

Kommentar

Unfassbarer Geist

von Georg Hoffmann

Mit der Metapher von den „Bildern des Geistes“ bringen die Autoren unserer Juni-Titelgeschichte einen inneren Widerspruch zum Ausdruck. Der menschliche Geist gilt als unsichtbar und kann, wenn er denn schon in Bilder gefasst werden soll, eigentlich nur metaphorisch dargestellt werden - z.B. als Taube oder Flamme. Wie sollte sich unser Geist ein Bild von sich selbst machen?

In diesem Beitrag geht es aber nicht um biblische Metaphern, sondern um naturwissenschaftliche Ergebnisse, die mit Computerhilfe in sichtbare Bilder umgerechnet werden. Tut sich hier ein Zugang zur Selbsterkenntnis auf dem Umweg über „Geistesstörungen“ auf?

Die Krankheiten des Geistes wurden jahrhundertlang den Krankheiten des Körpers gegenübergestellt - offenbar zu Unrecht, wie uns die biologische und molekulare Psychiatrie lehrt.



Priv.-Doz. Dr. med. Andrea Schmitt (links) und Prof. Dr. med. Peter Falkai (rechts), Abt. Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Göttingen, Prof. Dr. Dieter F. Braus (unten), Klinik für Psychiatrie, HSK, Dr. Horst Schmidt Kliniken, Wiesbaden.

Wissenschaftler finden immer mehr Anhaltspunkte dafür, dass die Neigung zu gestörten Wahrnehmungen, Gefühlen und Verhaltensweisen in den Genen vorgezeichnet und über deren Expression zu irgendeinem Zeitpunkt im Leben umgesetzt wird. Allerdings sind wir vom Verständnis des komplizierten Wechselspiels der Gene untereinander und mit der Umwelt noch weit entfernt. Die Grundfrage, ob ein Forscher Geist - auf welchen Umwegen auch immer - überhaupt ein Bild von sich selbst zeichnen kann, bleibt offen.

Reizvoll ist die Frage, ob Psychiatrie jemals Naturwissenschaft sein wird. Sie versucht zwar, die „Natur des Geistes“ zu ergründen, aber falls sie über Metaphern nicht hinauskommt, wäre sie doch eher eine Geistes-Wissenschaft in der ganzen Doppeldeutigkeit dieses Wortes.

Molekulare Psychiatrie

Bilder des Geistes

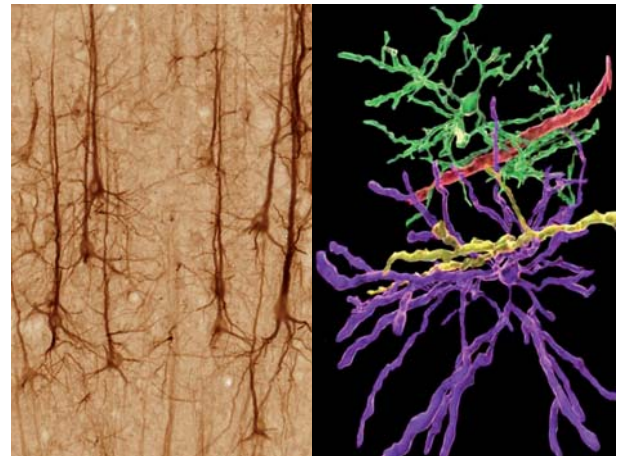
Die molekulare Psychiatrie ist ein erst im Entstehen begriffenes Teilgebiet der Psychiatrie. Im Kern besagt der noch ungewohnte Begriff, dass psychiatrische Erkrankungen biologischen Ursprungs sind und eine Störung molekularer Systeme darstellen. Das klingt modern, aber die Wurzeln dieser Sichtweise reichen bis in die Antike zurück. Mit Untersuchungsverfahren aus der Molekularbiologie gelingt es zunehmend, Geistesstörungen auf körperliche Ursachen zurückzuführen und damit zu entmystifizieren. Insbesondere die Komplexität des genetischen Hintergrunds gibt Forschern und Ärzten allerdings weiterhin Rätsel auf.

