

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

Epigenetik der saisonal abhängigen

**Depression // Seasonal affective
disorder – epigenetics**

Handschuh PA

Journal für Neurologie

Neurochirurgie und Psychiatrie

2025; 26 (4), 100-106

Homepage:

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031117M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

Häufig Migräne?

Führen Sie ein Migränetagebuch und sprechen Sie mit Ihrem Neurologen.

Für das Migränetagebuch
Scan mich!



KOPF
KLAR

Epigenetik der saisonal abhängigen Depression

P. A. Handschuh^{1,2,3}

Kurzfassung: Die saisonal abhängige Depression ist eine rezidivierende Form der Depression, deren Auftreten einem saisonalen Muster folgt. Neben bereits bekannten saisonal auftretenden Abweichungen in zirkadianen Regulationsmechanismen und Veränderungen des Dopamin-, Noradrenalin- und Serotonin-Stoffwechsels, die zur Entstehung der Symptomatik beitragen, rücken zunehmend epigenetische Prozesse in den Fokus, da sie eine molekulare Verbindung zwischen Umwelt und Genexpression darstellen.

Epigenetische Veränderungen in MAOA und SLC6A4 zeigen geschlechts- und saisonabhängige Muster sowie Zusammenhänge mit der Sonnenscheindauer. Diese Befunde deuten darauf hin, dass epigenetische Prozesse eine wichtige Vermittlungsrolle zwischen saisonalen Faktoren und serotonerger Neurotransmission spielen könnten, auch wenn die

Übertragbarkeit peripherer Methylierungsdaten auf zentrale Prozesse im Gehirn begrenzt bleibt. Langfristig könnten epigenetische Marker dazu beitragen, besonders vulnerable Personen zu identifizieren und individualisierte Präventionsstrategien zu entwickeln.

Schlüsselwörter: Saisonale abhängige Depression, Epigenetik, DNA-Methylierung

Abstract: **Seasonal affective disorder – epigenetics.** Seasonal affective disorder is a recurrent form of depression following a seasonal pattern. In addition to well-established seasonal alterations in circadian regulatory mechanisms and changes in dopamine, norepinephrine and serotonin metabolism that contribute to symptom development, epigenetic processes have increasingly come into

focus, as they represent a molecular link between the environment and gene expression.

Epigenetic alterations in MAOA and SLC6A4 display sex- and season-dependent patterns as well as associations with sunlight exposure. These findings suggest that epigenetic processes may contribute to the link between seasonal factors and serotonergic neurotransmission, although the transferability of peripheral methylation data to central brain processes remains limited. In the long term, epigenetic markers may help to identify vulnerable individuals and support the development of personalized preventive strategies. *J Neurol Neurochir Psychiatr* 2025; 26 (4): 100–6.

Keywords: Seasonal Affective Disorder, epigenetics, DNA methylation

■ Einleitung

Die Herbst-Winter-Depression stellt ein paradigmatisches Modell für die Interaktion zwischen Umweltfaktoren und biologischen Prozessen dar. Charakteristisch sind depressive Episoden in den lichtarmen Monaten mit Remission im Frühjahr und Sommer [1]. Neben zirkadianen und serotonergen Veränderungen rücken zunehmend epigenetische Mechanismen in den Fokus, da sie eine molekulare Brücke zwischen saisonalen Umweltbedingungen und Genexpression darstellen könnten. Insbesondere Methylierungsveränderungen in Genen des serotonergen Systems sowie in zirkadianen Signalwegen bieten vielversprechende Ansätze, um die Pathophysiologie der Erkrankung besser zu verstehen.

Definition und Epidemiologie

Die Herbst-Winter-Depression, auch als saisonale Depression, saisonal abhängige Depression oder im Englischen als „Seasonal Affective Disorder“ (SAD) bezeichnet, stellt ein wiederkehrendes depressives Syndrom dar, das in den meisten Fällen durch das regelmäßige Auftreten depressiver Episoden in den Herbst- und Wintermonaten sowie durch eine Remission im Frühjahr und Sommer gekennzeichnet ist. Dieser Typus stellt die häufigste Form der Erkrankung dar [2]. Demgegenüber ist der Sommer-Typ der saisonalen Depression deutlich seltener und durch depressive Episoden geprägt, die überwiegend in der wärmeren Jahreszeit auftreten [1].

Auch wenn beide Subtypen einem saisonalen Muster folgen, bleibt die Herbst-Winter-Depression die vorherrschende und am besten untersuchte Form. Kasper et al. konnten bereits

Ende der 1980er Jahre zeigen, dass die Häufigkeit der Wintervariante mehr als viermal so hoch geschätzt wurde wie die der Sommervariante [3]. In jüngerer Zeit wird diskutiert, dass sich dieses Verhältnis durch klimatische Veränderungen und veränderte Umweltbedingungen möglicherweise etwas verschiebt [4, 5]. Ob sich dadurch langfristig auch die relative Häufigkeit der beiden Unterformen der Erkrankung verändert, ist bislang unklar – belastbare Aussagen erfordern groß angelegte, populationsbasierte epidemiologische Studien, die aber bislang noch ausstehen.

Die Prävalenz und Ausprägung der Herbst-Winter-Depression variieren erheblich in Abhängigkeit von geografischen und klimatischen [6, 7] sowie demografischen Faktoren wie Geschlecht und Alter [8]. Darüber hinaus müssen auch der Einsatz unterschiedlicher diagnostischer Instrumente [9, 10] sowie Unterschiede zwischen spezifischen Patientengruppen berücksichtigt werden, etwa im Hinblick auf Ethnie und Kultur [11, 12]. Die meisten epidemiologischen Studien berichten allerdings über Prävalenzraten zwischen 1 % und 10 % für die Herbst-Winter-Depression [9]. Eine bundesweite Erhebung aus Österreich schätzte die Prävalenz auf etwa 2–3,5 % [10]. Die saisonal abhängige Depression manifestiert sich typischerweise im jungen Erwachsenenalter, meist zwischen dem 18. und 30. Lebensjahr [13, 14], wobei spätere Erstmanifestationen seltener sind. Langzeitsdaten deuten auf Rezidivraten von etwa 30–60 % innerhalb der ersten Jahre nach einer SAD-Episode hin [15, 16]. Während Frauen und jüngere Erwachsene häufiger betroffen sind, scheinen individuelle Rezidivraten stärker mit der Ausprägung der saisonalen Vulnerabilität, der Schwere der Erstepisode und dem Fehlen präventiver Maßnahmen zusammenzuhängen als mit demographischen Faktoren [17].

