

13.3 Bedeutung für die Psychiatrie

13.3.1 Genregulation und psychiatrische Erkrankungen

Die Entdeckung des Dialogs zwischen Synapsen und Genen sowie dessen Bedeutung für die Neuroplastizität einerseits und die Charakterisierung von genetischen Vulnerabilitätsfaktoren andererseits haben ein neues Licht auf die Bedeutung von genetischen Ursachen für psychiatrische Erkrankungen geworfen.

Neben den primär genetischen Erkrankungen, wie z. B. der Chorea Huntington, bei denen infolge einer veränderten Genstruktur (Mutation) in der kodierenden Einheit ein pathogenes Protein gebildet wird (Tost et al. 2004), tritt nun bei erworbenen psychischen Erkrankungen die veränderte Genregulation beispielsweise aufgrund von SNPs (Single nucleotide polymorphisms) in der regulatorischen Einheit oder von Strukturvarianten im Genom in den Vordergrund. Es ist zwar schon lange bekannt, dass eine veränderte Genregulation ein wesentlicher Vulnerabilitätsfaktor ist, doch erst die Charakterisierung von Vulnerabilitätsgenen oder Strukturveränderungen hat gezeigt, wie durch veränderte Genexpression langfristige Veränderungen in neuronalen Systemen entstehen.

An den Beispielen von Polymorphismen des Serotonintransporter-Gens (kurzes Allel und belastende Lebensereignisse) und des Monoaminoxidase-A-Gens (frühe Misshandlung und Dissozialität) wurde auch die herausragende Bedeutung der Interaktion der Genausstattung mit der Umwelt/Biografie deutlich.

13.3.2 Stress, Immunsystem und Neuroplastizität

Aus neurowissenschaftlicher Sicht ist die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse mit ihren Hormonen und Neuromodulatoren involviert, wenn es um eine Stressreaktion geht. Von großer Bedeutung ist die Verbindung dieser Achse und damit des Nervensystems insgesamt zum Immunsystem. Nerven- und Immunsystem stammen entwicklungs geschichtlich aus der gleichen Ursprungszellpopulation. Beide Systeme be-

einflussen sich innig und haben einen vergleichbaren Komplexitätsgrad (Abb. 13.4).

Die Mechanismen der Kommunikation zwischen Immunsystem und Gehirn – der Forschungsbereich der Psychosomatik – werden derzeit nach und nach aufgeklärt. Neuromodulatoren wie NO, das Corticoid-Releasing-Hormon (CRH) und Interleukine spielen dabei als Mittler zwischen Blutgefäß/Blutkreislauf, Hormonsystem und Nervenzelle eine tragende Rolle.

Rosenkranz et al. (2003) haben zur Interaktion zwischen Gehirn und Immunsystem einen bemerkenswerten Beitrag geleistet. Sie fanden, dass das Ausmaß der Immunantwort nach Grippeimpfung, also wie viele schützende Antikörper gebildet werden, von der Stimmungslage (affective style) der Geimpften abhing. Je positiver sie gestimmt waren, desto mehr Antikörper bildeten sie. In der Konsequenz bedeutet dies: Wer zu einer depressiv-pessimistischen Grundhaltung neigt, hat ein höheres Risiko, trotz Grippeimpfung an Grippe zu erkranken. Die Hirnfunktion beeinflusst die Schutzwirkung einer Impfung.

Zurück zum Stress: Stressvolle Lebensereignisse wirken sich in Abhängigkeit von der Hirnentwicklungsphase unterschiedlich auf Hirnareale aus. In den ersten beiden Lebensjahren sind die Amygdala und der Hippokampus besonders stresssensibel, in der Pubertät der präfrontale Kortex und ab dem 35. Lebensjahr wieder der Hippokampus (und das Kurzzeitgedächtnis), ab dem 50. Lebensjahr der präfrontale Kortex (und exekutive Funktionen wie Flexibilität) und nach dem 60. Lebensjahr die Amygdala.

