Wenn Hirnsignale verrückt spielen

Bei Schizophrenie entgleisen Kommunikationsnetzwerke des Gehirns. Die Hauptschuld daran könnte ein bisher vernachlässigter Signalstoff tragen.

Von Daniel C. Javitt und Joseph T. Coyle

Das Leben des amerikanischen Mathematikers John F. Nash (geboren 1928) ist für Schizophrenie keineswegs typisch. Im Jahr 1994 erhielt er gemeinsam mit zwei Kollegen den Nobelpreis für Wirtschaftswissenschaften – für einen genialen Beitrag zur »Spieltheorie«, den er als junger Wissenschaftler leistete (siehe Spektrum der Wissenschaft, 12/1994, S. 25). Später litt Nash jahrzehntelang an schweren Wahnvorstellungen. Doch dann erholte er sich wieder.

Der Film »A Beautiful Mind«, gedreht nach dem gleichnamigen Buch, machte Nash und sein Schicksal berühmt. Doch Wahnsinn paart sich eher selten mit Genialität. Viele Schizophrene weisen, auch schon vor Ausbruch der Krankheit, eine unterdurchschnittliche Intelligenz auf. Wenn die Psychose dann auftritt, meist im jungen Erwachsenenalter, bedeutet das oft weitere Intelligenzeinbußen.

Quer durch alle Kulturen sucht Schizophrenie etwa ein Prozent der Bevölkerung heim. Die meisten Erkrankten bleiben fortan schwer beeinträchtigt, was sich oft auch auf ihre soziale und materielle Lebenssituation auswirkt. Nur eine Minderheit vermag jemals den eigenen Unterhalt zu bestreiten. Auch gründet nicht einmal jeder zweite Betroffene eine Familie. Rund 15 Prozent der Patienten müssen längere Phasen in psychiatrischen Einrichtungen verbringen, weitere 15 Prozent werden wegen wiederholter kleinerer Delikte oder als Nichtsesshafte in Obhut genommen. Unterhalb der Armutsgrenze leben infolge der Erkrankung ungefähr 60 Prozent dieser Menschen. Von denen wird jeder Dritte schließlich obdachlos. Obwohl manche Schizophrenen im Wahn auch schwere Straftaten begehen, sind sie allgemein – bedingt durch ihre mangelhafte soziale Einbindung – häufiger Opfer von Verbrechen als Täter.

Die Möglichkeiten, eine Schizophrenie medizinisch zu behandeln, sind trotz aller Fortschritte in vielen Fällen noch immer unbefriedigend. Nur bei rund 20 Prozent der Patienten beheben die in der Regel verordneten Neuroleptika (oder Antipsychotika) sämtliche Symptome – solange sie streng eingenommen werden. Viele Kranke setzen sie aber irgendwann ab – wegen der Nebenwirkungen, weil sie gern wieder »normal« wären oder weil die psychiatrische Betreuung nicht mehr weiterläuft. Weitere zwei Drittel der Patienten erleben durch Neuroleptika zwar eine Besserung, doch symptomfrei werden sie zeitlebens nicht. Bei den Übrigen helfen die Präparate fast gar nicht.

In dem Film »A Beautiful Mind« stellte Russell Crowe den geisteskranken Mathematiker John Nash dar, der Formeln an Fensterscheiben schrieb.

Dass so oft keine für den Einzelnen wirklich geeigneten Medikamente existieren, hängt nicht zuletzt mit unserem immer noch mangelhaften wissenschaftlichen Verständnis der Hirnprozesse bei Schizophrenie zusammen. Die medikamentöse Behandlung macht sich zu Nutze, dass Nervenzellen miteinander über so genannte neuronale Botenstoffe oder Neurotransmitter kommunizieren. Mit solchen Signalsubstanzen stimulieren oder hemmen sie einander. Bei Schizophrenie sind manche Signalnetzwerke offensichtlich entgleist.