Eingelangt am: 10.09.2025, angenommen nach Revision am: 10.11.2025
 Aus der ¹Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie und ²Comprehensive Center for Clinical Neurosciences and Mental Health (C'NMH), Medizinische Universität Wien, Österreich, ³Department of Psychiatry, University of Oxford, Großbritannien
Korrespondenzadresse: Dr. med. Patricia Anna Handschuh, BA, Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20, E-Mail: patricia.handschuh@meduniwien.ac.at

Saisonale Muster wurden auch bei der bipolaren affektiven Störung beschrieben, bei der affektive Episoden einem wiederkehrenden saisonalen Verlauf folgen. Dies zeigt sich auch an erhöhten stationär-psychiatrischen Aufnahmeraten aufgrund von manischen Episoden im Frühjahr und Sommer [18].

Die Herbst-Winter-Depression ist häufig mit psychiatrischen Komorbiditäten assoziiert, darunter Angststörungen (z. B. generalisierte Angststörung und Phobien) [13], Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) [19], Alkoholkonsumstörung [20] sowie bestimmten Persönlichkeitsstörungen [21].

Diagnostische Einordnung

Im ICD-10 wird die saisonal-abhängige Depression nicht als eigenständige Diagnose geführt, sondern als Subtyp der rezidivierenden depressiven Störung, wobei ein saisonaler Verlauf durch entsprechende Spezifikatoren angegeben werden kann [22]. Auch im neuen ICD-11 wird die SAD nicht als eigenständige Störung angeführt – es besteht jedoch die Möglichkeit, ein saisonales Muster der affektiven Episode im Rahmen der Rezidivierenden Depressiven Störung als Zusatzkodierung anzugeben (Kapitel 06, Code 6A80.4). Dieser Zusatz kann auch bei Patienten mit Bipolar-I- oder Bipolar-II-Störung verwendet werden. Darüber hinaus soll der Code ein klinisch relevantes Merkmal des Verlaufs einer affektiven Störung beschreiben und Fälle erfassen, bei denen Beginn und vollständige Remission affektiver Episoden einem regelmäßigen saisonalen Muster folgen [23].

Klinik

Klinisch unterscheidet sich die Herbst-Winter-Depression von nicht-saisonalen Depressionen häufig durch das gehäufte Auftreten sogenannter atypischer Symptome, darunter gesteigerter Schlafbedarf, vermehrter Appetit und Gewichtsschwankungen [24].

Therapeutische Ansätze

Die Behandlung der Herbst-Winter-Depression stützt sich auf mehrere evidenzbasierten Ansätze, wobei die Lichttherapie (Bright Light Therapy; BLT) den etabliertesten Stellenwert hat, und ihre therapeutische Wirksamkeit bereits in mehreren Meta-Analysen bestätigt werden konnte [25, 26]. Dabei wird eine tägliche Exposition gegenüber weißem, UV-gefiltertem Licht empfohlen, üblicherweise mit 10.000 Lux für etwa 30 Minuten. Die morgendliche Anwendung wird als tendenziell günstiger eingestuft als abendliche Sitzungen [27, 28]. In der Meta-Analyse von Golden et al. (2005) zeigte sich, dass die Lichttherapie bei Patienten mit saisonaler affektiver Störung mit einer signifikanten Reduktion der Depressionsschwere einherging, mit einer Effektstärke von 0,84 (95 %-Konfidenzintervall 0,60–1,08) [26].

Als pharmakologische Alternative oder Ergänzung gelten selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs), etwa Sertraline [29] oder Fluoxetin [30], die in randomisierten Studien eine zufriedenstellende Wirksamkeit zeigten. Für Fluoxetin konnte in einer doppelblind-randomisierten Studie von Lam et al. beispielsweise eine klinische Response-Rate von 67 % und eine Remissionsrate von 54 % nachgewiesen werden [31]. Unter den weiteren untersuchten Substanzen sticht der Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahmehemmer Bupropion mit verlangsamter Wirkstofffreisetzung hervor – der Wirkstoff zeigte sogar eine präventive Wirkung [32]. Eine gute Wirksamkeit wurde zudem für einige andere Wirkstoffe beschrieben, darunter für den reversiblen Monoaminoxidase-

Inhibitor Moclobemid [33], für den MT₁-/MT₂-Agonisten und 5-HT_{2C}-Antagonisten Agomelatin [34] sowie den Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer Duloxetin [35].

Ergänzend rücken auch psychotherapeutische Verfahren in den Fokus. Besonders die kognitive Verhaltenstherapie erwies sich in einer randomisierten Studie als wirksame Behandlungsoption [17]. Insgesamt gilt die BLT als erste Wahl, SSRIs als wichtigste pharmakologische Option und kognitive Verhaltenstherapie als evidenzbasierte psychotherapeutische Alternative.

Zur Prävention wird insbesondere der frühzeitige Beginn einer Lichttherapie im Herbst [36] sowie gegebenenfalls die prophylaktische Gabe von Antidepressiva, z. B. Bupropion XL, dessen signifikante präventive Wirksamkeit in einer prospektiven, randomisierten und placebokontrollierten Studie gezeigt werden konnte, mit einer relativen Risikoreduktion von 44 % für Patienten, die Bupropion XL einnahmen [32]. Die Empfehlungen basieren allerdings auf begrenzter Evidenz. Die aktuelle NICE-Leitlinie aus 2022 weist zudem darauf hin, dass Depressionen bei SAD-Betroffenen grundsätzlich nach denselben Prinzipien behandelt werden sollen wie andere Formen unipolarer Depression [37].

Pathophysiologie

Bereits seit den frühen Veröffentlichungen durch die Arbeitsgruppe rund um N. E. Rosenthal in den 1980er und 1990er Jahren wurde beschrieben, dass Veränderungen in der zirkadianen Regulation und im Serotoninsystem eine zentrale Rolle in der Pathophysiologie der Erkrankung spielen könnten [1, 38, 39]. Die Wirksamkeit der Lichttherapie als Standardbehandlung unterstreicht diesen Zusammenhang [27, 40]. Dennoch ist die genaue biologische Vermittlung zwischen Umwelteinflüssen – allen voran der veränderten Lichtverfügbarkeit im Winter – und der klinischen Symptomatik bislang nicht abschließend geklärt.

Auf neurobiologischer Ebene wurden in den letzten Jahrzehnten verschiedene pathophysiologische Ansätze im Kontext der Herbst-Winter-Depression erforscht, darunter eine zirkadiane Dysregulation mit saisonal auftretenden Veränderungen der zirkadianen Melatoninsekretion [41] und der Lichtverarbeitung über melanopsinabhängige Mechanismen [42, 43]. Darüber hinaus wurden bei SAD-Betroffenen dopaminerige Veränderungen beschrieben, darunter eine reduzierte striatale Dopamintransporterverfügbarkeit [44]. Befunde zu noradrenergen Veränderungen sind uneinheitlich, teils mit inverser Assoziation zwischen Symptomschwere und Noradrenalin-Spiegeln [45].

