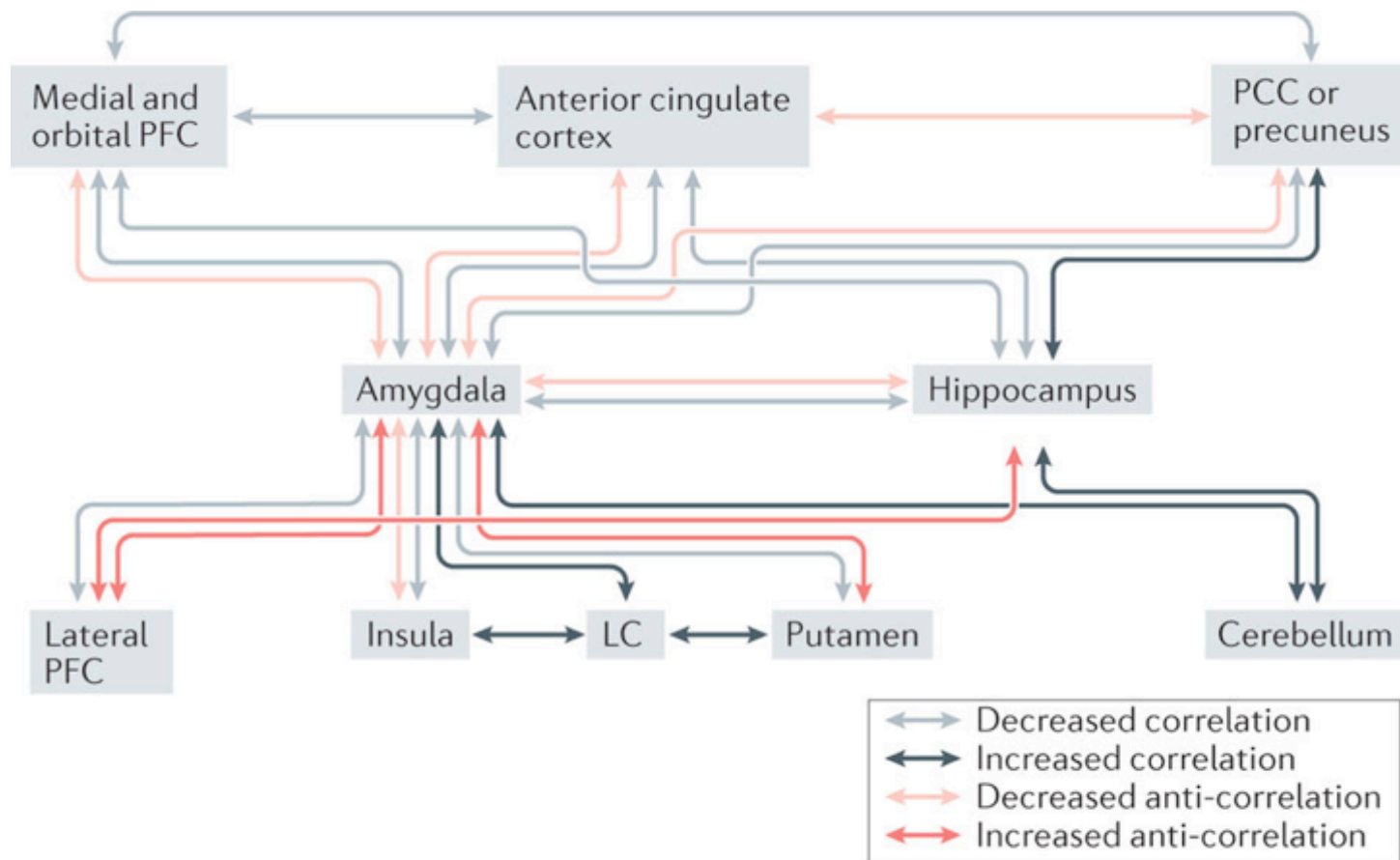


Hippocampus (Hippo) functional coupling

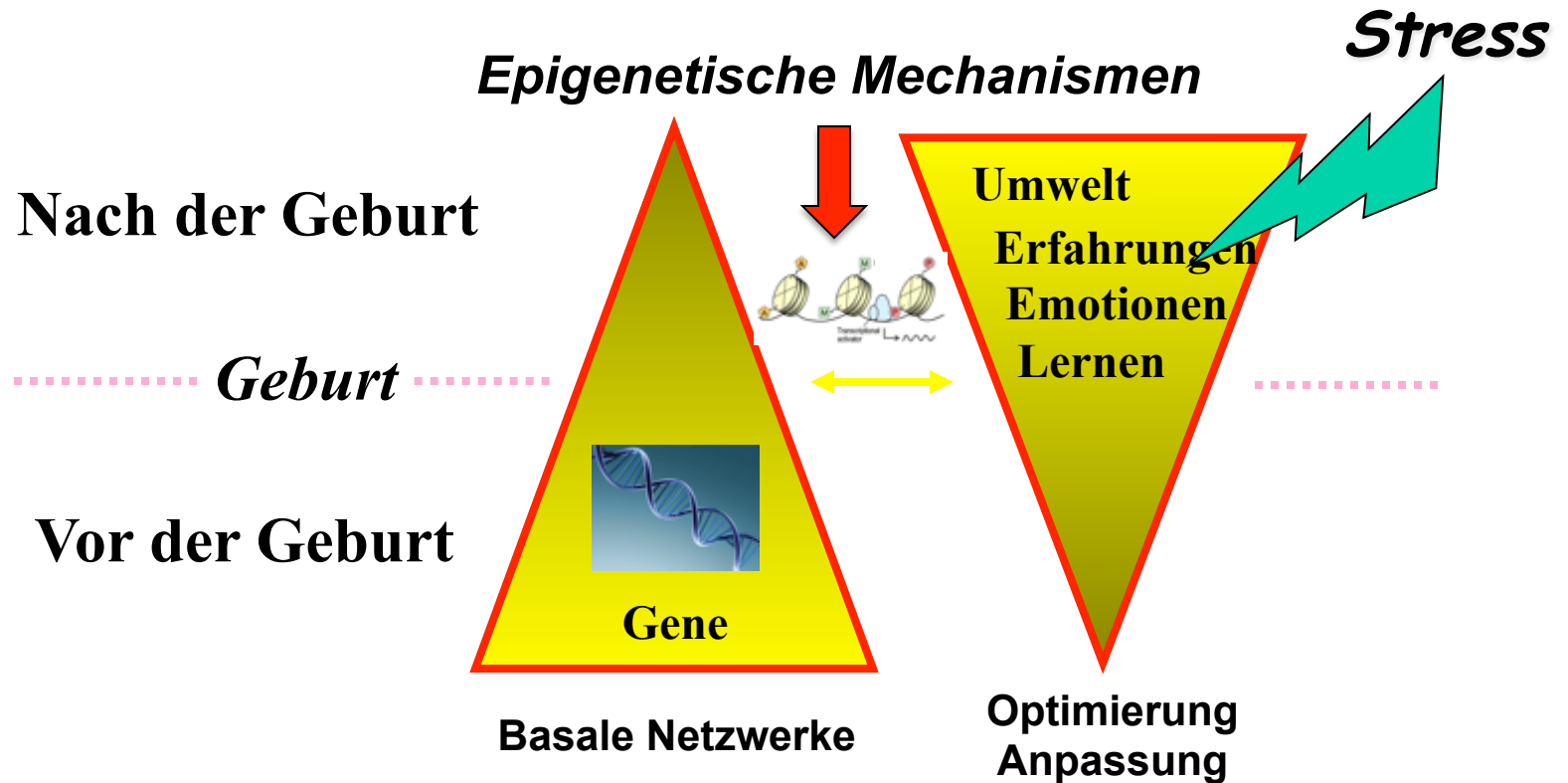


Strukturelle und funktionelle Veränderungen nach frühen Traumaerfahrungen (Missbrauch in früher Kindheit)

Veränderte Netzwerkaktivität



Lern- und Erfahrungsprozesse modulieren die genetischen und molekularen Entwicklungsprogramme



Vorteil: Optimal an die Umweltbedingungen angepaßte Schaltkreise des Gehirns (sensorisch, motorisch und emotional)