Jahrzehntelang stand der Botenstoff Dopamin im Zentrum der Forschungen und medikamentösen Therapien. Auf ihn zielen die gängigen Neuroleptika. Doch in den letzten Jahren erkannten die Wissenschaftler, dass dieser Ansatz vielfach nicht weit genug greift. Insbesondere interessieren sie sich nun auch für den Botenstoff Glutamat. Dopamin hat lediglich in begrenzten Gehirnregionen große Bedeutung – während Gluta- ▷

IN KÜRZE

▶ Als ein Hauptmerkmal **schizophrener Psychosen** galten lange Fehlsteuerungen im Zusammenhang mit dem **Gehirnbotenstoff Dopamin**. Doch die darauf abzielenden Medikamente helfen nur einem Teil der Patienten.

▶ Seit Neuerem halten Forscher den neuronalen Botenstoff **Glutamat** für vielleicht noch wesentlicher. Sie entwickeln bereits Wirkstoffe, die auf diesen Erkenntnissen basieren.

Aus urheberrechtlichen Gründen können wir Ihnen die Bilder leider nicht online zeigen.

▷ mat (genauer gesagt Glutaminsäure) praktisch überall entscheidenden Einfluss ausübt.

Für ein umfassender wirkendes Behandlungskonzept müsste man die Ursachen von Schizophrenie in all ihren Fassetten verstehen. Mediziner unterscheiden drei Klassen von Symptomen: positive, negative und kognitive (also Denkleistungen betreffende). Zur Positivsymptomatik gehören motorische Unruhe, Wahnvorstellungen und Halluzinationen. Zum Beispiel glauben sich viele der Patienten bedroht oder hören Stimmen, die ihnen etwas befehlen.

Die negativen und kognitiven Symptome wirken für die Umwelt zwar weniger spektakulär, behindern den Kranken aber vielfach stärker. Häufig gehört dazu ein Komplex an Ausfällen, den Mediziner »die vier ›As‹« nennen: »Autismus« – in dem Fall Verlust des Interesses an Mitmenschen und Umwelt; »Ambivalenz« – Willenlosigkeit bis hin zur Unfähigkeit, einfachste alltägliche Entscheidungen zu treffen; »Affektverflachung« – Unfähigkeit zu stärkeren Gefühlen, was sich auch in unbeteiligter, starrer Mimik äußert; und, als ein kognitives Defizit, »Assoziationsflucht« – eine wirre Reihung von Gedanken und Sprachfetzen. Hinzu kommen unter anderem oft mangelnde Spontaneität, eine verarmte Sprache, verminderte soziale Kontaktaufnahme und verlangsamte Bewegungen. Typischerweise können Kranke sich auch schwer auf etwas konzentrieren und nicht abstrahieren. Besonders die Apathie und Teilnahmslosigkeit bedingen oft familiäre Probleme, wenn Angehörige das als Faulheit und Trägheit deuten.

Zufallsentdeckung vor 50 Jahren

In Fragebogentests, die eigentlich entworfen wurden, um Gehirnläsionen einzugrenzen, zeigen schizophrene Patienten das Muster einer umfangreichen Störung. Praktisch alle Hirnfunktionen, von der elementaren Wahrnehmung bis zu hochintegriertem Denken, sind bei ihnen mehr oder weniger beeinträchtigt. Viele Kranke können Neues schwer vorübergehend oder länger behalten. Auch werden sie mit komplizierten Situationen nicht fertig. Selbst gewöhnliche Aufgaben des Alltags überfordern sie schon. Sie können beispielsweise nicht erklären, wozu Freunde da sind oder was zu tun wäre, wenn im ganzen Haus das Licht ausfällt. Vor allem wegen solcher Einschränkungen vermögen viele Betroffene nicht selbstständig zu leben. Die Schizophrenie beraubt den Kranken seiner Persönlichkeit, seiner sozialen Kompetenz und seines gesunden Menschenverstands – alles dessen, was ein gelingendes, in die Gemeinschaft integriertes Leben ausmacht.

Dass Fehlsteuerungen im Zusammenhang mit dem Hirnbotenstoff Dopamin in der Erklärung von Schizophrenie einen hohen Stellenwert bekamen, hing mit einer eher zufälligen Entdeckung vor rund fünfzig Jahren zusammen. Damals bemerkten Mediziner, dass Wirkstoffe aus der Substanzklasse der Phenothiazine die Positivsymptomatik solcher Psychosen zu unterdrücken vermögen. Die betreffenden Stoffe sollten eigentlich gegen Allergien helfen, zeigten aber zugleich antipsychotische Wirkung. Daraus entstanden die klassischen Neuroleptika.