Das meist beforschte Neurotransmittersystem im Kontext saisonal abhängiger Depressionen ist allerdings das Serotoninsystem: Bildgebende Studien wiesen darauf hin, dass die Verfügbarkeit des Serotonintransporters sowohl bei Gesunden [46], als auch bei Patienten mit einer Herbst-Winter-Depression [47] saisonalen Schwankungen unterliegt, während Spies et al. zeigen konnten, dass gesunde Kontrollprobanden – im Gegensatz zu betroffenen Patienten – eine saisonale Reduktion der MAO-A-Bindung im Gehirn aufweisen. Auch konnte

in dieser Studie gezeigt werden, dass Lichttherapie, nicht aber Placebo, die zerebrale MAO-A-Konzentration signifikant senkte [48]. Diese Befunde deuten darauf hin, dass saisonale Veränderungen der MAO-A-Aktivität – einem Enzym, das Serotonin abbaut – die Verfügbarkeit von Serotonin im synaptischen Spalt beeinflussen könnten und damit zu den beobachteten affektiven Symptomen beitragen.

Beim signifikant selteneren Sommer-Typ [49] werden dysregulative Mechanismen eher mit Hitzestress [50] und weiteren meteorologischen Faktoren, wie etwa erhöhter Luftfeuchtigkeit [51], in Verbindung gebracht, die zu einer relativen Dysbalance monoaminerge Systeme führen könnten. Die Datenlage zur möglichen Pathophysiologie ist bislang jedoch unzureichend; vergleichbare Untersuchungen, wie sie für die Herbst-Winter-Depression vorliegen, fehlen bisher.

Genetische Arbeiten weisen auf eine Beteiligung genetischer Polymorphismen hin, etwa im *SLC6A4*-Gen, welches für den Serotonintransporter kodiert, oder im *MAOA*-Gen, welches für die Monoaminoxidase A kodiert. Beide Gene sowie die dazugehörigen Proteine sind für die serotonerge Neurotransmission von zentraler Bedeutung: Der Serotonintransporter reguliert die Wiederaufnahme von Serotonin in die präsynaptische Nervenzelle und beeinflusst damit maßgeblich die Verfügbarkeit des Neurotransmitters im synaptischen Spalt, während MAO-A den Abbau von Serotonin katalysiert und somit entscheidend für dessen Gesamtverfügbarkeit im Gehirn ist.

Varianten in der 5-HTTLPR-Region von *SLC6A4* wurden auch im Zusammenhang mit der Herbst-Winter-Depression untersucht: Während Rosenthal et al. in einer US-amerikanischen Stichprobe eine erhöhte Häufigkeit des kurzen (S-) Allels bei Patienten mit einer Herbst-Winter-Depression fanden [39], blieb dieser Befund in nordeuropäischen Populationen ohne Replikation [52].

Auch für *MAOA* konnte in genetischen Arbeiten ein Zusammenhang mit affektiven Störungen gezeigt werden: So wurden Varianten des *MAOA*-uVNTR mit verändertem Monoaminstoffwechsel und einer erhöhten Anfälligkeit für nicht-saisonale Depressionsformen [53, 54], wie auch für atypische Depression [55] in Verbindung gebracht, wobei im Zusammenhang mit Saisonalität vor allem der mögliche Zusammenhang mit atypischer Depression von Relevanz ist, da sich diese Depressionsform, wie vormals erwähnt, symptomatisch wie auch biologisch mit der Herbst-Winter-Depression überschneidet [24, 55]. Aufbauend auf diesen Befunden untersuchten Spies et al. den Einfluss genetischer Varianten auf die MAO-A-Verfügbarkeit im Gehirn und konnten zeigen, dass *MAOA*-Polymorphismen keinen signifikanten Effekt auf die Proteinexpression hatten, während Träger des *TPH2*-rs1386494-CC-Genotyps deutlich erhöhte globale MAO-A-Level aufwiesen [56]. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass neben *MAOA* auch Gene wie *TPH2*, das die zerebrale Serotonin synthese reguliert, an der Regulation von MAO-A beteiligt sind und damit potenziell zur Pathophysiologie saisonaler Depression beitragen.

Dennoch ist die genaue biologische Vermittlung zwischen Umwelteinflüssen – allen voran der veränderten Lichtverfügbarkeit im Winter – und der klinischen Symptomatik bislang

nicht abschließend geklärt. Hier setzt die Epigenetik an, die mechanistische Erklärungen darüber liefert, wie Umwelteinflüsse die Genexpression modulieren können.

Epigenetik und DNA-Methylierung

Unter Epigenetik versteht man, vereinfacht formuliert, molekulare Mechanismen, die die Aktivität von Genen regulieren. Das Forschungsfeld der Epigenetik bildet eine zentrale Schnittstelle zwischen Genetik und Umwelt, wobei epigenetische Anpassungen die Genexpression regulieren, ohne die DNA-Sequenz selbst zu verändern. Solche Anpassungen können durch externe Umweltreize induziert und unter bestimmten Bedingungen auch transgenerational weitergegeben werden [57, 58], wodurch umweltbedingte Einflüsse auf die Genexpression und damit auf die Vulnerabilität für Stress und depressive Erkrankungen an nachfolgende Generationen vermittelt werden könnten.

Zu den wichtigsten Mechanismen zählen DNA-Methylierung, Histonmodifikationen und RNA-vermittelte Regulationsprozesse [59]. Diese Mechanismen sind in allen Lebensphasen von Bedeutung – von der pränatalen Entwicklung bis ins Erwachsenenalter – und spielen eine zentrale Rolle in vielfältigen physiologischen Prozessen, sodass sie keinesfalls ausschließlich im Kontext von Krankheitsentstehung betrachtet werden sollten [60].

Um die Auswirkungen epigenetischer Prozesse auf die Genexpression einordnen zu können, ist es erforderlich, die grundlegenden Schritte der Gen-Protein-Synthese zu berücksichtigen: Die in der DNA gespeicherte Information wird zunächst in prä-mRNA transkribiert, anschließend prozessiert und als reife mRNA aus dem Zellkern exportiert, bevor sie an Ribosomen in eine Polypeptidkette translatiert und nach posttranskriptionalen Modifikationen als funktionelles Protein vorliegt [61].

Vor allem im Bereich der neuropsychiatrischen Forschung wurden zahlreiche Studien zu Veränderungen der DNA-Methylierung durchgeführt, die sowohl Kandidatengene als auch epigenomweite Assoziationsstudien (Epigenome-Wide Association Studies, EWAS) umfassen. Bei der DNA-Methylierung werden Methylgruppen an bestimmte Stellen der DNA angehängt, meist an Cytosin-Guanin-Sequenzen (sog. „CpG-Sites“). Diese Veränderungen treten häufig in genregulatorischen Bereichen auf und können die Aktivität von Genen beeinflussen, indem sie deren Ablesung verringern oder verhindern [62]. Eine erhöhte DNA-Methylierung im Promotorbereich geht in den meisten Fällen mit einer verminderten Transkription einher und führt in weiterer Folge zu einer geringeren Proteinexpression [63].