Nachteil: Vulnerabilität, d.h. Anpassung an negative oder fehlende Umweltstimulation („funktionelle Narben“), die die intellektuellen und emotionalen Fähigkeiten langfristig einschränken

Epigenetik

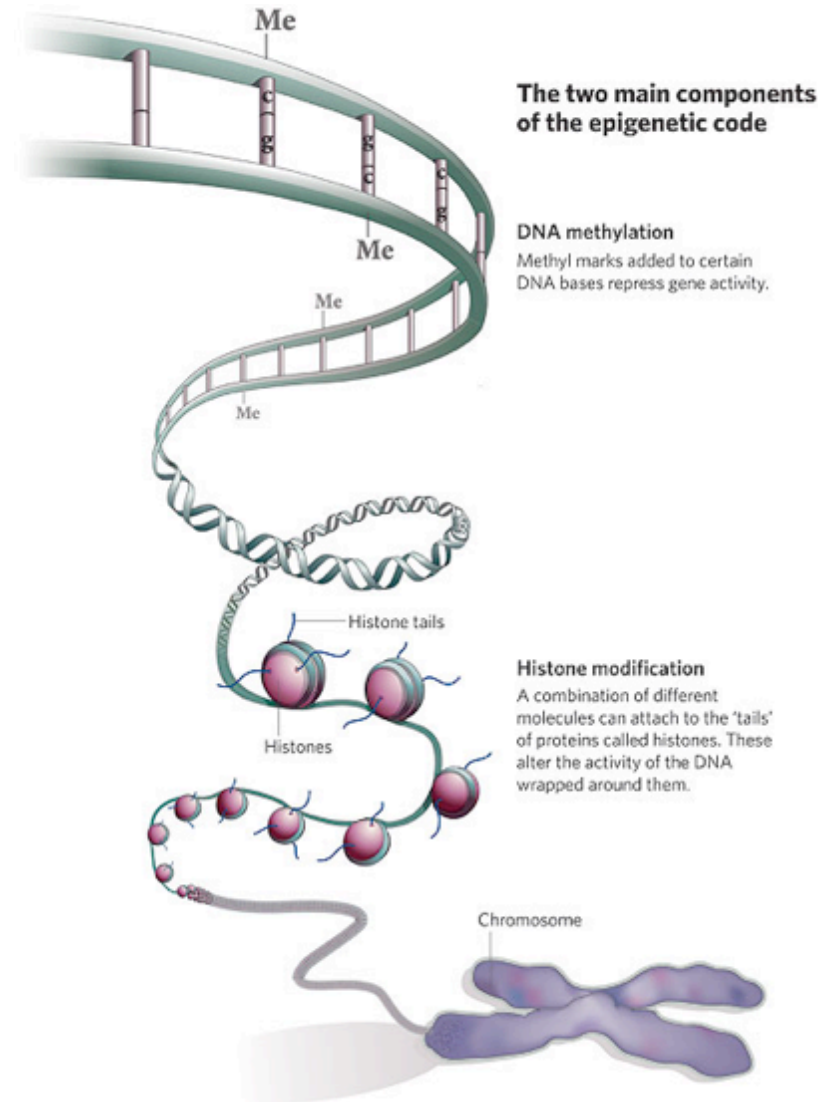
Was bedeutet Epigenetik?

- übergeordnete Ebene der genetischen Regulation

- > Keine Veränderungen der DNA-Sequenz selbst!