Studien erwiesen dann, dass diese Wirkstoffe D2-Rezeptoren blockieren, bestimmte Oberflächensensoren an Neuronen für Dopamin, die Dopaminsignale ins Zellinnere übermitteln. Außerdem entdeckte die Arbeitsgruppe des schwedischen Forschers Arvid Carlsson, einem der Medizin-Nobelpreisträger von 1990, dass Amphetamine die Dopaminfreisetzung im Gehirn anregen. Das schien zu erklären, wieso solche Stimulantien bei Missbrauch Halluzinationen und Sinnestäuschungen verursachen, die durchaus an Schizophreniesymptome erinnern.

Beides begründete die »Dopamintheorie«, wonach die meisten Erscheinungen bei einer schizophrenen Psychose auf zu viel Dopamin beruhen. Sie geht davon aus, dass der Botenstoff in einigen wichtigen Hirnregionen im Übermaß

Medikamente für neue molekulare Ziele

Die Erkenntnisse über Abweichungen in Gehirnsignalnetzen bei Schizophrenie werden bereits in potentielle Medikamente umgesetzt. Zu den hier angeführten Substanzklassen laufen schon Studien am Menschen – meist in frühen Phasen. (Glycin und D-Serin werden bisher anders genutzt. Ob sie sich gegen Schizophrenie eignen, bleibt zu prüfen.)

Angriffspunkt	angestrebte Wirkung	Beispiele
NMDA-Glutamatrezeptoren	Stimulierung, um Defekten in der neuronalen Signalübertragung zu begegnen – was viele der Symptome bei Schizophrenie mit hervorzurufen scheint	Glycin (Medifoods); D-Serin (Glytech)
AMPA-Glutamatrezeptoren	Stimulierung (durch so genannte Ampakine), um Gedächtnisleistungen und kognitive Fähigkeiten zu verbessern	CX516 (Cortex Pharmaceuticals)
metabotrophe Glutamatrezeptoren	Regulierung der Glutamatfreisetzung; Wiederherstellung der Balance zwischen NMDA- und AMPA-Rezeptoren	LY354740 (Eli Lilly)
Glycintransport	Hemmung des Abtransports von Glycin aus Synapsen (neuronalen Kontaktstellen); dadurch verstärkte Signalübertragung an NMDA-Rezeptoren	GlyT-1 (NPS Pharmaceuticals; Janssen Pharmaceutica)
Alpha-7-Nikotinrezeptor	Stimulation, dadurch würde auch die Aktivität der NMDA-Rezeptoren gesteigert (bemerkenswerterweise rauchen auffallend viele Schizophrene stark)	DMXB-A (Zentrum für Gesundheitswissenschaften der Universität von Colorado in Denver)
D1-Dopaminrezeptor	Stimulierung, um Dopaminmangel zu beheben; zunächst vor allem als Parkinsonmittel vorgesehen	ABT-431 (Abbott Laboratories)

COOP PHOTO ART COLLECTIVE

Zeigt man Gesunden solche Bilder nacheinander, erkennen sie das Dargestellte rasch. Schizophrene tun sich damit sehr schwer.

ausgeschüttet wird. Das betreffe etwa das limbische System – das Emotionen und Affekte reguliert – sowie auch das Stirnhirn, den Sitz des abstrakten Denkens.

Lücken der Dopamintheorie

Forschungen der letzten vierzig Jahre zeigten die Stärken, aber auch Schwächen dieses Konzepts. Eine Behandlung, die auf ihm fußt, hilft einem kleineren Teil der Patienten tatsächlich gut. Meist haben diese Kranken eine ausgeprägte Positivsymptomatik. Diejenigen, die daneben praktisch keine Negativsymptome zeigen – was eher selten auftritt –, können dank der Neuroleptika oft weit gehend normal leben, also auch ein normales Familienleben führen und erwerbstätig sein. Einbußen im kognitiven Bereich hat dieser Personenkreis in der Regel wenig.