Hippocrates von Kos, der Begründer der wissenschaftlichen Medizin in der Antike, war zugleich Mensch und Legende. Sein über 60 Bände umfassendes *Corpus Hippokratikum* entstand nachweislich über einen Zeitraum von drei Jahrhunderten und ist somit nicht das persönliche Werk eines einzigen Genies, sondern das Vermächtnis einer ganzen Epoche. Umso bedeutsamer erscheint uns heute, dass es in vorchristlicher Zeit offenbar bereits einen Konsens darüber gab, dass die Krankheiten des Geistes in die Lehre vom Ungleichgewicht der vier Körpersäfte einzureihen seien. Das damalige psychiatrische Grundverständnis war also wie unser heutiges somatisch geprägt, wenn auch das Gehirn noch nicht im Zentrum der Aufmerksamkeit stand.

Im Mittelalter wich diese somatische Sichtweise einer religiös mystischen - mit verheerenden Folgen für die Patienten. Heinrich Krämer und Jakob Sprenger waren mit ihrem 1486 erschienenen Buch „Der Hexenhammer“ mitverantwortlich für einen Massenmord an psychisch Kranken. Johann Weyer und Bombastus von Hohenheim, bekannter unter dem Pseudonym Paracelsus, schufen erst im 16. Jahrhundert einen Gegenpol, indem sie den übernatürlichen Ursprung psychischer Krankheiten anzweifelten und gemäß den Lehren der Antike wieder körperliche

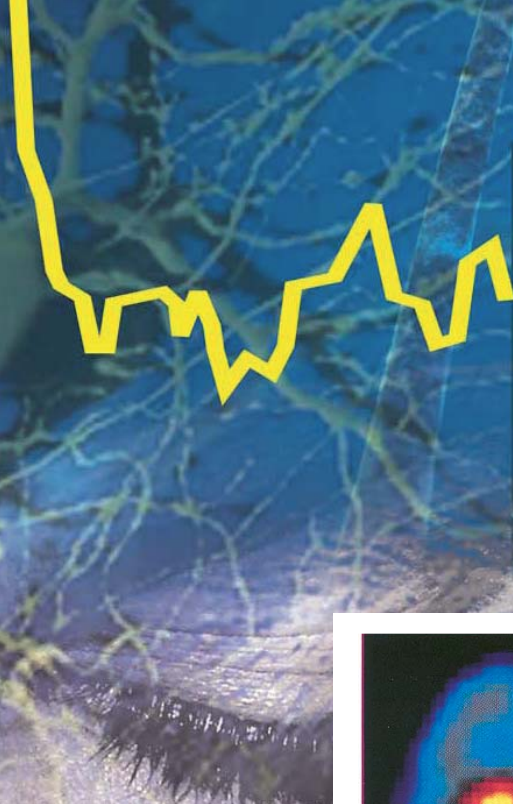
Ursachen annahmen. Gegen Ende des 18. Jahrhunderts legte Philippe Pinel dann in Frankreich den Grundstein für die „Kettenbefreiung“ psychisch Kranker. Nichts destoweniger muss man leider konstatieren, dass die Zwangsjacke bis tief ins 20. Jahrhundert hinein zum Standardrüstzeug der Psychosebehandlung gehörte.

Um 1900 erhielten die Naturwissen-



Biochemische Färbetechniken für Nervenstrukturen gibt es seit über 100 Jahren. Daraus lässt sich mit digitaler Bildverarbeitung die räumliche Interaktion von Nervenzellen rekonstruieren.

schaften, insbesondere die Neuroanatomie einen gewaltigen Schub, z.B. durch die Zellfärbungen von Franz Nissl, die unter anderem die Erforschung der Demenz durch Aloys Alzheimer ermöglichte. Emil Kraepelin schuf schließlich die Grundlagen für unser modernes Klassifizierungssystem psychiatrischer Erkrankungen, das detailgenau klinische Krankheitsverläufe wie etwa die „Dementia praecox“ (später Schizophrenie genannt) von manisch-de-



der Schizophrenien, affektiven Störungen, Demenzen, Angst-, Zwangs- und Suchterkrankungen oder Essstörungen.