Dieser Mechanismus ist nicht statisch, sondern reagiert sensibel auf eine Vielzahl an externen Einflüssen: Stress [64], Ernährung [65], Alkohol-, Tabak- und sonstiger Substanzkonsum [66, 67], Toxine [68], Hormone [69] sowie Umweltfaktoren wie Temperatur [70] oder Sonnenlicht [71] können Veränderungen der DNA-Methylierung hervorrufen. Auch saisonale Einflüsse spielen eine Rolle: Es gibt Hinweise, dass bestimmte Gene auch bei Menschen im Jahresverlauf systematisch unterschiedlich methyliert werden [72]. Somit eröffnet die Epigenetik

tik die Möglichkeit, die Einwirkung von Umweltbedingungen auf molekularer Ebene besser zu verstehen. Für die Herbst-Winter-Depression, bei der ein so klar saisonal schwankender Umweltfaktor wie das Licht eine zentrale Rolle spielt, erscheint dieser Ansatz besonders naheliegend.

In diesem Kontext sind folglich zirkadiane Gene sowie Gene, die für die Regulation des Tryptophan-Serotonin-Stoffwechsels von Bedeutung sind, als relevant in Hinblick auf Methylierungsveränderungen einzustufen. Tierexperimentelle Daten weisen darauf hin, dass veränderte Lichtzyklen stabile, aber reversible DNA-Methylierungsveränderungen in zirkadianen Genen wie *PER2* und *CRY1* induzieren können, die mit veränderten zirkadianen Rhythmen und Verhaltensanpassungen assoziiert sind [73]. Auch beim Menschen wurden epigenetische Veränderungen in zirkadianen Genen beschrieben: Schichtarbeit war mit einer differentieller Methylierung in *CSNK1E*, *NR1D1*, *RORA*, *PER3* sowie im Melatoninrezeptor-Gen *MTNR1A* assoziiert, wobei Veränderungen teilweise mit Parametern der Schichtarbeit (Dauer, Intensität) und Mustern der Melatoninsekretion zusammenhingen [74, 75]. Studien zu affektiven Störungen fanden bei unipolarer und bipolarer Depression zudem veränderte Methylierungsmuster in *MTNR1A* und *MTNR1B*, wobei insbesondere eine Hypermethylierung von *MTNR1B* mit erniedrigten Melatoninspiegeln korrelierte [76]. Obwohl direkte Daten zur Herbst-Winter-Depression fehlen, legen diese Befunde nahe, dass epigenetische Modulationen zirkadianer Gene und Melatoninrezeptoren an der Pathophysiologie saisonaler affektiver Störungen beteiligt sein könnten.

Darüber hinaus rückt zunehmend auch die epigenetische Regulation von Tryptophan und Serotonin in den Fokus. *TPH2*, welches für Tryptophan-Hydroxylase-2, das Schlüsselenzym der Serotoninbiosynthese im Gehirn kodiert, zeigte in verschiedenen präklinischen und klinischen Studien zu Depression [77], Zwangsstörungen [78] und Stressbelastung [79] veränderte DNA-Methylierungsmuster, die mit Expression, Krankheitsausprägung und Therapieresponse assoziiert waren. Auch wenn multimodale Untersuchungen bislang keine eindeutige Korrelation zwischen peripherer *TPH2*-Methylierung und serotonerge Neurotransmission im Gehirn nachweisen konnten [80], unterstreicht die zentrale Rolle von *TPH2* in der serotonergen Regulation die Notwendigkeit weiterer Forschung. Für die Herbst-Winter-Depression existieren bislang kaum direkte Daten, doch die theoretische Plausibilität ergibt sich aus dem saisonalen Shift des Tryptophan-Metabolismus zugunsten der Melatoninbiosynthese im Winter [81] sowie aus klinischen Studien, die einerseits eine Wirksamkeit von L-Tryptophan-Supplementation [82, 83], andererseits eine Rolle von genetischen Polymorphismen von *TPH2* [56] zeigen konnten. Künftige Studien, die molekulare Bildgebung und epigenetische Analysen kombinieren, könnten wesentlich dazu beitragen, den Beitrag von *TPH2* an der Pathophysiologie der Herbst-Winter-Depression präziser zu charakterisieren.

Auch MAOA-spezifische Veränderungen der DNA-Methylierung wurden mehrfach im Zusammenhang mit depressiven Störungen untersucht [64, 84, 85], wobei Ergebnisse auf eine mögliche vermittelnde Rolle zwischen Umweltfaktoren und veränderter Serotonininfunktion hinweisen. So konnten Melas

et al. zeigen, dass bei Frauen mit Depressionen das *MAOA-L*-Allel des uVNTR, das mit einer vermindernden Genexpression assoziiert ist, in Kombination mit Kindheitsbelastungen mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko und veränderter MAOA-Methylierung verbunden war, während spezifische frühe Belastungen (z. B. elterlicher Verlust) mit einer Hypermethylierung des Glukokortikoidrezeptor-Gens *NRC1* einhergingen [84]. In einer Zwillingsstudie von Peng et al. zeigte sich weiters, dass die DNA-Methylierung in mehreren stressbezogenen Genen (*BDNF*, *NR3C1*, *SLC6A4*, *MAOA*, *MAOB*) mit depressiven Symptomen assoziiert war und die Methylierung einzelner CpGs in *BDNF* und *NR3C1* rund 20 % des Zusammenhangs zwischen Kindheitstrauma und Depression medierte [64].

In einer eigenen Studie wurde die DNA-Methylierung im Promotor/Exon-I/Intron-I-Bereich des *MAOA*-Gens bei Patienten mit Herbst-Winter-Depression und gesunden Kontrollen untersucht und in vivo mithilfe der Positronenemissionstomographie unter Verwendung des Radioliganden [¹¹¹C]Harmine in Beziehung gesetzt [85]. Es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Höhe der peripheren Methylierung und der *MAOA*-Dichte im Gehirn. Wenngleich die periphere Methylierung nicht direkt mit der Proteinexpression im Gehirn assoziiert war, konnte in dieser Studie ein saisonaler Trend festgestellt werden: Frauen wiesen gruppenunabhängig im Frühling und Sommer tendenziell höhere periphere *MAOA*-Methylierungswerte auf als im Herbst und Winter. Dieses Muster passt zur Annahme, dass epigenetische Prozesse saisonale Schwankungen im serotonergen System mitvermitteln, indem eine Hypermethylierung im Sommer mit einer geringeren *MAOA*-Aktivität und damit erhöhter Serotoninverfügbarkeit einhergehen könnte, auch wenn dieser Rückschluss in dieser Arbeit noch nicht direkt gezeigt werden konnte. Die Beschränkung des Effekts auf Frauen dürfte mit der X-chromosomal Lokalisation von *MAOA* und den damit verbundenen Konsequenzen für die Methylierung zusammenhängen und unterstreicht die Notwendigkeit geschlechtsstratifizierter Analysen. Die Ergebnisse deuten zudem darauf hin, dass die saisonale Dynamik der DNA-Methylierung von *MAOA* von größerer Bedeutung sein könnte, als die Erkrankung selbst. Pathophysiologisch könnten solche Veränderungen eine vermittelnde Rolle zwischen saisonalen Umweltbedingungen und serotonerge Neurotransmission spielen, auch wenn ein direkter Effekt der peripheren DNA-Methylierung auf die *MAOA*-Expression im Gehirn in vivo nicht nachweisbar war.