Doch der Mehrzahl der Patienten hilft eine Behandlung nach dem klassischen Dopaminkonzept wenig. Bei diesen Menschen beginnt die Krankheit schleichend, wobei Negativsymptome dominieren. Solche Erkrankten ziehen sich immer mehr vor Menschen zurück und leben oft jahrelang völlig für sich. Die kognitiven Funktionen sind erheblich betroffen. Eine Therapie selbst mit den modernsten Medikamenten bringt, falls überhaupt, nur langsam Besserung.

Deswegen suchten Forscher die Dopamintheorie anzupassen. Einige vermuten, dass bei Schizophrenie ein Überangebot des Botenstoffs nur in manchen Hirnregionen herrscht, etwa im limbischen System, in anderen aber ein Mangel besteht – und zwar auch im Stirnhirn. Die Neuronen dort tragen überwiegend nicht D2-, sondern D1-Rezeptoren. Ideal würden nach diesem Modell darum Medikamente helfen, die gleichzeitig D2-Rezeptoren hemmen und D1-Rezeptoren stimulieren. Noch gibt es keine.

Die älteren Neuroleptika, etwa Haloperidol, erzeugten oft gravierende neurologische Nebenwirkungen, darunter Muskelsteifheit. Seit den späten 1980er Jahren gibt es Neuentwicklungen wie Clozapin, die Patienten weniger beeinträchtigen. Sie helfen zudem sowohl gegen hartnäckige positive wie negative Symptome. Clozapin ist ein so genanntes atypisches Neuroleptikum. Es hemmt Dopaminrezeptoren weniger stark als die klassischen Medikamente. Dafür beeinflusst es die Aktivität etlicher anderer Botenstoffe stärker. Nun kamen weitere Substanzen mit ähnlichen Eigenschaften auf, die auch breit eingesetzt werden. Leider können manche davon, wie sich inzwischen herausstellte, mitunter unerwartete schwere Nebenwirkungen auslösen, darunter Diabetes.

Der Verdacht kam auf, dass bei einer Schizophrenie neben Dopamin weitere neuronale Botenstoffe aus dem Gleichgewicht geraten sind. Ohnehin kann die Dopamintheorie nicht erklären, wieso Neuroleptika bei manchen Patienten ausgesprochen gut anschlagen und bei anderen so gut wie gar nicht. Sie bietet auch keine Anhaltspunkte, weswegen sich durch die Medikamente hauptsächlich die Positivsymptome bessern. Vor allem aber fand sich bisher, in mehreren Jahrzehnten Forschung, kein »Schuldiger« auf molekularer Ebene – also kein defekter molekularer Mechanismus. Weder wirken für die Dopaminsynthese zuständige Enzyme maßgeblich verändert noch scheint irgendetwas mit den Rezeptoren für den Botenstoff nicht zu stimmen.

Weiter half dagegen ein völlig anderer Befund: Ein früheres Betäubungsmittel, die Designerdroge Phencyclidin (PCP), auch bekannt als »Angel Dust« (Engelsstaub), ruft bei gesunden Personen – anders als Amphetamine – die ganze Palette besonders negativer und kognitiver Störungen der Schizophrenie hervor. Gleiches gilt für das Narkosemittel und Analgetikum Ketamin. In Tests geschieht das schon bei einzelnen und geringen Dosen.

»Künstliche« Schizophrenie

Die Parallelen zur Schizophrenie fielen erstmals in den 1960er Jahren auf. Wenn Testpersonen unter PCP etwa Sprichwörter erklären sollten, hatten sie damit ähnliche Schwierigkeiten wie Schizophrene. Neuere Versuche mit Ketamin machten noch frappantere Parallelen deutlich: Der Stoff behindert bei gesunden Probanden abstraktes Denken, Lernen, geistige Anpassungsfähigkeit und Wendigkeit sowie das Kurzzeitgedächtnis. Auch bewegen sich die Teilnehmer träge und geben sich wortkarg. Unter beiden Drogen neigen Personen zum Abbruch der Kommunikation; manche verstummen völlig. Wenn sie sich äußern, so am Gesprächsgegenstand vorbei und nie abstrahierend. Halluzinationen erleben gesunde Testpersonen mit den Drogen selten, Schizophrene allerdings stärker als sonst. ▷