Ein wichtiger methodischer Ansatz ist die Untersuchung genetischer Polymorphismen und die Entdeckung von Risikogenen für psychische Erkrankungen. In Assoziations- und Kopplungsuntersuchungen wurden bei Schizophrenie, affektiven Störungen und bestimmten Demenzen polygenetische Veranlagungen entdeckt. Mit der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) und In-Situ Hybridisierung fanden sich Veränderungen der mRNA-Expression (Genexpression) in

jeweiligen Krankheit beiträgt. Besonders erwähnenswerte Beispiele hierfür sind die Reeler-Maus mit einer Mutation im Reelin-Gen und einer Störung der neuronalen Migration, oder der Neuregulin-Maus, die schizophrenieähnliches Verhalten zeigt.

Mit den hier nur kurz gestreiften Techniken konnte die molekulare Psychiatrie im letzten Jahrzehnt eine Vielzahl von Befunden erheben, die unser Verständnis der „kranken Seele“ als Ausdruck somatischer Störungen gefördert haben. Für die an Details interessierten Leser werden spezifische Befunde bei der Schizophrenie auf der nächsten Seite ausführlicher dargestellt

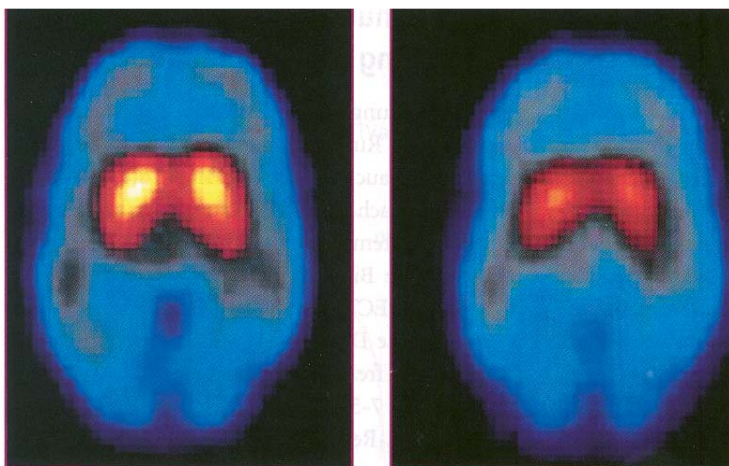
Selbstverständlich sind die Hoffnungen der Forscher groß, solche Grundlagenerkenntnisse möglichst rasch in die Praxis umsetzen zu können. Jenseits der reinen wissenschaftlichen Neugier ist es ihr vorrangiges Ziel, Psychosen, Demenzen und andere schwere Krankheiten früher zu erkennen, Syndrome mit unterschiedlicher molekularer Ursache voneinander abzugrenzen und daraus eine möglichst individualisierte Therapie abzuleiten. Die Komplexität des erst in Ansätzen verstandenen genetischen Hintergrunds und der Wechselwirkungen mit äußeren Einflüssen wie z.B. Geburtsschäden oder Stress erfordert jedoch bei aller Neugier auch viel Geduld und wissenschaftliche Bescheidenheit. ■

PD Dr. Andrea Schmitt
Prof. Dr. Peter Falkai
Univ. Göttingen, Klinik f. Psychiatrie
von Siebold-Str. 5, 37075 Göttingen
aschmit@gwdg.de

pressiven Erkrankungen abgrenzte. Als Ursache vermutete er bereits damals einen kortikalen Zelluntergang durch organische Prozesse. Diese Theorie wird heute, 100 Jahre später, durch die molekulare Bildgebung bestätigt.

Die derzeitige Behandlung psychischer Erkrankungen geht auf eine Zufallsbeobachtung zurück: 1952 wiesen Delay und Deniker die Wirksamkeit von Chlorpromazin, das eigentlich zur Behandlung von Wurmerkrankungen konzipiert war, bei Schizophrenie nach. Die durch solche Neuroleptika induzierte Sedierung („künstliche Winterschlaf“) löste bald drastische Maßnahmen wie Insulinkoma- und Elektrokrampftherapie weitgehend ab.