Ein zweiter wichtiger Ansatzpunkt ist *SLC6A4*. Das *SERT*-Gen ist zentral für die Wiederaufnahme von Serotonin in die präsynaptische Nervenzelle und stellt den primären Angriffspunkt von Selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRIs) dar. Epigenetische Studien konnten zudem zeigen, dass eine geringere Methylierung im Promotorbereich von *SLC6A4* mit einer schlechteren antidepressiven Behandlungseffektivität assoziiert ist [86]. Weiters liegen spezifische Befunde zur Herbst-Winter-Depression vor. In einer eigenen Untersuchung wurde die DNA-Methylierung im Promotor von *SLC6A4* in Abhängigkeit von der täglichen Sonnenscheindauer in Wien analysiert [87]. Dabei wurde die mittlere tägliche Sonnenscheindauer der 28 Tage vor der Blutabnahme zur Bestimmung der peripheren Methylierung berücksichtigt. Die Ergebnisse zeigten einen signifikanten Zusammenhang: Mehr Sonnen-

scheinstunden waren mit einer geringeren Methylierung des *SLC6A4*-Promotors assoziiert. Dieser Effekt war nicht spezifisch für Patienten mit SAD, sondern zeigte sich gruppenübergreifend. Ergänzend konnte nachgewiesen werden, dass eine geringere Sonnenscheindauer mit höheren Depressionswerten im Beck-Depressions-Inventar (BDI) bei SAD-Patienten verbunden war. Ein direkter Zusammenhang zwischen der Methylierung des *SLC6A4*-Promotors und den BDI-Scores ergab sich allerdings nicht. Insgesamt sprechen die Ergebnisse dafür, dass die Sonnenscheindauer epigenetische Modifikationen im serotonergen System hervorruft, diese jedoch nicht spezifisch für die Erkrankung sind. Vielmehr handelt es sich offenbar um einen generellen biologischen Mechanismus, mit dem der Organismus auf veränderte Umweltbedingungen reagiert. Eine niedrigere *SLC6A4*-Promotormethylierung geht theoretisch mit erhöhter *SERT*-Expression und damit verminderter Serotoninverfügbarkeit einher – ein Muster, das insbesondere in der für Depressionen vulnerablen Winterperiode zu erwarten wäre und mit bildgebenden Befunden übereinstimmen würde, die eine höhere *SERT*-Bindung in Herbst und Winter zeigen könnten [46]. Dass sich in unseren Daten jedoch der gegenläufige Zusammenhang mit der Sonnenscheindauer abzeichnete, unterstreicht die Komplexität dieser Beziehungen und legt nahe, dass neben der Methylierung weitere Faktoren an der Regulation des serotonergen Systems beteiligt sind.

■ Resumée

Zusammengefasst zeigen die epigenetischen Studien zur Herbst-Winter-Depression [85, 87] exemplarisch, wie saisonale Faktoren epigenetische Veränderungen im serotonergen System modulieren können. Während bei *MAOA* die Dynamik geschlechtsspezifisch und saisonabhängig erscheint, deutet sich bei *SLC6A4* ein direkter Zusammenhang mit der Sonnenscheindauer an. Beide Befunde liefern Hinweise darauf, dass epigenetische Mechanismen eine wichtige Vermittlungsrolle zwischen Umwelt und Biologie einnehmen. Gleichzeitig machen sie deutlich, dass die Übertragbarkeit von peripheren Methylierungsdaten auf zentrale Prozesse im Gehirn eingeschränkt ist.

Hieraus ergeben sich mehrere methodische Herausforderungen. Zum einen stellt sich die Frage nach der Repräsentativität: Inwieweit spiegeln periphere Blutproben die epigenetischen Prozesse im Gehirn wider? Zum anderen gilt es, geschlechtspezifische Effekte systematisch zu berücksichtigen, insbesondere bei X-chromosomal Genen wie *MAOA*. Drittens reichen Querschnittsstudien nicht aus, um die Dynamik epi-

genetischer Veränderungen ausreichend und im Verlauf zu erfassen. Notwendig sind longitudinale, über den Jahresverlauf angelegte Studien, die saisonale Schwankungen gezielt abbilden können. Zudem bedarf es einer genaueren Auflösung der Analysen, etwa durch zelltypspezifische Untersuchungen oder die Unterscheidung zwischen 5-Methylcytosin und 5-Hydroxymethylcytosin [88]. Letzteres stellt ein Zwischenprodukt der Demethylierung dar und ist mit aktiver Genexpression assoziiert, während 5-Methylcytosin meist repressive Effekte auf die Transkription ausübt.

Trotz dieser Einschränkungen bieten epigenetische Analysen spannende Einblicke in die Pathophysiologie der Herbst-Winter-Depression. Sie sind derzeit noch keine verlässlichen Biomarker für die klinische Praxis, verdeutlichen jedoch eindrucksvoll, wie sensibel das Genom auf Umweltbedingungen reagiert. Langfristig könnte es gelingen, mithilfe epigenetischer Marker besonders vulnerable Personen zu identifizieren und so individualisierte Präventionsstrategien zu entwickeln. Denkbar wären beispielsweise prädiktive Ansätze, die eine gezielte Lichttherapie oder pharmakologische Interventionen bereits vor Ausbruch der Symptomatik ermöglichen.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Herbst-Winter-Depression ein paradigmatisches Beispiel für die Interaktion von Umwelt und Genetik darstellt. Die vorliegenden Befunde unterstreichen das Potenzial epigenetischer Forschung, die Pathophysiologie affektiver Störungen besser zu verstehen.

■ Interessenkonflikt

Die Autorin erklärt, dass keine finanziellen oder persönlichen Interessenkonflikte bestehen, die den Inhalt dieser Arbeit beeinflusst haben könnten.

Dr. med. Patricia Anna Handschuh, BA



Medizinstudium an der Medizinischen Universität Wien, Abschluss 2018 mit Auszeichnung. Von 2018 bis dato PhD-Programm „Klinische Neurowissenschaften“, Medizinische Universität Wien. Seit 2018 an der Klinischen Abteilung für Allgemeine Psychiatrie, Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, AKH Wien tätig. 2023 Facharztprüfung, 2024 Abschluss der Facharztausbildung an der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, MUW. Von 2020 bis 2023 Psychotherapieausbildung. 2025 Forschungsaufenthalt an der University of Oxford, UK.
Forschungsschwerpunkte: Multimodale Bildgebung des Gehirns (MRI, MRS, PET), Epigenetik und Methylierungs-Analysen, Psychoendokrinologie, Mikrobiomforschung.