▷ Nach all dem scheinen PCP und Ketamin irgendwelche Schlüsselmechanismen von Schizophrenie nachzuahmen. Und zwar dürfte hieran der Botenstoff Glutamat beteiligt sein. Denn beide Drogen stören die Signalübertragung durch diesen wichtigsten aktivierenden Neurotransmitter des menschlichen Gehirns. Genauer gesagt blockieren sie einen bestimmten Glutamatrezeptor, den NMDA-Rezeptor, der für Gehirnentwicklung, Lernen, Gedächtnis und die neuronale Informationsverarbeitung allgemein entscheidend ist.

Dieser Rezeptor ist auch zur Regulation der Dopaminfreigabe wichtig. Wird er blockiert, beobachtet man die gleichen veränderten Dopaminmuster wie bei Schizophrenie. Das bedeutet offenbar: Die negativen und kognitiven Symptome einer Schizophrenie sind direkt durch Störungen des NMDA-Rezeptors erklärbar, und auch auf die Positivsymptomatik hat er über das Dopaminsystem Einfluss.

Im gesunden Gehirn verstärken NMDA-Rezeptoren selektiv neuronale Signale. Das muss man sich ähnlich vorstellen, wie wenn die Transistoren eines alten Radios schwache Funkwellen in starke Töne, sprich Lautsprechervibrationen, umsetzen. Der Effekt ermöglicht dem Gehirn, bestimmte Informationen zu Gunsten anderer zu ignorieren – also sich auf eine Auswahl zu konzentrieren. Bei Schizophrenen ist dieser Mechanismus offenbar beeinträchtigt. Gesunde Menschen reagieren zum Beispiel auf seltene Geräusche stärker als auf oft gehörte. Auch lauschen sie mehr auf Töne in ihrer Umgebung als auf solche, die sie beim Sprechen selbst erzeugen. Beides ist bei Schizophrenen anders. Anscheinend arbeitet bei ihnen diese Filterung nicht richtig.

Nur – warum haben Schizophrene eine verminderte NMDA-Rezeptoraktivität? Noch wissen wir das nicht. Zwar deutet sich an, dass Kranke tatsächlich weniger NMDA-Rezeptoren besitzen. Die entsprechenden Gene für diese Strukturen scheinen jedoch intakt zu sein. Sofern die Rezeptoren selbst in Ordnung und auch in hinreichender Menge vorhanden sind, könnte der Fehler darin liegen, dass etwas mit der Glutamatfreisetzung nicht stimmt oder dass sich irgendwelche Substanzen anreichern, die den Rezeptor behindern.

Neue Erklärung – neue Behandlung

Vielleicht trifft sogar beides zu. Gehirne verstorbener Schizophreniekranker wiesen sowohl reduzierte Glutamatspiegel auf als auch erhöhte Konzentrationen zweier Substanzen, welche die Aktivität von NMDA-Rezeptoren beeinträchtigen: NAAG und Kynurensäure. Auch Homocystein blockiert NMDA-Rezeptoren. Der Blutspiegel dieser Verbindung ist bei Schizophrenie erhöht. Verlauf und Symptomatik der Erkrankung sprechen dafür, dass ihre Ursache tatsächlich in der Ansammlung solcher Substanzen im Gehirn zu suchen sein könnte. Gesichert ist das aber noch nicht. Möglicherweise stört ein ganz anderer Mechanismus die NMDA-Rezeptoraktivität.

Immerhin wecken all diese Erkenntnisse wie auch vorläufige Patientenstudien Hoffnungen, dass es auch für bisher schwer behandelbare Patienten eine Medikamententherapie geben wird. Clozapin etwa ist eines der derzeit effektivsten Schizophreniemedikamente der neuen Generation. In Tierstudien vermag diese Substanz die durch PCP hervorgerufenen Verhaltensstörungen zu beheben. Keines der klassischen Neuroleptika leistet das. Viel versprechende Ergebnisse lieferte auch die kurzfristige Gabe von Stimulantien für NMDA-Rezeptoren.