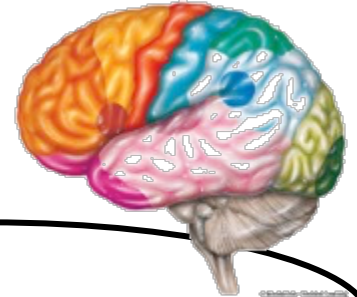
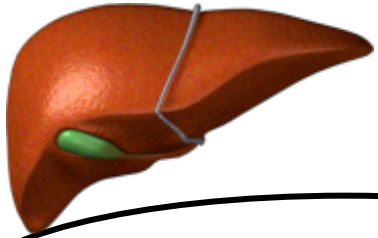
- per Epigenetik wird reguliert, wann und in welchem Ausmaß welche Gene an- oder ausgeschaltet werden

- => Flexibilität des Erbguts wird erhöht



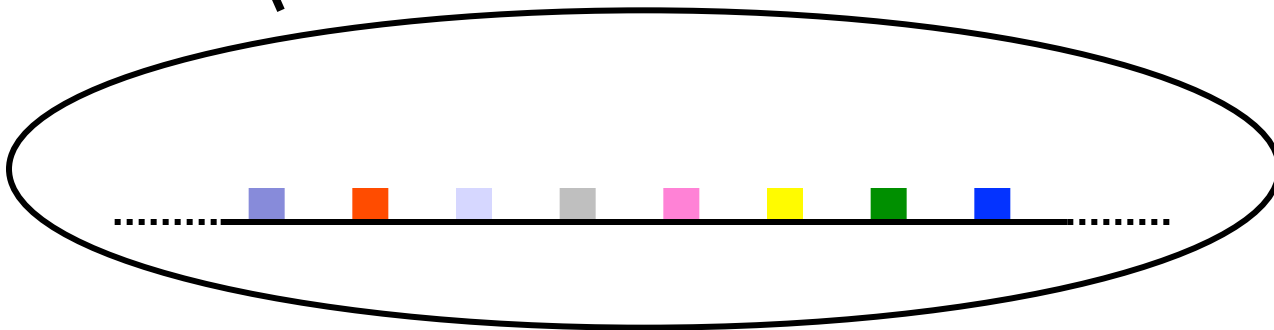
Epigenetik

Entwicklung, Differenzierung und Aufrechterhaltung der zellulären Identität



Leberzelle

Nervenzelle

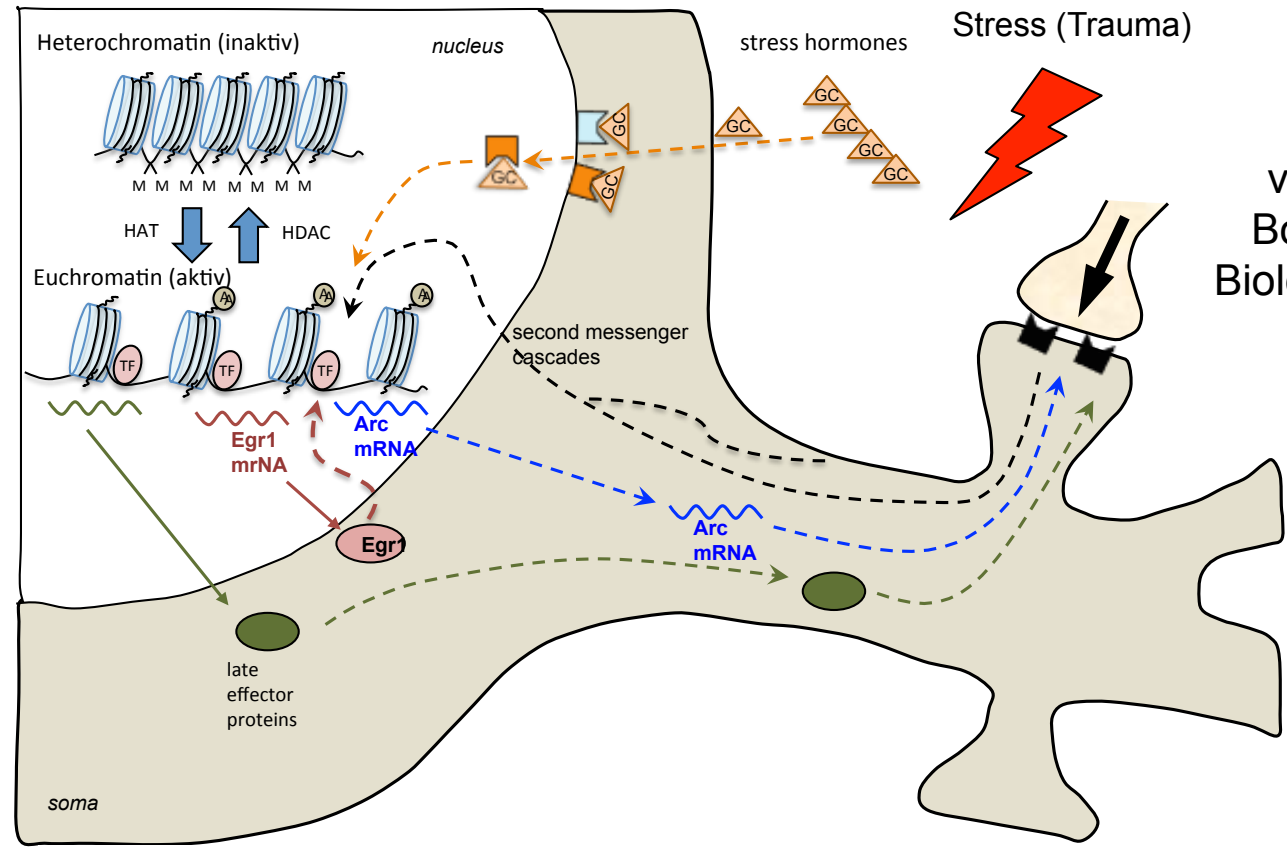


Undifferenzierte Zelle

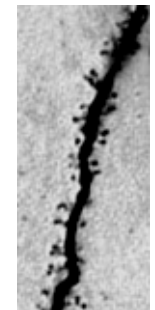
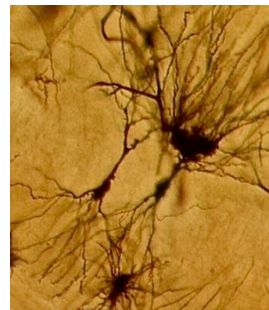
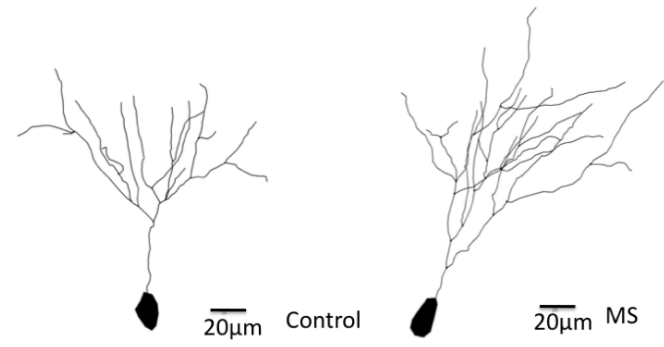
Früher Stress (Mutterseparation) induziert akute epigenetische Veränderungen (Histonacetylierung)



Stressinduzierte Histonacetylierung reguliert erhöhte Expression synaptischer Plastizitätsgene



verändert nach
Bock et al. 2015,
Biological Psychiatry



Xie et al. 2013,
J Neurochemistry

Lamarckismus

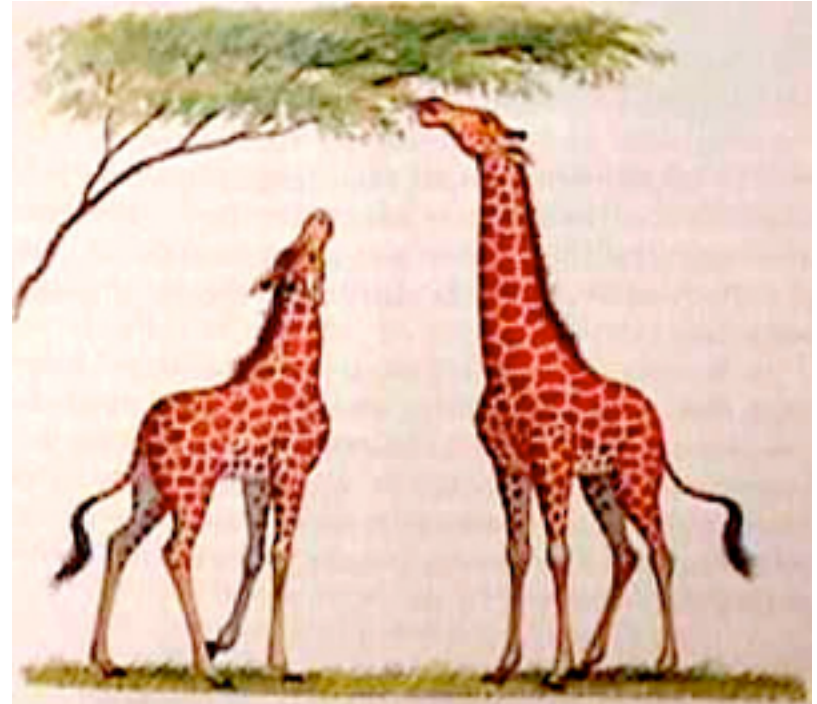
Vererbung erworbener Eigenschaften

Life Science; Bierer L.M., Fisher V Lien, 1984;