Literatur:

- Rosenthal NE, Sack DA, Gillin JC, Lewy AJ, Goodwin FK, Davenport Y, et al. Seasonal affective disorder: a description of the syndrome and preliminary findings with light therapy. *Arch Gen Psychiatr* 1984; 41: 72–80.
- Magnusson A. An overview of epidemiological studies on seasonal affective disorder. *Act Psych Scand* 2000; 101: 176–84.
- Kasper S, Wehr TA, Bartko JJ, Gaist PA, Rosenthal NE. Epidemiological findings of seasonal changes in mood and behavior. A telephone survey of Montgomery County, Maryland. *Arch Gen Psychiatr* 1989; 46: 823–33.
- Cosh SM, Ryan R, Fallander K, Robinson K, Tognella J, Tully PJ, et al. The relationship between climate change and mental health: a systematic review of the association between eco-anxiety, psychological distress, and symptoms of major affective disorders. *BMC Psychiatry* 2024; 24: 833.
- Hickie IB, Ospina-Pinillos L, Scott EM, Merikangas KR, Iorfino F, Crouse JJ. What are the likely impacts of climate change on rates of depression and other mood disorders? What actions can be taken by individuals, communities or nations to reduce those impacts? *Resh Dir Depress* 2024; 1: e3.
- Rosen LN, Targum SD, Terman M, Bryant MJ, Hoffman H, Kasper SF, et al. Prevalence of seasonal affective disorder at four latitudes. *Psychiatry Res* 1990; 31: 131–44.
- Sarran C, Albers C, Sachon P, Meesters Y. Meteorological analysis of symptom data for people with seasonal affective disorder. *Psychiatr Res* 2017; 257: 501–5.
- Mersch PPA, Middendorp HM, Bouhuys AL, Beersma DGM, van den Hoofdakker RH. The prevalence of seasonal affective disorder in the Netherlands: a prospective and retrospective study of seasonal mood variation in the general population. *Biol Psychiatr* 1999; 45: 1013–22.
- Meesters Y, Gordijn MC. Seasonal affective disorder, winter type: current insights and treatment options. *Psychol Res Behav Manag* 2016; 9: 317–27.
- Pjrek E, Baldinger-Melich P, Spies M, Papageorgiou K, Kasper S, Winkler D. Epidemiology and socioeconomic impact of seasonal affective disorder in Austria. *Eur Psychiatr* 2016; 32: 28–33.
- Saheer TB, Lien L, Hauff E, Nirmal Kumar B. Ethnic differences in seasonal affective disorder and associated factors among five immigrant groups in Norway. *J Affect Disord* 2013; 151: 237–42.