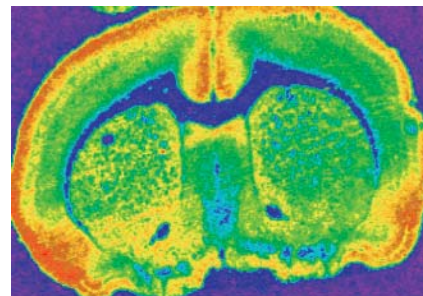
Parallel dazu entwickelte sich die biologische Psychiatrie mit ihren Neurotransmitter-Hypothesen zur Erklärung psychiatrischer Erkrankungen. Befügelt durch Hightech-Verfahren wie Magnetresonanz- und Positronen-Emissions-Tomographie (MRT und PET) konnte man nun den Informationsfluss zwischen den Neuronen sichtbar machen und Netzwerkstörungen verschiedener Gehirnregionen mit der Wirkung von Psychopharmaka bei psychischen Erkrankungen korrelieren. Inzwischen nützt die molekulare Psychiatrie ein breites Methodenspektrum der molekularen Neurowissenschaften zur Untersuchung der Pathophysiologie, Ätiologie, Diagnostik und Therapie psychopathologisch beschreibbarer Syndrome wie



Mit molekularer Bildgebung (123I-IBZM-SPECT) kann man Dopaminrezeptoren in den Basalganglien nachweisen. Schizophrene Patienten (rechts) setzen den Neurotransmitter nach Amphetamingabe vermehrt frei.

bestimmten Gehirnregionen. Im letzten Jahrzehnt wurde außerdem die Methode der DNA-Microarrays entwickelt, bei der auf so genannten Biochips die Expression tausender Gene parallel gemessen werden kann. Auch der Gehalt an Proteinen kann mittels Immunhistochemie an Gewebeschnitten gemessen, und in neuester Zeit lassen Multiplextechniken wie Biochips und Massenspektrometrie auf die Entdeckung neuer biochemischer Marker für die Labordiagnostik hoffen.

Neben menschlichem Gewebe wie Blut oder post-mortem-Gehirngewebe kommt Tiermodellen bei der Erforschung psychiatrischer Erkrankungen besondere Bedeutung zu. Vor allem transgene Mäuse, in deren Erbgut menschliche Kandidatengene für die Auslösung psychischer Erkrankungen eingeschleust wurden, sind zu wertvollen Werkzeugen der molekularen Psychiatrie geworden. Durch Einfügen rekombinanter DNA erzielt man in diesen Tieren eine Expression potenziell krankheitsauslösender oder krankheitsfördernder Genprodukte, was zum besseren Verständnis der Genfunktion und ihrer Bedeutung für die Pathogenese der



Aktivität einzelner Gene im Rattenhirn: Orange dargestellt ist die hohe Expression des N-methyl-D-aspartat-Rezeptors in Basalganglien und temporalem Cortex. Schizophrene Patienten exprimieren diesen Rezeptor vermindert (Technik: In-situ-Hybridisierung).

Gestörte Kommunikation

Aus einer Vielzahl von in-vivo- und post-mortem-Untersuchungen am menschlichen Gehirn sowie Tiernodellen und epidemiologischen Studien geht hervor, dass der Schizophrenie eine Kommunikationsstörung zwischen den Neuronen in verschiedenen Gehirnarealen zugrunde liegt. Diskrete Veränderungen gehen der Manifestation der Symptome lange voraus.

Als Schizophrenie bezeichnet man eine Gruppe von Krankheiten, die mit unterschiedlichen Symptomen einhergehen, aber möglicherweise gemeinsame Ursachen haben. Das Spektrum der Störungen reicht von Wahnbildern bis zur Fixierung in bizarren Körperhaltungen.

Obwohl die Schizophrenie seit rund 100 Jahren als neurobiologische Krankheit gedeutet wird, fehlte lange Zeit ein pathologisches Substrat. Erst seit den 1980er Jahren kann man mithilfe der Magnetresonanztomographie (MRT) graue und weiße Substanz (Nervenzellen und umgebendes Fasergewebe) sowie die flüssigkeitsgefüllten Liquorräume des Gehirns von außen vermessen.