Publisher: D.C. Heath and Company / McDougal Littell Inc.



Jean-Baptiste Pierre Antoine de Monet,
Chevalier de Lamarck
1744-1829

(C. Thevenin (1802–03)/Private
CollectionN/Bridgeman Art Library)
[https://commons.wikimedia.org/wiki/
File:Jean-Baptiste_de_Lamarck.jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Jean-Baptiste_de_Lamarck.jpg)



Epigenetische Sichtweise der Ontogenie
(Entwicklung eines einzelnen Lebewesens)



Vererbbar auf die Nachkommen ?

Die Epigenetik der Mutter-Kind-Beziehung

Transgenerationale Übertragung traumatischer Erfahrungen (Stress)

Soziale (Verhaltens-)Übertragung

Unabhängig von der Keimbahn!

Kein stabiler, permanenter Effekt!

Muss in jeder Generation erneut etabliert werden !



Beispiel:

Einfluss mütterlichen Verhaltens auf die DNA-methylierung des GR-Gens
(Weaver, Meaney, Champagne)

Keimbahn-Übertragung

Abhängig von der Keimbahn!

Stabile, generationsübergreifende Veränderung!

Aber: Das experimentelle Setup ist kritisch!



Beispiel:

Generationsübergreifender Einfluss früher Stresserfahrungen
(Mansuy)