12. Kasof J. Cultural variation in seasonal depression: Cross-national differences in winter versus summer patterns of seasonal affective disorder. *J Affect Disord* 2009; 115: 79–86.
13. Winthorst WH, Roest AM, Bos EH, Meesters Y, Penninx BWJH, Nolen WA, et al. Seasonal affective disorder and non-seasonal affective disorders: Results from the NESDA study. *BJPsych Open* 2017; 3: 196–203.
14. Melrose S. Seasonal affective disorder: an overview of assessment and treatment approaches. depression research and treatment. *Depress Res Treat* 2015; 2015: 178564.
15. Cobb BS, Coryell WH, Cavanaugh J, Keller M, Solomon DA, Endicott J, et al. Seasonal variation of depressive symptoms in unipolar major depressive disorder. *Compr Psychiatry* 2014; 55: 1891–9.
16. Leonhardt G, Wirs-Justice A, Kräuchi K, Grav P, Wunder D, Haug H-J. Long-term follow-up of depression in seasonal affective disorder. *Compr Psychiatry* 1994; 35: 457–64.
17. Rohan KJ, Mahon JN, Evans M, Ho SY, Meyerhoff J, Postolache TT, et al. Randomized trial of cognitive-behavioral therapy versus light therapy for seasonal affective disorder: acute outcomes. *Am J Psychiatry* 2015; 172: 862–9.
18. Geoffroy PA, Bellivier F, Scott J, Etain B. Seasonality and bipolar disorder: a systematic review, from admission rates to seasonality of symptoms. *J Affect Disord* 2014; 168: 210–23.
19. Amorts PJT, Kooij JJS, Haffmans PMJ, Hoffman TO, Hoencamp E. Seasonality of mood disorders in adults with lifetime attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *J Affect Disord* 2006; 91: 251–5.
20. Morales-Muñoz I, Koskinen S, Partonen T. Seasonal affective disorder and alcohol abuse disorder in a population-based study. *Psychiatry Res* 2017; 253: 91–8.
21. Reichborn-Kjennerud T, Lingjaerde O, Dahl AA. Personality disorders in patients with winter depression. *Act Psychiatr Scand* 1994; 90: 413–9.
22. WHO. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines. 10th edition ed. Geneva: World Health Organization; 1992. Chapter V.
23. WHO. Mental, Behavioural or Neurodevelopmental Disorders. In: Organization WH, editor. International Classification of Diseases, 11th Revision (ICD-11). 11th edition ed. Geneva: World Health Organization; 2019.
24. Tan EM, Lam RW, Robertson HA, Stewart JN, Yatham LN, Zis AP. Atypical depressive symptoms in seasonal and non-seasonal mood disorders. *J Affect Disord* 1997; 44: 39–44.
25. Pjrek E, Friedrich M-E, Cambioli L, Dold M, Jäger F, Komorowski A, et al. The efficacy of light therapy in the treatment of seasonal affective disorder: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychotrop Psychosom* 2019; 89: 17–24.
26. Golden RN, Gaynes BN, Ekstrom RD, Hamer RM, Jacobsen FM, Suppes T, et al. The efficacy of light therapy in the treatment of mood disorders: a review and meta-analysis of the evidence. *Am J Psychiatr* 2005; 162: 656–62.
27. Terman JS, Terman M, Schlager D, Rafferty B, Rosofsky M, Link MJ, et al. Efficacy of brief, intense light exposure for treatment of winter depression. *Psychopharmacol Bull* 1990; 26: 3–11.
28. Sack RL, Lewy AJ, White DM, Singer CM, Fireman MJ, Vandiver R. Morning vs evening light treatment for winter depression. Evidence that the therapeutic effects of light are mediated by circadian phase shifts. *Arch Gen Psychiatr* 1990; 47: 343–51.
29. Moscovitch A, Blashko CA, Eagles JM, Darcourt G, Thompson C, Kasper S, et al. A placebo-controlled study of sertraline in the treatment of outpatients with seasonal affective disorder. *Psychopharmacol* 2004; 171: 390–7.
30. Lam RW, Gorman CP, Michalon M, Steiner M, Levitt AJ, Corral MR, et al. Multicenter, placebo-controlled study of fluoxetine in seasonal affective disorder. *Am J Psychiatr* 1995; 152: 1765–70.
31. Lam RW, Levitt AJ, Levitan RD, Enns MW, Morehouse R, Michalak EE, et al. The Can-SAD study: a randomized controlled trial of the effectiveness of light therapy and fluoxetine in patients with winter seasonal affective disorder. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 805–12.
32. Modell JG, Rosenthal NE, Harriett AE, Krishnan A, Asgharian A, Foster VJ, et al. Seasonal affective disorder and its prevention by anticipatory treatment with bupropion XL. *Biol Psychiatr* 2005; 58: 658–67.
33. Partonen T, Lönnqvist J. Moclobemide and fluoxetine in treatment of seasonal affective disorder. *J Affect Disord* 1996; 41: 93–9.
34. Pjrek E, Winkler D, Konstantinidis A, Willeit M, Praschak-Rieder N, Kasper S. Agomelatine in the treatment of seasonal affective disorder. *Psychopharmacol* 2007; 190: 575–9.
35. Pjrek E, Willeit M, Praschak-Rieder N, Konstantinidis A, Semlitsch HV, Kasper S, et al. Treatment of seasonal affective disorder with duloxetine: an open-label study. *Pharmacopsychiatr* 2008; 41: 100–5.
36. Nussbaumer B, Kaminski-Hartenthaler A, Forneris CA, Morgan LC, Sonis JH, Gaynes BN, et al. Light therapy for preventing seasonal affective disorder. *Cochrane Datab Syst Rev* 2015; 11: CD011269.
37. NICE. National Institute for Health and Care Excellence: Guidelines. Depression in adults: treatment and management. National Institute for Health and Care Excellence (NICE), London, 2022.
38. Rosenthal NE, Wehr TA. Towards understanding the mechanism of action of light in seasonal affective disorder. *Pharmacopsychiatr* 1992; 25: 56–60.
39. Rosenthal NE, Mazzanti CM, Barnett RL, Hardin TA, Turner EH, Lam GK, et al. Role of serotonin transporter promoter repeat length polymorphism (5-HTTLPR) in seasonality and seasonal affective disorder. *Mol Psychiatr* 1998; 3: 175–7.
40. Kasper S, Rogers SL, Yancey A, Schulz PM, Skwerer RG, Rosenthal NE. Phototherapy in individuals with and without subsyndromal seasonal affective disorder. *Arch Gen Psychiatr* 1989; 46: 837–44.
41. Wehr TA. Melatonin and seasonal rhythms. *J Biol Rhythms* 1997; 12: 518–27.
42. Roeklein KA, Wong PM, Miller MA, Donofry SD, Kamarck ML, Brainard GC. Melanopsin, photosensitive ganglion cells, and seasonal affective disorder. *Neurosci Biobehav Rev* 2013; 37: 229–39.
43. Wehr TA, Duncan WC Jr, Sher L, Aeschbach D, Schwartz PJ, Turner EH, et al. A circadian signal of change of season in patients with seasonal affective disorder. *Arch Gen Psychiatr* 2001; 58: 1108–14.
44. Neumeister A, Willeit M, Praschak-Rieder N, Asenbaum S, Stastny J, Hilger E, et al. Dopamine transporter availability in symptomatic depressed patients with seasonal affective disorder and healthy controls. *Psychol Med* 2001; 31: 1467–73.
45. Rudorfer MV, Skwerer RG, Rosenthal NE. Biogenic amines in seasonal affective disorder: effects of light therapy. *Psychiatry Res* 1993; 46: 19–28.
46. Praschak-Rieder N, Willeit M, Wilson AA, Houle S, Meyer JH. Seasonal variation in human brain serotonin transporter binding. *Arch Gen Psychiatr* 2008; 65: 1072–8.
47. McMahon B, Andersen SB, Madsen MK, Hjordt LV, Hageman I, Dam H, et al. Seasonal difference in brain serotonin transporter binding predicts symptom severity in patients with seasonal affective disorder. *Brain* 2016; 139: 1605–14.
48. Spies M, James GM, Vraka C, Philippe C, Hienert M, Gryglewski G, et al. Brain monoamine oxidase A in seasonal affective disorder and treatment with bright light therapy. *Transl Psychiatry* 2018; 8: 198.
49. Wehr TA, Sack DA, Rosenthal NE. Seasonal affective disorder with summer depression and winter hypomania. *Am J Psychiatry* 1987; 144: 1602–3.
50. Fang B, Zhang Q. Heatwaves and its impact on the depressive symptoms among Chinese community-dwelling older adults: Examining the role of social participation. *Arch Gerontol Geriatr* 2025; 129: 105668.
51. Ding N, Berry HL, Bennett CM. The importance of humidity in the relationship between heat and population mental health: evidence from Australia. *PLoS One* 2016; 11: e0164190.
52. Johansson C, Smedh C, Partonen T, Pekkarinen P, Paunio T, Ekholm J, et al. Seasonal affective disorder and serotonin-related polymorphisms. *Neurobiol Dis* 2001; 8: 351–7.
53. Rivera M, Gutiérrez B, Molina E, Torres-González F, Bellón JA, Moreno-Küstner B, et al. High-activity variants of the uMAOA polymorphism increase the risk for depression in a large primary care sample. *Am J Med Genet Part B* 2009; 150: 395–402.
54. Yu YW, Tsai SJ, Hong CJ, Chen TJ, Chen MC, Yang CW. Association study of a monoamine oxidase a gene promoter polymorphism with major depressive disorder and antidepressant response. *Neuropsychopharmacol* 2005; 30: 171–23.
55. Aklillu E, Karlsson S, Zachrisson OO, Ozdemir V, Agren H. Association of MAOA gene functional promoter polymorphism with CSF dopamine turnover and atypical depression. *Pharmacogen Genom* 2009; 19: 267–75.
56. Spies M, Murgaš M, Vraka C, Philippe C, Gryglewski G, Nics L, et al. Impact of genetic variants within serotonin turnover enzymes on human cerebral monoamine oxidase A in vivo. *Translat Psychiatry* 2023; 13: 208.
57. Fraga MF, Ballestar E, Paz MF, Ropero S, Setien F, Ballester ML, et al. Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins. *Proc Nat Acad Sci* 2005; 102: 10604–9.
58. Kaati G, Bygren LO, Pembrey M, Sjöström M. Transgenerational response to nutrition, early life circumstances and longevity. *Eur J Hum Gen* 2007; 15: 784–90.
59. Gibney ER, Nolan CM. Epigenetics and gene expression. *Heredity* 2010; 105: 4–13.
60. Wu H, Sun YE. Epigenetic regulation of stem cell differentiation. *Ped Res* 2006; 59: 21–5.
61. Buccitelli C, Selbach M. mRNAs, proteins and the emerging principles of gene expression control. *Nat Rev Gen* 2020; 21: 630–44.
62. Bird A. DNA methylation patterns and epigenetic memory. *Gen Dev* 2002; 16: 6–21.
63. Jones PA. Functions of DNA methylation: islands, start sites, gene bodies and beyond. *Nat Rev Gen* 2012; 13: 484–92.
64. Peng H, Zhu Y, Strachan E, Fowler E, Bacus T, Roy-Byrne P, et al. Childhood trauma, DNA methylation of stress-related genes, and depression: findings from two monozygotic twin studies. *Psychosom Med* 2018; 80: 599–608.
65. ElGendy K, Malcomson FC, Lara JG, Bradburn DM, Mathers JC. Effects of dietary interventions on DNA methylation in adult humans: systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr* 2018; 120: 961–76.
66. Poisel E, Zillich L, Streit F, Frank J, Friske MM, Foo JC, et al. DNA methylation in cocaine use disorder – an epigenome-wide approach in the human prefrontal cortex. *Front Psychiatr* 2023; 14: 1075250.
67. Philibert RA, Gunter TD, Beach SR, Brody GH, Madan A. MAOA methylation is associated with nicotine and alcohol dependence in women. *Am J Med Gen Part B* 2008; 147: 565–70.
68. Pilsners JR, Liu X, Ahsan H, Ilievskiv V, Slavkovich V, Levy D, et al. Genomic methylation of peripheral blood leukocyte DNA: influences of arsenic and folate in Bangladeshi adults. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 1179–86.
69. Shepherd R, Bretherton I, Pang K, Mansell T, Czajko A, Kim B, et al. Gender-affirming hormone therapy induces specific DNA methylation changes in blood. *Clin Epigen* 2022; 14: 24.
70. Chiu K-C, Hsieh M-S, Huang Y-T, Liu C-Y. Exposure to ambient temperature and heat index in relation to DNA methylation age: A population-based study in Taiwan. *Environ Int* 2024; 186: 108581.
71. Da Silva Melo AR, Barroso H, Uchôa De Araújo D, Ruidomar Pereira F, De Oliveira NF. The influence of sun exposure on the DNA methylation status of MMP9, miR-137, KRT14 and KRT19 genes in human skin. *Eur J Dermatol* 2015; 25: 436–43.
72. Ricceri F, Trevisan M, Fiano V, Grasso C, Fasanelli F, Scoccianti C, et al. Seasonality modifies methylation profiles in healthy people. *PLoS One* 2014; 9: e106846.
73. Azzi A, Dallmann R, Casserly A, Rehrauer H, Patrignani A, Maier B, et al. Circadian behavior is light-reprogrammed by plastic DNA methylation. *Nat Neurosc* 2014; 17: 377–82.
74. Ritonja JA, Aronson KJ, Leung M, Flaten L, Topouza DG, Duan QL, et al. Investigating the relationship between melatonin patterns and methylation in circadian genes among day shift and night shift workers. *Occup Environ Med* 2022; 79: 673–80.
75. Ritonja JA, Aronson KJ, Leung M, Flaten L, Topouza DG, Duan QL, Durocher F, et al. Exploring the impact of night shift work on methylation of circadian genes. *Epigen* 2022; 17: 1259–68.
76. Lesicka M, Dmitrzak-Weglarz M, Jablonska E, Wieczorek E, Kapelski P, Szczepankiewicz A, et al. Methylation of melatonin receptors in patients with unipolar and bipolar depression. *Mech Age Dev* 2023; 211: 11176.
77. Zhang Y, Chang Z, Chen J, Ling Y, Liu X, Feng Z, et al. Methylation of the tryptophan hydroxylase-2 gene is associated with mRNA expression in patients with major depression with suicide attempts. *Mol Med Rep* 2015; 12: 3184–90.
78. Wang L, Chen Y, Hu S, Yu T, Liu Z, Qiao D. Exploring the influence of DNA methylation and family factors on OCD and symptoms severity: insights into the TPH2 gene. *BMC Psychiatry* 2024, submitted.
79. Chen Y, Xu H, Zhu M, Liu K, Lin B, Luo R, et al. Stress inhibits tryptophan hydroxylase expression in a rat model of depression. *Oncotarget* 2017; 8: 63247–57.