Dabei zeigte sich bei schizophrenen Patienten schon zu Beginn der Erkrankung eine Volumenverminderung der grauen Substanz in so unterschiedlichen Gehirnregionen wie der Hirnrinde im vorderen und seitlichen Schläfenbereich (präfrontal und temporal), dem Hippocampus und Thalamus sowie dem Kleinhirn. Die Kommunikation zwischen diesen Gehirnregionen ist entscheidend für die gesunde Funktion des Gehirns. Bei Schizophrenie wird hier eine Konnektivitätsstörung vermutet. Dabei spielt der Thalamus, ein Hirnkern, der u.a. für den Schlaf-Wach-Rhythmus zuständig ist, eine bedeutende Rolle als sensorischer Filter für ankommende Informationen. Wenn er durch eine Schädigung diese Funktion verliert, können ungefilterte Informationen den präfrontalen Cortex des Patienten überschwemmen und zum Beispiel zu Wahnbildern oder Verfolgungsangst führen. Zusätzlich spielen präfrontaler Cortex, Hippocampus und Kleinhirn eine Rolle bei Gedächtnis und Aufmerksamkeit, die bei Schizophrenie ebenfalls gestört sind.

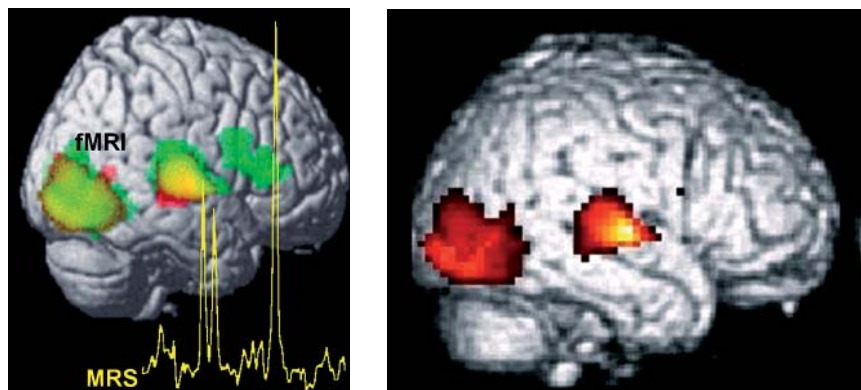
Allerdings deuten neuere Untersuchungen darauf hin, dass es sich bei der beobachteten Volumenverminderung

nicht um einen zahlenmäßigen Verlust von Neuronen als viel mehr um eine Abnahme des Zwischenzellraumes mit seinen synaptischen Kontakten zu anderen Nervenzellen handelt.

Mit dem funktionellen MRT und der Positronen-Emissions-Spektroskopie (PET) lassen sich Durchblutung und Stoffwechsel im Gehirn überprüfen. Hier korrelierte bei schizophrenen Patienten eine Minderaktivierung der präfrontalen Hirnrinde mit Defiziten kognitiver Leistungen, vor allem Aufmerksamkeits- und Gedächtnisstörungen. Einen tiefen Einblick in die molekularen Vorgänge liefert ferner die MRT-Protonenspektroskopie, mit der man einzelne Überträgersubstanzen der Neurone lokalisieren und quantifizieren kann. Aus solchen Messungen wurde die Neurotransmitterhypothesen der Schizophrenie entwickelt: Sie besagt, dass eine Unterfunktion von glutamatabhängigen

Cortex, die die gestörte Kommunikation zwischen den Neuronen und damit auch Aufmerksamkeits- und Gedächtnisdefizite erklären würde. Außer den Neuronen scheinen ferner Gliazellen, die die Myelinmarkscheiden bilden und eine schnelle Nervenleitfähigkeit gewährleisten, bei schizophrenen Patienten betroffen zu sein. So könnte also zur Kommunikationsstörung zwischen den einzelnen Neuronen auch eine verminderte Leitungsgeschwindigkeit erschwerend hinzukommen.

