

## SCHIZOPHRENIE

# ZWISCHEN WAHN UND WIRKLICHKEIT

Die Erlebniswelt von Schizophrenen ähnelt manchmal einem Drogenrausch. Tatsächlich scheinen Amphetamine oder LSD Prozesse im Gehirn auszulösen, wie sie auch bei Schizophrenen auftreten.

VON FRANZ X. VOLLENWEIDER,  
MARGREET F. I. VOLLENWEIDER-SCHERPENHUYZEN UND KATJA LUDEWIG

**W**ie groteske Masken erschienen ihm die Gesichter der Anwesenden. Seine Kehle war trocken, wie zusammengeschnürt. »Zeit und Raum gerieten immer mehr durcheinander, ich wurde von der Angst übermannt, verrückt zu werden«. Albert Hofmann berichtet von dem ersten LSD-»Horrortrip« der Menschheitsgeschichte. Im Jahr 1943 hatte der Chemiker in einem Selbstversuch eine kleine Menge des von ihm synthetisierten, kristallinen Pulvers geschluckt – mit verheerender Wirkung: »Ich glaubte, ich wäre gestorben. Mein ›Ich‹ hing irgendwo im Raum in der Schwebelage und ich sah meinen Leib tot auf dem Sofa liegen. Ich beobachtete und registrierte deutlich, wie sich mein ›Alter Ego‹ klagend im Raum umherbewegte.« Erst sechs Stunden später erholte er sich allmählich.

Auf Grund seiner halluzinogenen Wirkung, die stark an die Symptomatik schizophrener Patienten erinnert, fand LSD den Weg in die biologische Grundlagenforschung der Schizophrenie. Seither sind eine Reihe weiterer psychoaktiver Substanzen gefunden worden, die bei Gesunden vorübergehend psychotische Symptome auslösen. Solche »Modellpsychosen« helfen dabei, die biologischen Grundlagen schizophrener Störungen aufzuklären.

Aber lassen sich die Erkenntnisse aus Versuchen mit Drogen auf die Schizophrenie übertragen? Wir denken, dass verschiedene schizophrene Symptome ebenso wie etliche Merkmale des Drogenrauschs auf einem gemeinsamen Pro-

blem beruhen: dem Unvermögen des Gehirns, irrelevante Reize auszublenden. Eine direkte Folge dieser gestörten Filterleistung wären eine Reizüberflutung und Aufmerksamkeitsdefizite – eben diese gelten als Frühsymptome der Erkrankung. Vermutlich hängen zudem Halluzinationen, Wahn und ein gestörtes Ich-Bewusstsein mit diesem »Filterdefizit« zusammen. Daneben leiden Schizophreniepatienten aber auch an Sprachverarbeitung sowie Energie- und Interesselosigkeit, die durch Halluzinogene normalerweise nicht ausgelöst werden.

Der Begriff Schizophrenie wird häufig falsch verstanden. Schizophrene haben keine gespaltene Persönlichkeit wie der unglückliche Dr. Jekyll und Mr. Hyde in der Novelle des schottischen Schriftstellers Robert Louis Stevenson. Das pathologische Wechseln zwischen verschiedenen Identitäten existiert zwar, entspricht aber eher einer anderen, wesentlich selteneren psychischen Krankheit: der multiplen Persönlichkeitsstörung. Als Eugen Bleuler im Jahr 1908 den Begriff Schizophrenie (»Spaltung des Geistes«) prägte, meinte der Züricher Psychiater damit vor allem das Auseinanderfallen von Denken, Fühlen und Wollen und damit des »Ichs«.

Typischerweise erleben Schizophrene im Verlauf der Erkrankung unregel-

**GRENZENLOSES BEWUSSTSEIN:**  
Schizophrene haben oft das Gefühl, ihr Ich verschmelze mit der Umwelt.

THOMAS BRAUN / G&G





## STECKBRIEF EINER PSYCHOSE

**DIE SCHIZOPHRENIE IST NICHT SELTEN** – jeder hundertste Mensch erkrankt daran mindestens einmal im Leben. Sie trifft Männer und Frauen aller Schichten und Kulturkreise. Neben der manisch-depressiven Erkrankung und der endogenen Depression zählt die Erkrankung zu den so genannten endogenen Psychosen, das heißt, sie wird vermutlich nicht durch äußere, sondern durch innere Ursachen ausgelöst. Die Erbanlagen spielen eine gewisse Rolle, doch müssen offenbar zusätzliche Risikofaktoren hinzukommen, damit sich die Krankheit manifestiert. Im Gegensatz zu vielen anderen psychiatrischen Erkrankungen beginnt die Schizophrenie früh, bei Männern typischerweise zwischen 17 und 27 Jahren, bei Frauen etwas später, zwischen 17 und 37. Seltener kommt eine Schizophrenie erst im hohen Lebensalter vor.

**DEM AUSBRUCH DER ERSTEN PSYCHOTISCHEN EPISODE** geht häufig eine mehrwöchige bis mehrjährige Phase mit unspezifischen Symptomen, wie Konzentrationsstörungen, Antriebslosigkeit, Ängsten, Misstrauen und sozialem Rückzug voraus. In jüngerer Zeit sind in Deutschland und in der Schweiz einige Früherkennungszentren entstanden, mit dem Ziel, erste Anzeichen der psychischen Erkrankung rechtzeitig zu erkennen (siehe auch Interview auf Seite 44).