80. Bruzzone SEP, Ozenne B, Fisher PM, Ortega G, Jensen PS, Dam VH, et al. No association between peripheral serotonin-gene-related DNA methylation and brain serotonin neurotransmission in the healthy and depressed state. *Clin Epigen* 2024; 16: 71.
81. Pereira JC, Jr., Pradella Hallinan M, Alves RC. Secondary to excessive melatonin synthesis, the consumption of tryptophan from outside the blood-brain barrier and melatonin over-signaling in the pars tuberalis may be central to the pathophysiology of winter depression. *Med Hypothes* 2017; 98: 69–75.
82. Lam RW, Levitan RD, Tam EM, Yatham LN, Lamoureux S, Zis AP. L-tryptophan augmentation of light therapy in patients with seasonal affective disorder. *Can J Psychiatr* 1997; 42: 303–6.
83. McGrath RE, Buckwald B, Resnick EV. The effect of L-tryptophan on seasonal affective disorder. *J Clin Psychiatr* 1990; 51: 162–3.
84. Melas PA, Wei Y, Wong CC, Sjöholm LK, Åberg E, Mill J, et al. Genetic and epigenetic associations of MAOA and NR3C1 with depression and childhood adversities. *Int J Neuropsychopharmacol* 2013; 16: 1513–28.
85. Handschuh PA, Murgaš M, Vraka C, Nics L, Hartmann AM, Winkler-Pjrek E, et al. Effect of MAOA DNA methylation on human *in vivo* protein expression measured by [11C]harmine positron emission tomography. *Int J Neuropsychopharmacol* 2023; 26: 116–24.
86. Schiele MA, Zwanzger P, Schwarze K, Arolt V, Baune BT, Domschke K. Serotonin transporter gene promoter hypomethylation as a predictor of antidepressant treatment response in major depression: a replication study. *Int J Neuropsychopharmacol* 2021; 24: 191–9.
87. Handschuh PA, Murgaš M, Winkler D, Winkler-Pjrek E, Hartmann AM, Domschke K, et al. Summer and SERT: effect of daily sunshine hours on SLC6A4 promoter methylation in seasonal affective disorder. *World J Biol Psychiatr* 2025; 26: 159–69.
88. Luo C, Hajkova P, Ecker JR. Dynamic DNA methylation: In the right place at the right time. *Science* 2018; 361: 1336–40.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere
zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)