Umwelt und Epigenetik

Programmierung durch frühe Kindheitserfahrungen

“Schlechte“ Mutter



“Gute“ Mutter



“Gute“ Mutter



Mother
high licking/grooming

Pup

Junge
Nachkommen

Increased
serotonin
tone

Increased NGF1-A
expression in
hippocampus

Demethylation
of GR exon 1,
acetylation of histones
around GR

Permanent increase
in NGF1-A
driven GR
expression
in hippocampus

Epigenetisch regulierte Veränderungen der
Expression von Stresshormonrezeptoren

“Gute“ Mutter



Erwachsene
Nachkommen

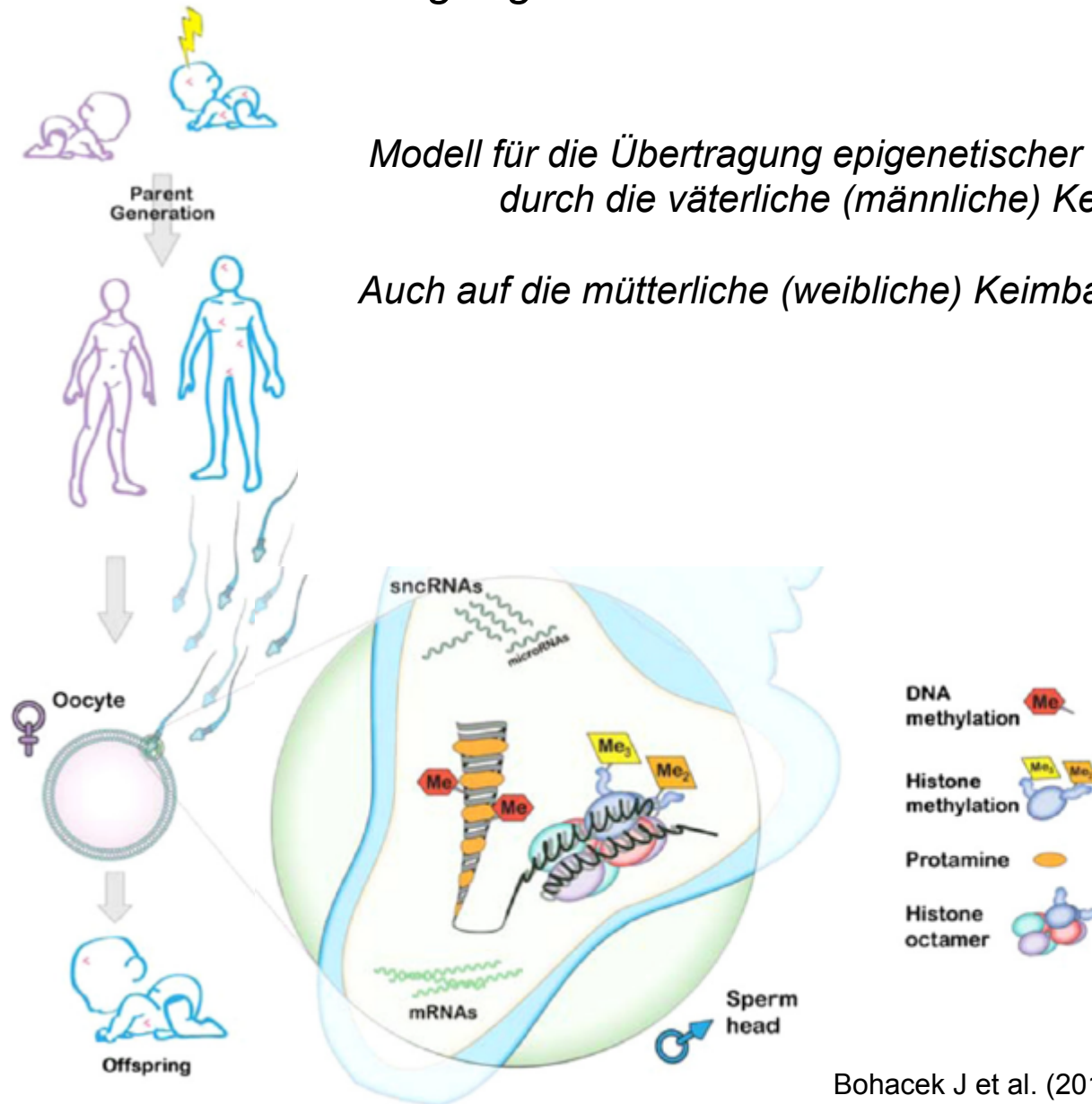


Adult
High hippocampal GR
Low glucocorticoid levels
High licking/grooming behavior

Erin Boyle

Umwelt und Epigenetik

Transgenerationale Übertragung umweltinduzierter Effekte (Stress)



Modell für die Übertragung epigenetischer Veränderungen durch die väterliche (männliche) Keimbahn

Auch auf die mütterliche (weibliche) Keimbahn übertragbar!

Umwelt und Epigenetik

Transgenerationale Übertragung umweltinduzierter Effekte (Stress)



06.05.2014

Epigenetik

Stress im Sperma

Können in der Kindheit erlebte Traumata sogar weitervererbt werden? Schweizer Forscher sind davon überzeugt und glauben damit eine Erklärung gefunden zu haben, warum in manchen Familien psychische Störungen gehäuft auftreten.

Small non-coding RNAs (sncRNAs) – nicht kodierende RNAs

Umwelt und Epigenetik

*Transgenerationale Übertragung erworbener Eigenschaften/Erfahrungen
(Humanstudien)*



<http://www.nestle.com/media/newsandfeatures/nestle-research-epigenetics>
<http://psychicbea.co/wp-content/uploads/2017/07/images-7.jpg>

Intergenerationale Übertragung epigenetischer Markierungen beim Menschen

Archival Report

Biological
Psychiatry

Holocaust Exposure Induced Intergenerational Effects on *FKBP5* Methylation

Rachel Yehuda, Nikolaos P. Daskalakis, Linda M. Bierer, Heather N. Bader, Torsten Klengel, Florian Holsboer, and Elisabeth B. Binder

ABSTRACT

BACKGROUND: The involvement of epigenetic mechanisms in intergenerational transmission of stress effects has been demonstrated in animals but not in humans.

METHODS: Cytosine methylation within the gene encoding for FK506 binding protein 5 (*FKBP5*) was measured in Holocaust survivors ($n = 32$), their adult offspring ($n = 22$), and demographically comparable parent ($n = 8$) and offspring ($n = 9$) control subjects, respectively. Cytosine-phosphate-guanine sites for analysis were chosen based on their spatial proximity to the intron 7 glucocorticoid response elements.