Zumindest können nun langfristige klinische Studien mit Substanzen beginnen, welche die NMDA-Rezeptoren stimulieren. Sollten sie sich auch in Tests mit größeren Patientenzahlen bewähren, hätten Ärzte eine völlig neue Substanzklasse zur Verfügung, die erstmals eigens zur Behandlung der negativen und kognitiven Schizophreniesymptome entwickelt wurde.

Bei Erkrankten, die zu ihren normalen Medikamenten die Aminosäuren Glycin und D-Serin erhielten, gingen die kognitiven und negativen Symptome um 30 bis 40 Prozent zurück. Auch die Positivsymptomatik nahm ab. Ähnliches geschah durch D-Cycloserin, ein Tuberkulosemittel, das auch mit dem NMDA-Rezeptor interagiert. Das amerikanische Nationale Institut für geistige Gesundheit in Bethesda (Maryland) hat an vier großen Kliniken Therapiestudien mit D-Cycloserin und Glycin organisiert, deren erste Resultate jetzt anstehen. Auch Tests mit D-Serin, die in anderen Ländern stattfinden, stimmen bisher optimistisch.

Ebenfalls positiv verliefen Versuche, diese Wirkstoffe mit atypischen Neuroleptika der jüngsten Generation zu kombinieren. Damit würden alle drei Symptomklassen der Schizophrenie gleichzeitig beherrschbar.

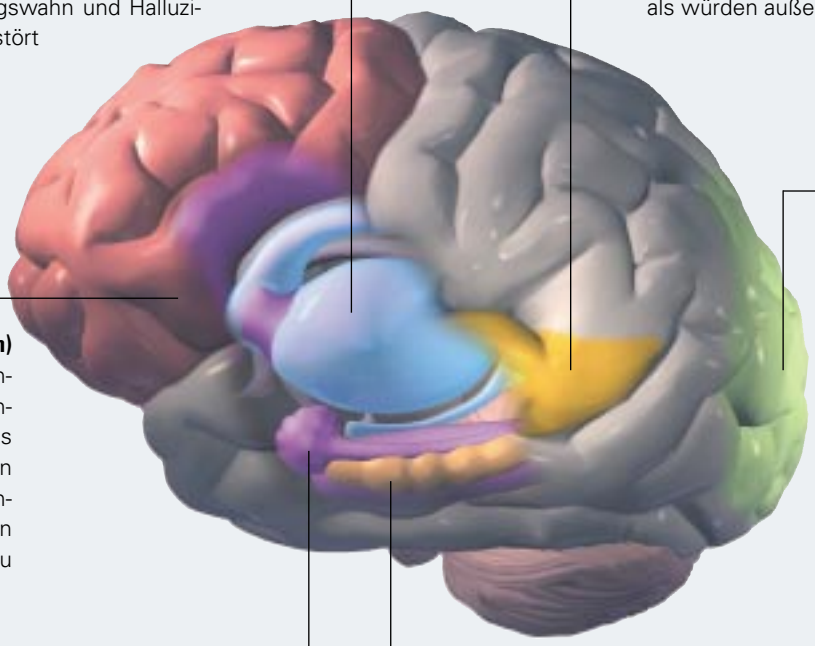
Vielleicht eignet sich von den derzeit getesteten Mitteln noch keines für die Praxis. Unter anderem können zu hohe Dosierungen erforderlich sein. Deswegen suchen wir und andere auch nach Alternativen, um die Funktion der NMDA-Rezeptoren zu verbessern. Ein Weg wäre, den Abtransport von Glycin an den Hirnsynapsen durch entsprechende Hemmstoffe der Transportmoleküle zu verlangsamen. Erforscht werden zudem Stoffe, die eine andere Klasse von Glutamatrezeptoren aktivieren: die AMPA-Rezeptoren, die mit NMDA-Rezeptoren zusammenarbeiten. Des Weiteren wird überlegt, den Abbau von Glycin oder D-Serin im Gehirn zu hemmen. ▷

Gestörte Kommunikationsnetze

Bei Schizophrenie funktionieren viele Hirnregionen und neuronalen Signalsysteme nicht normal, darunter die in dem großen Hirnschema farblich hervorgehobenen Gebiete.