Allerdings ist bei der Deutung all dieser Befunde zu bedenken, dass auch normale Regulationsvorgänge, die neuronale Plastizität oder gar die Medikation der Patienten die Versuchsergebnisse beeinflussen können. Zur statistischen Absicherung sind deshalb große Fallzahlen nötig, die der Forschung in aller Regel nicht zur Verfügung stehen. In einer Zeit, in der immer weniger Obduktionen durchgeführt



Bei visueller und akustischer Stimulation weisen Gesunde mit Magnetresonanztomographie (fMRI) drei Aktivitätszentren auf, deren molekulare Grundlagen mit Magnetresonanztomographie (MRS) im Detail analysiert werden können (links). Bei Schizophrenie sieht man nur zwei Zentren, was auf eine Minderaktivierung des dorsolateralen präfrontalen Cortex hinweist.

Rezeptoren und/oder eine Minderfunktion hemmender GABA-sensitiver Interneurone zur Degeneration von Neuronen in der Hirnrinde führen könnte.

Messungen der Genexpression auf mRNA- und Proteinebene in Gehirnen verstorbener Patienten stärken diese Hypothese und zeigen, dass bei der Schizophrenie verschiedene Neurotransmittersysteme gestört sind. Der am häufigsten replizierte Befund bei schizophrenen Patienten ist die veränderte Expression synaptischer Proteine im präfrontalen

werden, sind wir Wissenschaftler umso dringender auf Gewebespenden von Patienten und gesunden Kontrollpersonen angewiesen, um die nötige Sicherheit für derartige Untersuchungen zu gewinnen. Das deutsche Brain Net und BrainNet Europe II (www.brain-net.net) werden von BMBF und EU für wissenschaftliche Untersuchungen von Gehirngewebe bei psychiatrischen Erkrankungen gefördert.

Zwillingsstudien belegen eine genetische Veranlagung, die aber nicht alleinige Ursache ist: Monozygote Zwillinge zeigen

nur eine 50%ige Konkordanz, einzelne Kandidatengene, die dem Glutamat- und Dopaminsystem zuzurechnen sind wie Neuregulin1, Dysbindin, DAOA, G72 oder COMT erhöhen das Risiko für die Erkrankung auf höchstens das 2-3fache.

Aus epidemiologischen Fallregister-Studien lässt sich ein Einfluss der Umwelt ableiten, denn auch Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen sind mit dem späteren Auftreten einer Schizophrenie assoziiert. Die Schädigungen der neuronalen Netzwerke treten also wohl schon während der Gehirnentwicklung in der späten Embryonalphase und im Säuglingsalter ein, die Symptome der Erkrankung manifestieren sich aber erst im frühen Erwachsenenalter, wenn die neuronalen Bahnen zum präfrontalen Cortex reifen und überzählige Synapsen abgebaut werden. Stress oder Drogeneinflüsse während dieser Phase können dann zum Ausbruch der Erkrankung beitragen.

Viele der dargestellten Faktoren können im Tiermodell abgebildet werden. So zeigten transgene Mäuse mit Mutationen im Neuregulin 1 Gen und Mäuse mit perinataler Hypoxie schizophrenieähnliches Verhalten wie verminderte Hemmung der akustischen Schreckreizreaktion (Präpulsinhibition: PPI) oder Hyperaktivität.

Durch Behandlung mit Clozapin, einem atypischen Antipsychotikum, gelang es, das Verhaltensdefizit zu bessern.

Während über Einzelfaktoren, die während der neuronalen Entwicklung einwirken, inzwischen viel bekannt ist, fehlt noch der große Überblick über ihr Zusammenwirken. Das z.B. Cannabiskonsum im Mausmodell den Einfluss der Neuregulin 1 Mutation auf Verhaltensdefizite verstärkt, ist die Abgrenzung genetischer Faktoren von Umweltbedingungen vermutlich weit schwieriger als vermutet.