RESULTS: Holocaust exposure had an effect on *FKBP5* methylation that was observed in exposed parents as well in their offspring. These effects were observed at bin 3/site 6. Interestingly, in Holocaust survivors, methylation at this site was higher in comparison with control subjects, whereas in Holocaust offspring, methylation was lower. Methylation levels for exposed parents and their offspring were significantly correlated. In contrast to the findings at bin 3/site 6, offspring methylation at bin 2/sites 3 to 5 was associated with childhood physical and sexual abuse in interaction with an *FKBP5* risk allele previously associated with vulnerability to psychological consequences of childhood adversity. The findings suggest the possibility of site specificity to environmental influences, as sites in bins 3 and 2 were differentially associated with parental trauma and the offspring's own childhood trauma, respectively. *FKBP5* methylation averaged across the three bins examined was associated with wake-up cortisol levels, indicating functional relevance of the methylation measures.

CONCLUSIONS: This is the first demonstration of an association of preconception parental trauma with epigenetic alterations that is evident in both exposed parent and offspring, providing potential insight into how severe psychophysiological trauma can have intergenerational effects.

Keywords: Cortisol, Epigenetics, *FKBP5*, Intergenerational, PTSD, Stress

<http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.08.005>

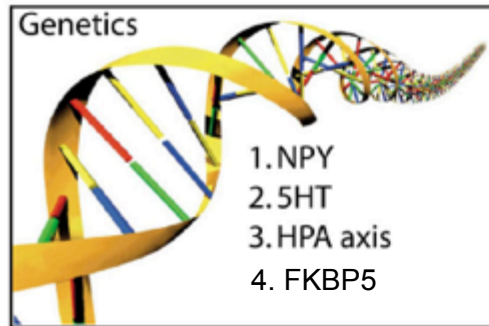
Resilienz



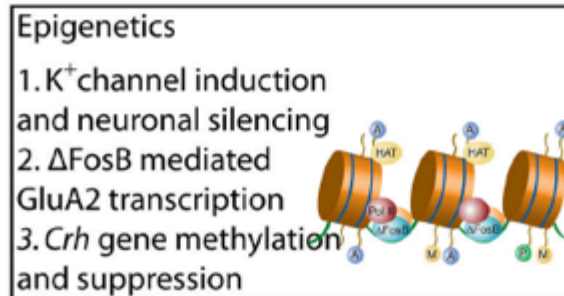
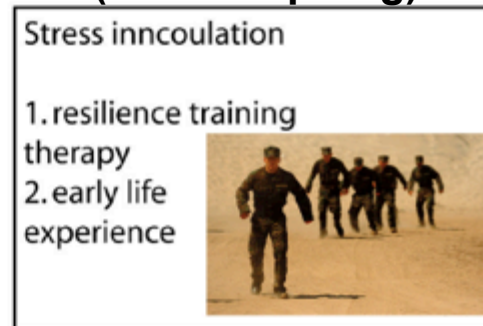
- Aufrechterhaltung der psychischen Gesundheit trotz mentaler oder physischer Belastungen.
- (Fähigkeit zur Aufrechterhaltung oder Wiederherstellung psychischer Gesundheit nach oder während stressvollen Lebensereignissen.)
- Manche Menschen entwickeln trotz solcher Belastungen keine stressbedingte psychische Erkrankung (wie Depression, Angst, Posttraumatische Belastungsstörung, Sucht).
- Achtung! Resilienz ist eine variable Größe und situationsspezifisch und multidimensional.
 - Faktoren ? Mechanismen? Ist Resilienz “erlernbar”?

Gen x Umwelt Interaktion bei der Entstehung von Resilienz

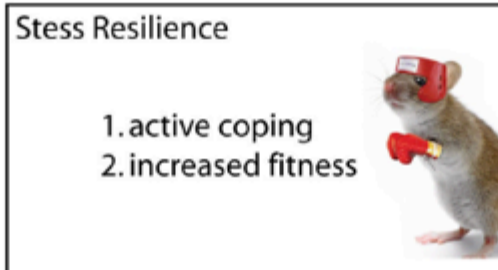
Genetische Prädisposition



Stress inoculation (Stressimpfung)