In der Übersicht Tab. 13.3 sind die abgestuften Auswirkungen von Stress auf die Gehirnfunktion, neuronale Plastizität und das Nervengewebe wiedergegeben. Je nach Stressintensität und Einwirkungsdauer reichen sie von leichten Einflüssen auf Motivation, Stimmungslage und innere Anspannung bis hin zum Gewebeuntergang. Auf jeden Fall ist zu differenzieren: Chronischer Dysstress bzw. schwere stressvolle Lebensereignisse wirken zwar auf die Plastizität ungünstig, etwas Stress aber ist auch notwendig für plastische Veränderungen im Gehirn. Daher ge-

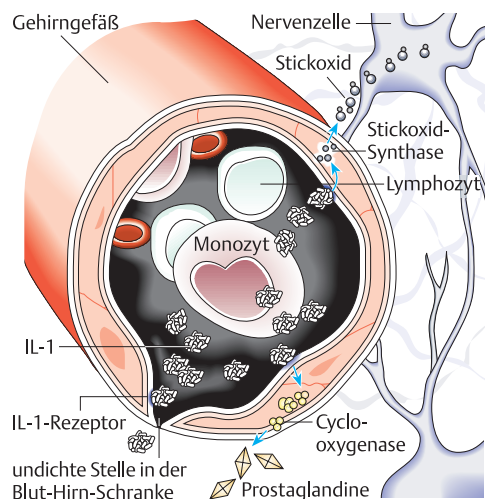


Abb. 13.4 Chemische Signale vom Gehirn an das Immunsystem und umgekehrt.

Tab. 13.3 Auswirkungen von Stress.

vorübergehender leichter Stress	Auswirkungen auf Motivation, innere Anspannung, Emotion
länger anhaltender mäßiger Stress	Wirkung auf Long-term Potentiation und Long-term Depression, erste Veränderungen der synaptischen Plastizität
dauerhafter starker Stress	Morphologische Veränderungen, z. B. dendritische Verästelungen, Größe des Zellkörpers
permanent, starker chronischer Stress	Neurotoxizität

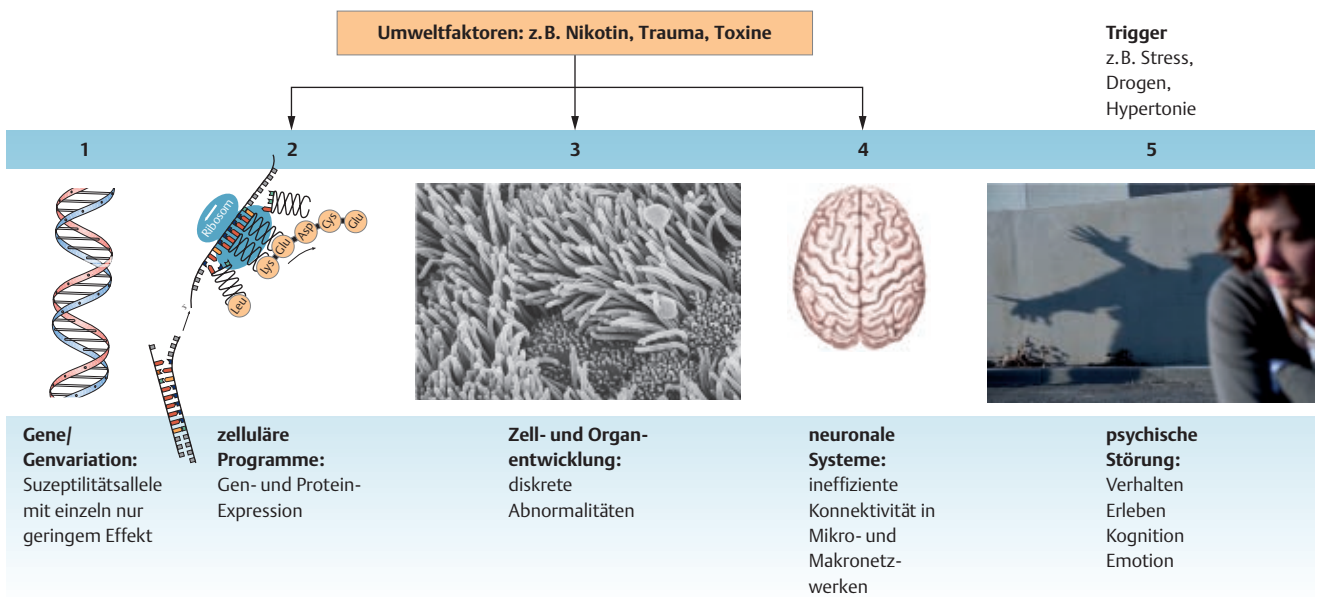


Abb. 13.5 Pathogenetisches Modell psychischer Störungen (modifiziert nach Braus 2007).