Basalganglien beteiligt an Bewegungskontrolle, Emotionen und Integration von Sinnesinformationen; bei Verfolgungswahn und Halluzinationen offenbar gestört

Hörrinde mit sensorischem Sprachzentrum Hören und Verstehen von Sprache; bei Überaktivität akustische Halluzinationen, als würden außen Stimmen ertönen



Hinterhauptslappen verarbeitet Seheindrücke; starke visuelle Halluzinationen bei Schizophrenie selten; Störungen erschweren jedoch das Verstehen komplexer Bilder, das Erkennen von Bewegungen und die Deutung von Mimik

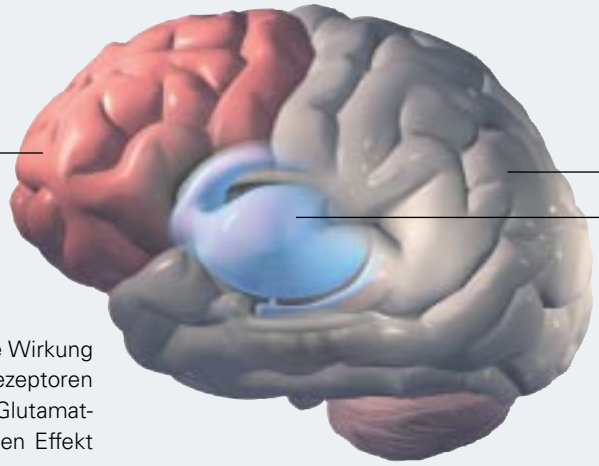
Stirnhirn (Frontallappen) maßgeblich für hochintegrierte Denkleistungen; Störungen dieses Areals beeinträchtigen die Fähigkeit, Handlungen vorauszuplanen und Gedanken zu strukturieren

limbisches System wichtig für Gefühle; Fehlfunktionen tragen mutmaßlich zur Unrast vieler der Kranken bei

Hippocampus Lernen und Gedächtnisaufbau; diese Funktionen sind bei Schizophrenie beeinträchtigt

Verschiedene Neurotransmitter – gleicher Effekt

Einem Modell zufolge ruft Dopaminüberschuss die von den Basalganglien verursachten Symptome hervor, Dopaminmangel hingegen (oft zugleich) jene Störungen, die Fehlfunktionen in der frontalen Hirnrinde betreffen. Beides könnte jedoch genauso zu wenig Glutamat bewirken.



In der übrigen Hirnrinde kommt allein Glutamat, nicht aber Dopamin, vielerorts vor.

In den Basalganglien – wo Dopamin an D2-Rezeptoren bindet und die Neuronen hemmt – wirkt Glutamat dem Dopamin entgegen. Glutamatmangel wirkt sich ähnlich aus wie ein Dopaminüberschuss.

Im Stirnhirn verstärkt Glutamat die Wirkung von Dopamin, das dort an D1-Rezeptoren bindet und Neuronen aktiviert. Glutamatmangel hat somit einen ähnlichen Effekt wie zu wenig Dopamin.

ALFRED T. KAMAJIAN

COOP PHOTO ART COLLECTIVE

An sich belanglose Dinge bergen für Schizophrene oft einen Sinn. Häufig horten sie zum Beispiel Zeitungsausschnitte oder Bilder, wie hier nachgestellt.

▷ Als Wissenschaftler an Hirngewebe Verstorbener mittels Genchips die Aktivitäten zehntausender Gene bei Schizophrenen und Gesunden verglichen, stellten sie fest, dass viele für die neuronale Signalübertragung bedeutende Gene bei den Kranken weniger aktiv waren. Was das über die Entstehung einer Schizophrenie besagt oder wie sich der Befund ärztlich nutzen ließe, ist aber nicht klar.