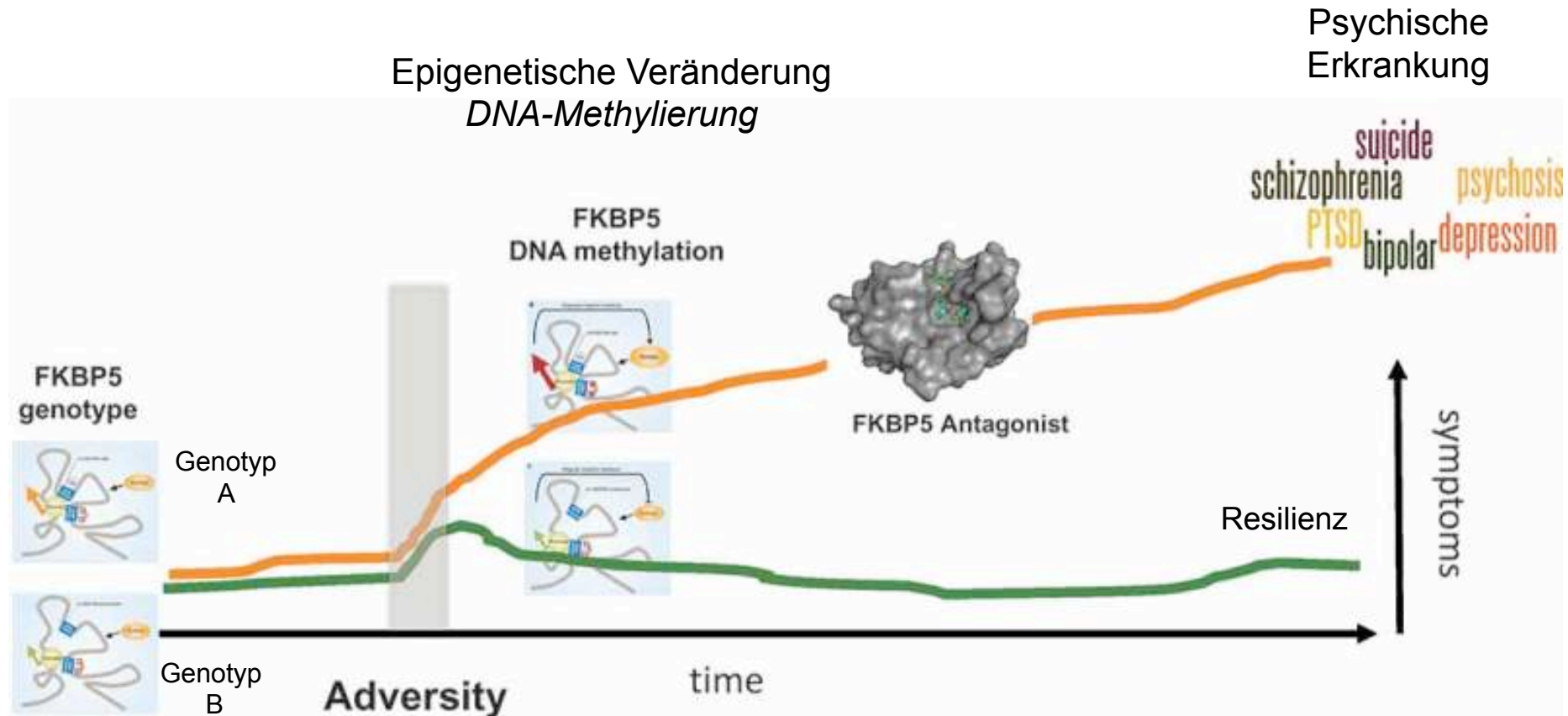
Epigenetische Veränderungen



Resilienz

Genetische Prädisposition und Vulnerabilität vs. Resilienz

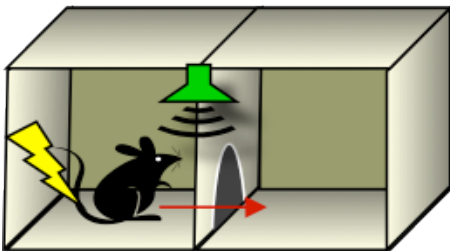
FKBP5 als moderierender Faktor?



Umwelt und Resilienz

Stress Inoculation (Stressimpfung)

Elternseparation Degu



Als Jugendliche/Erwachsene
Verbesserte Lernleistung

Mutterseparation Maus



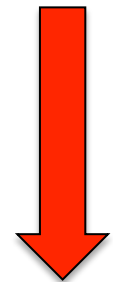
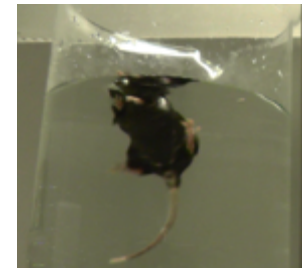
Milder Stress
(PND 14-16)



Reduziertes
Depressionsverhalten

Bessere
Stressbewältigung

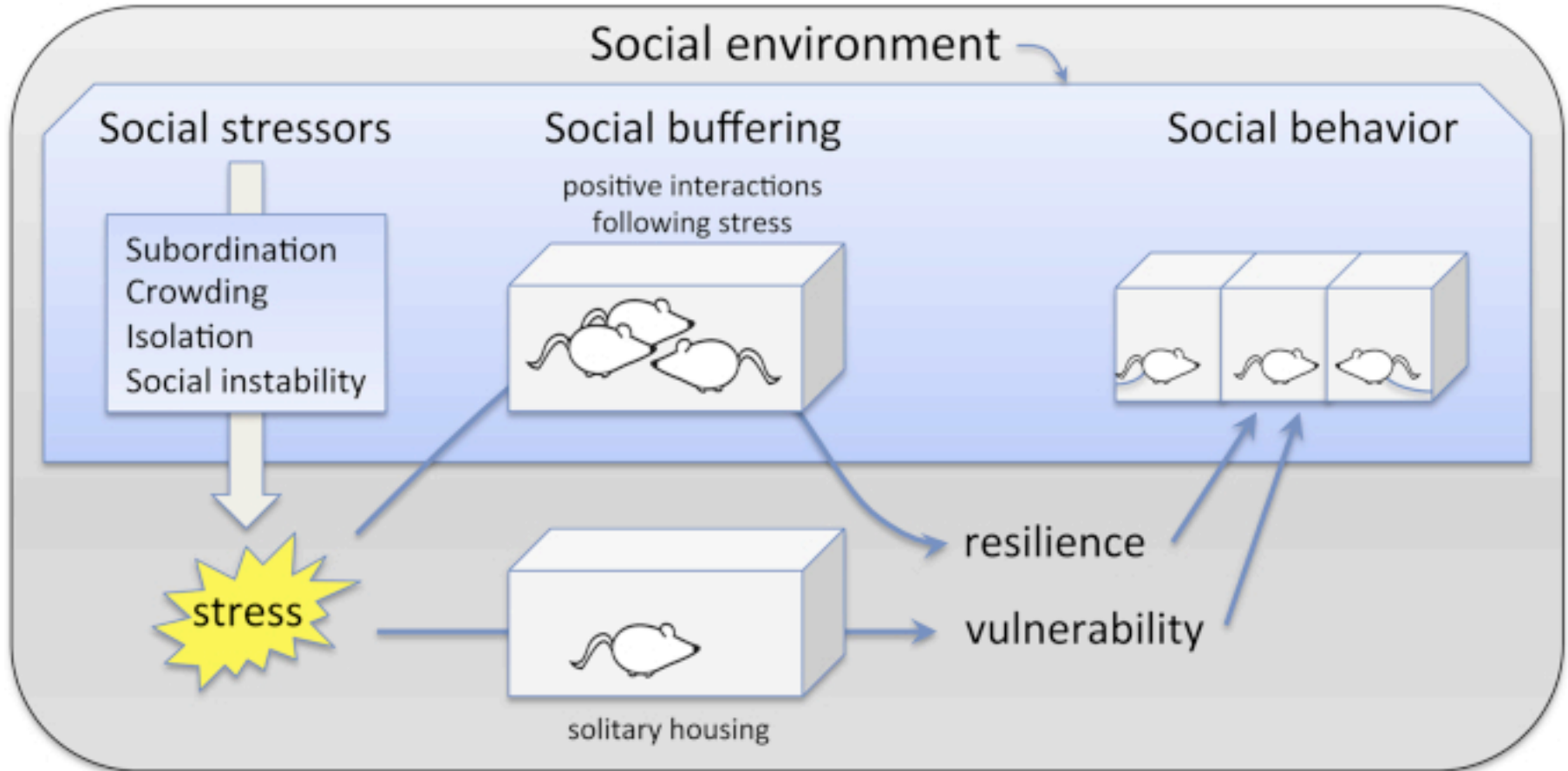
Chronischer Stress
(PND 1-21)