13 hört ein wenig Stress (wie in der Schule oder beim Musizieren) auch zu den Wirkvariablen der Psychotherapie. Kleine Stressoren im Sinne von Herausforderungen in die Therapie einzubauen, kann ähnlich nützlich sein wie freundliche, erhellende Überraschungen und eine Grundoptimismus.

Dauerhafter starker chronischer Dysstress ist für die Plastizität des Gehirns ungünstig. Es kommt zu Funktionsstörungen im medialen präfrontalen Kortex, was damit zusammenhängt, dass die Amygdala verstärkt sensibilisiert wird mit bleibenden synaptischen Neuformationen, und der Hippocampus schrumpft (Joëls u. Baram 2009).

Es kann sogar die Neuroneogenese gestört werden. Dies hat Dysstress im Übrigen mit dem Rauchen gemeinsam, wie Abrous et al. (2002) zeigen konnten. Schon bei geringem Nikotingebrauch pro Tag fand sich im Hippocampus ein höherer Anteil von geschädigten, pyknotischen Nervenzellen als beim Nichtraucher. Bei stärkeren Rauchern ist auch die Neuroneogenese, also die neuronale Anpassungsreserve, vermindert.

13.3.3 Modell für psychische Störungen

Das gegenwärtige pathogenetische Modell für psychische Störungen ist ein naturwissenschaftliches Modell (Abb. 13.5), das sowohl von Vertretern der Neurowissenschaften

als auch der Psychiatrie und Psychotherapie getragen wird (Braus 2007). Es ist abgeleitet aus den Kenntnissen über die normale Funktion des Nervensystems.

Einfluss von Genvariation. Am Anfang stehen strukturelle Genvariationen bzw. Vulnerabilitätsallele, die einzeln jeweils nur einen geringen Effekt haben. Sie beeinflussen intrauterin die Gen- und Proteinexpression, was sich auf die vorgeburtliche Zell- und Organentwicklung auswirkt. Alle diese Effekte sind sehr diskret. Die Auswirkungen auf die Zell- und Organentwicklung können im neuronalen System u.a. zu einer ineffektiven Konnektivität in Mikro- und Makronetzwerken führen, was etwa für Genvarianten des Neuroregulin-Gens gezeigt wurde. Für das Gen des Brain derived neurotrophic factor (BDNF) beispielsweise, ein für die Hirnentwicklung und Plastizität ebenfalls essenzieller Wachstumsfaktor, gibt es eine funktionell effektivere und eine weniger effektive Allelvariante. Wird die weniger effektive Variante exprimiert, ist der Hippocampus funktionell beeinträchtigt. Der dabei entstehende kleinere Hippocampus wirkt sich u.a. auf die Effizienz des Hippocampus-Netzwerkes bzw. die Konnektivität mit dem präfrontalen Kortex und der Amygdala aus. Die resultierenden Veränderungen sind aber gering und weit entfernt von einer psychischen Störung, sie haben jedoch Einfluss auf die Vulnerabilität des Gehirns gegenüber psychologischen

Traumen und die Disposition für Angst und Depression.

Einfluss von Umweltfaktoren. Diese genetisch induzierten Veränderungen werden intrauterin und postnatal von Umweltfaktoren in erheblichem Maße beeinflusst. Wenn die werdende Mutter in dieser entscheidenden Phase der Hirnentwicklung einen Virusinfekt hat, regelmäßig Alkohol trinkt, raucht und/oder einen Verkehrsunfall hat, beeinflussen diese Umweltfaktoren die Gene und die Genexpression und damit auch die Entwicklung der neuronalen Systeme.

Als Ergebnis von alledem hat ein Neugeborenes eine geringere oder höhere Vulnerabilität, etwa für Angsterkrankung, Psychose, Epilepsie, aber auch Diabetes mellitus oder Hypertonie. Das bedeutet nicht, dass jemals eine Erkrankung manifestiert wird, lediglich die Neigung dazu ist stärker oder weniger stark vorhanden.

Je nachdem mit welchen Triggern nun die postnatale Umwelt auf das Hirn und den Organismus einwirkt, z.B. mit Stress, Drogen, mangelnder Bewegung, großen Mengen an schnell verfügbarem Zucker in den ersten Lebensjahren, wird die Vulnerabilität weiterentwickelt. Schnell verfügbarer Zucker in großen Mengen in der frühen Kindheit etwa verändert die Insulinrezeptoren im Gehirn. Bei vorhandener Diabetesneigung steigt das Diabetesrisiko dadurch weiter an, ohne Diabetesneigung hat dieser Trigger möglicher-

weise keine Konsequenzen. Trigger können das vulnerable System weiter destabilisieren, sodass schließlich eine psychische Störung oder ein Diabetes entstehen.