Erbfaktoren nicht allein maßgeblich

Dass Erbfaktoren recht großen Einfluss darauf haben, ob jemand an Schizophrenie erkrankt, ist seit Langem bekannt. Jedoch sind sie offenbar nicht allein maßgeblich. So entwickelt bei eineiigen Zwillingen der zweite nur in der Hälfte der Fälle ebenfalls eine schizophrene Psychose, wenn sein Zwillingsgeschwister daran leidet. Offenbar wirken Außenfaktoren beim Ausbruch der Krankheit mit – so wie sie vielleicht manchen davor schützen, obwohl er eine Veranlagung trägt. Als Risikofaktoren der Umwelt verdächtigen Forscher unter anderem vorgeburtliche Infektionen, Fehlernährung, Geburtskomplikationen und Hirnschäden.

In den letzten Jahren wurden mehrere Gene entdeckt, die wohl mit einer erhöhten Anfälligkeit für Schizophrenie in Zusammenhang stehen. Eines davon kodiert, besonders im Stirnhirn, für ein Enzym des Dopaminstoffwechsels. Zwei andere dieser Gene scheinen die Anzahl der NMDA-Rezeptoren im Gehirn zu beeinflussen. Ein Enzym, das D-Serin abbaut, kann in verschieden stark aktiven Varianten auftreten. Menschen mit der aktivsten Form tragen ein etwa fünffach erhöhtes Risiko für Schizophrenie.

Varianten anderer Gene mögen für einzelne Störungen bei einer schizophrenen Psychose verantwortlich sein, für die Krankheit selbst jedoch nicht. Die teils widersprüchlichen Befunde zeigen, dass eine Reihe von Genen als Schuldige in Frage kommen, sowie auch, dass ein einzelnes verändertes Gen das Erkrankungsrisiko vermutlich nur gering erhöht. Das erklärt, wieso die Patienten auf die unterschiedlichen Neuroleptika so verschieden ansprechen.

Im Durchschnitt ist das Gehirn von Schizophrenen kleiner als das von Gesunden. Nach neueren Befunden beschränken sich Defizite keineswegs nur auf Bereiche wie das Stirnhirn. Mit bildgebenden Verfahren lässt sich beobachten, dass bei Kranken viele Hirnregionen nicht ordnungsgemäß arbeiten. Das gilt etwa auch für Zentren, die Seh- oder Höreindrücke verwerten.

Vielleicht ist die wichtigste neuere Erkenntnis: Für Schizophrenie ist nicht eine einzelne Hirnregion allein »verantwortlich«. Normales Verhalten erfordert die koordinierte Aktivität des ganzen Gehirns. Die Funktionsstörungen einer Schizophrenie sind Ausdruck dessen, dass irgendwelche subtilen Interaktionen innerhalb und zwischen Hirnregionen zusammenbrechen.

Viele Forscher nehmen heute an, dass eine schizophrene Psychose zahlreiche Ursachen haben kann. Möglicherweise handelt es sich sogar um ein Spektrum verschiedener Erkrankungen, aber mit ähnlichen und teilweise überlappenden Symptomen. Ein besseres Verständnis der neurobiologischen Zusammenhänge sollte dazu beitragen, dem einzelnen Kranken eine auf sein Gehirn abgestimmte Therapie zu bieten. ◁

Daniel C. Javitt (oben) und **Joseph T. Coyle** forschen seit vielen Jahren an Schizophrenie. Javitt hat eine leitende Position am Nathan-Kline-Institut für psychiatrische Forschung in Orangeburg (US-Bundesstaat New York) und ist Professor für Psychiatrie an der New-York-Universität. Coyle hat die Eben-S.-Draper-Professur an der Harvard-Universität in Cambridge (Massachusetts) inne.

Zwischen Wahn und Wirklichkeit. Von Franz X. Vollenweider et al. in: Gehirn&Geist, Heft 4, 2002, S. 36

Das Rätsel Schizophrenie. Von H. Häfner. C. H. Beck, München 2000

The emerging role of glutamate in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. Von D. C. Goff und J. T. Coyle in: American Journal of Psychiatry, Bd. 158, Heft 9, S. 1367, Sept. 2001

Weblinks zu diesem Thema finden Sie bei www.spektrum.de unter »Inhaltsverzeichnis«.

AUTOREN UND LITERATURHINWEISE