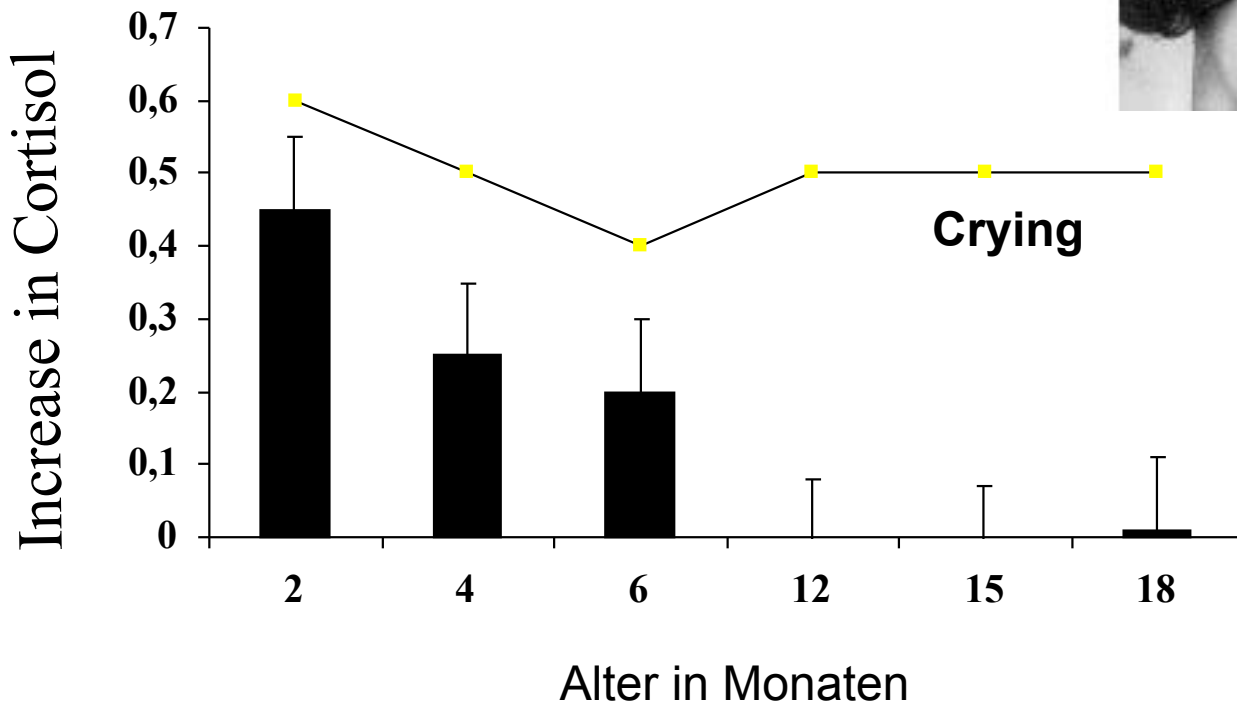
Vermehrtes
Depressionsverhalten

Schlechtere
Stressbewältigung

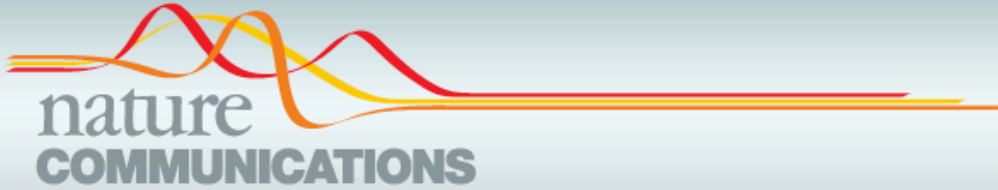
Entwicklung von Resilienz durch Soziale Kontrolle ? ("Social Buffering")



Soziale Kontrolle der Stressantwort während der frühen Entwicklung ("Social Buffering" oder/und "Stress Inoculation")



Transgenerationale Übertragung von Resilienz ?



ARTICLE

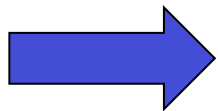
Received 13 Mar 2014 | Accepted 3 Oct 2014 | Published 18 Nov 2014

DOI: 10.1038/ncomms6466

Early life stress in fathers improves behavioural flexibility in their offspring

Katharina Gapp¹, Saray Soldado-Magraner¹, María Alvarez-Sánchez², Johannes Bohacek¹, Gregoire Vernaz¹, Huan Shu¹, Tamara B. Franklin³, David Wolfer⁴ & Isabelle M. Mansuy¹

Früher Stress (Mutterseparation) in zukünftigen Mäusevätern führt bei ihren Nachkommen zu einer Verbesserung der Verhaltensflexibilität ("Umlernen").



Spezifische epigenetische Veränderungen in den Spermien der zuvor gestressten Väter.

Transgenerationale Programmierung neuronaler Netzwerke durch frühe Stresserfahrungen