Als Fazit bleibt festzuhalten, dass sich die Schizophrenie auf molekularer Ebene als ebenso vielfältig herausstellt wie in der klinischen Symptomatik. Ein Puzzle von Befunden aus Biochemie und Pathologie Statistik und Humangenetik, Patientenbeobachtungen und Tiermodellen liegt vor uns. Nun muss daraus ein Gesamtbild entstehen, um eines Tages Medikamente zu entwickeln, die an den Ursachen der Schizophrenie und nicht den Symptomen angreifen. ■

PD Dr. Andrea Schmitt, Göttingen
Prof. Dr. Peter Falkai, Göttingen
Prof. Dr. Dieter Braus, Wiesbaden

42. JAHRESTAGUNG DER DEUTSCHEN GESELLSCHAFT FÜR NEURORADIOLOGIE



Jetzt schon vormerken!
29. August bis 1. September 2007

Bildgebung in der Psychiatrie

Dem Einsatz radiologischer Verfahren in der Psychiatrie wird bei der Jahrestagung der DGNR am Do.30.08.2007 eine eigene Sitzung gewidmet sein. Themen sind u.a.

- Neuropathologische Befunde bei degenerativen Hirnerkrankungen
- Neue bildgebende Verfahren bei psychiatrischen Erkrankungen
- Roundtablediskussion: Welche Methoden helfen bei der Differentialdiagnose neurodegenerativer und psychiatrischer Erkrankungen weiter?

Anmeldung: www.neuroradiologie.de
Teilnahmegebühren: 35 bis 200 Euro

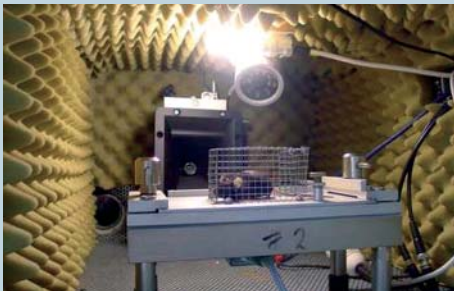
Was ist Neuroradiologie?

Das Gebiet der Neuroradiologie umfasst Diagnostik und Therapie von Erkrankungen und Veränderungen von Gehirn und Rückenmark sowie seiner Hüll- und Nachbarstrukturen. Die Neuroradiologie ist diagnostischer und therapeutischer Partner vieler klinischer Fächer, vor allem aber Neurochirurgie, Neurologie und Psychiatrie.

Aus den Anfängen der Neuroradiologie in den 20-er Jahren hat sich bis heute die klinische und wissenschaftliche Aussagekraft der Untersuchungsmethoden erheblich erweitert: Durch neue bildgebende Techniken wurden neuroanatomische Detaildarstellungen und funktionelle Untersuchungen am lebenden Gehirn und Rückenmark in einer bisher nicht bekannten Qualität möglich. Die Weiterentwicklung von Kathetermaterialien ermöglicht in zunehmendem Maße auch therapeutische neuroradiologische Interventionen.

Kontaktadresse für Auskünfte zum Kongress und zur DGNR:

Prof. Dr. F.Zanella
Universitätsklinikum Frankfurt
Abteilung Neuroradiologie
zanella@em.uni-frankfurt.de



Messanordnung für Experimente zur Präpulsinhibition (PPI) bei akustischen Schreckreizen. Die Maus sitzt auf dem Akzelerometer, das Bewegungen als Schreckreizreaktionen erfasst. Über den Lautsprecher im Hintergrund werden Töne (Pulse) und wenige Millisekunden vorher leisere Präpulse gegeben, die beim gesunden Tier und Menschen die Schreckreaktion hemmen. Bei Schizophrenie funktioniert diese Hemmung nicht.

Fachzeitschrift für Molekulare Psychiatrie

Das amerikanische Wissenschaftsjournal Nature erkannte die Zeichen der Zeit bereits 1995, als die Molekularbiologie gerade erst begonnen hatte, die Medizin mit bildgebenden Verfahren, DNA-Microarrays und Protein-Massenspektrometrie zu erobern.

In der neuen Spezialausgabe *Molecular Psychiatry* erscheinen Arbeiten zur Aufklärung biologischer Mechanismen, diagnostischer Verfahren und gezielter Therapieansätze in der Psychiatrie.

Aktuelle Beiträge in der Juniausgabe mit Bezug zu unserer Titelseite befassen sich z.B. mit der Genetik der Schizophrenie und epigenetischen Störungen im Reelin-Gen.



<http://www.nature.com/mp>