Fazit

Dieses Modell (Abb. 13.5), das für alle wichtigen psychischen Störungen gilt, ist heute ein wichtiger Impulsgeber für die Hirnforschung. Es bedeutet auch, dass die Primärprävention in Familie, Kindergarten und Schule einer verstärkten gesellschaftlichen Aufmerksamkeit bedarf. Die Forderung nach einer individualisierten Therapie von Patienten mit psychischen Störungen, die sich ebenfalls aus diesem Modell ableiten lässt, wird mittelfristig durch den Beitrag neuer diagnostischer Verfahren, vor allem aus der Molekularbiologie und der systemischen Neurowissenschaft, nach und nach erfüllt werden.

Literatur

- Abrous DN, Adriani W, Montaron MF, Aurousseau C, Rougon G, Le Moal M, Piazza PV. Nicotine self-administration impairs hippocampal plasticity. *J Neurosci*. 2002; 22: 3656–62
- Braus DF. EinBlick ins Gehirn. Stuttgart: Thieme; 2004
- Braus DF. Bildgebende Verfahren und Psychopathologie. *Die Psychiatrie* 2008. 1: 23–31
- Braus DF. Fortschritte in der Schizophrenietherapie: Aktuelles zur Pathophysiologie und zu neuen Therapieoptionen. *DNP Der Neurologe und Psychiater*. 2007; 10: 49–55
- Carlsson A. A paradigm shift in brain research. *Science*. 2001; 294: 1021–4
- Egan MF, Kojima M, Callicott JH, Goldberg TE, Kolachana BS, Bertolino A, Zaitsev E, Gold B, Goldman D, Dean M, Lu B, Weinberger DR. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell*. 2003; 112: 257–69
- Greengard P. The neurobiology of slow synaptic transmission. *Science*. 2001; 294: 1024–30
- Hofer SB, Mrsic-Flogel TD, Bonhoeffer T, Hübener M. Experience leaves alasting structural trace in cortical circuits. *Nature*. 2009; 457(7227): 313–7
- Joëls M, Baram TZ. The neuro-symphony of stress. *Nat Rev Neurosci*. 2009; 10(6): 459–66
- Kandel ER. Psychotherapy and the single synapse: the impact of psychiatric thought on neurobiological research. *J Neuropsychiat Clin Neurosci*. 2001a; 13: 290–300
- Kandel ER. The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses. *Science*. 2001 b; 294: 1030–8
- Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, eds. Principles of neural science. Fourth Edition. New York: McGraw-Hill; 2000
- Kempermann G. The neurogenic reserve hypothesis: what is adult hippocampal neurogenesis good for? *Trends Neurosci*. 2008; 31(4): 163–9
- Kurosinski P, Gotz J. Glial cells under physiologic and pathologic conditions. *Arch Neurol*. 2002; 59: 1524–8
- Nestler EJ, Barrot M, DiLeone RJ, Eisch AJ, Gold SJ, Monteggia LM. Neurobiology of depression. *Neuron*, 2002; 34: 13–25
- Rosenkranz MA, Jackson DC, Dalton KM, Dolski I, Ryff CD, Singer BH, Muller D, Kalin NH, Davidson RJ. Affective style and in vivo immune response: neurobehavioral mechanisms. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003; 100: 11148–52
- Schmitt RF. Neuro- und Sinnesphysiologie. Berlin: Springer; 1993
- Tost H, Wendt CS, Schmitt A, Heinz A, Braus DF. Huntington's disease: phenomenological diversity of a neuropsychiatric condition that challenges traditional concepts in neurology and psychiatry. *Am J Psychiatry*. 2004; 161: 28–34
- Waelti P, Dickinson A, Schultz W. Dopamine responses comply with basic assumptions of formal learning theory. *Nature*. 2001; 412: 43–8
- Yacubian J, Sommer T, Schroeder K, Gläscher J, Kalisch R, Leuenberger B, Braus DF, Büchel C. Gene-gene interaction associated with neural reward sensitivity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007; 104: 8125–30