Der Langzeitverlauf schizophrener Psychosen ist unterschiedlich. Obwohl es inzwischen sehr wirksame Antipsychotika gibt, führt die Mehrheit der Betroffenen wegen vereinzelter oder ständig wiederkehrender Rückfälle ein eingeschränktes Leben. Immerhin ein Drittel der Patienten kann aber nach Abklingen einer einmaligen psychotischen Episode nahezu unbeeinträchtigt wieder in das normale Leben zurückkehren.

mäßige Schübe, so genannte psychotische Episoden. Auf dem Höhepunkt eines jeden Schubs verändern sich Wahrnehmung und Denken fundamental. Trotz klaren Bewusstseins leiden die Betroffenen oft unter optischen und akustischen Halluzinationen. Nicht selten trägt sie auch ihr Tastgefühl.

Patienten mit so genannten Körperhalluzinationen glauben fest, dass ihre Gliedmaßen entstellt oder ihr ganzer Leib krebsartig zerfressen ist. Andere leiden unter der existenziellen Angst, zu zerfallen oder sich aufzulösen. Ihr Gehirn kann das Selbst von der Umwelt nicht mehr richtig trennen, das Ich-Bewusstsein gerät aus den Fugen: »Mein Ich ist gar nicht mehr«, klagt ein Patient, »Lebe ich denn überhaupt noch?«

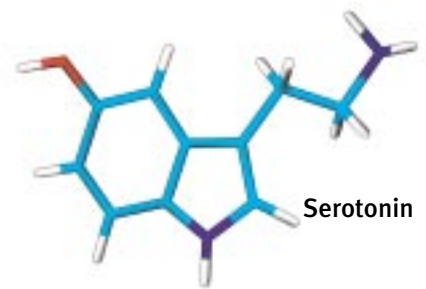
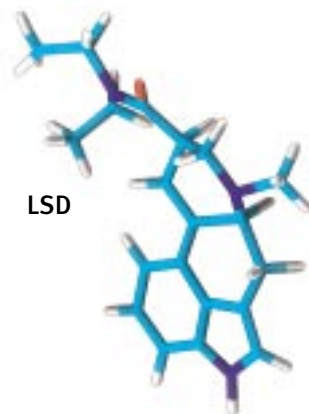
Andere Ich-Störungen, etwa das Gefühl, die Herrschaft über das eigene Denken zu verlieren, stürzen die Menschen in verschiedenste Wahnvorstellungen. Sie glauben, dass

- ◆ fremde Mächte ihre Gedanken und Handlungen oder ihren Körper von außen beeinflussen oder steuern;
- ◆ ihnen die Gedanken durch übernatürliche Strahlen oder heimlich eingesetzte Sender eingegeben oder auch entzogen werden;

- ◆ Außenstehende ihre Gedanken laut hören und an ihrem intimen Innenleben teilhaben.

Viele Schizophreniekranken entwickeln die feste Überzeugung, die Wahngewissheit, dass zufällige Begebenheiten wie das Kennzeichen eines vorbeifahrenden Autos eine geheime Botschaft für sie tragen. Während einige sich im Mittelpunkt wichtiger Missionen – etwa als Agenten außerirdischer Mächte – erleben, fühlen sich andere tödlich bedroht. So schilderte ein Patient eindrücklich, wie er sich Glasscherben in Ohr- und Nasengänge legte, um bedrohliche Einflüsse abzuwehren.

Außenstehenden erscheinen solche Reaktionen oft bizarr und unverständlich. Bei den komplizierten wahnhaften Gedankenkonstrukten handelt es sich



aber meist nur um den verzweifelten Versuch, scheinbar rationale Erklärungen für irrationale Gedankengänge und Sinnestäuschungen zu finden.

Ich-Störungen, Wahnvorstellungen und Halluzinationen zählen zu den Kernsymptomen der Schizophrenie – sie sind während der psychotischen Episode häufig. Daneben beobachten Kliniker aber noch weitere typische Symptome: Erkrankte, die sich in der Akutphase abstrus und seltsam vage äußern, leiden unter Denkstörungen. Oft reihen sie Satzteile und Worte unlogisch oder ziellos aneinander; unwesentliche Inhalte drängen sich in den Vordergrund. Auch scheinen Gedankeninhalt und Gefühle nicht mehr richtig miteinander verknüpft, etwa wenn ein Patient bei der Schilderung seiner Qualen verkrampt lacht. Während manche Schizophrene zunächst euphorische oder ekstatische Gefühle erleben, plagen sich viele andere mit Depressionen und Ängsten.

### FORSCHER AUF IRRWEGEN

Die Kernsymptome werden mit den Denkstörungen und mit unangemessenem Gefühlserleben als Plus- oder Positivsymptome zusammengefasst: Sie fügen dem normalen Verhaltensrepertoire eines Menschen einen pathologischen »Überschuss« hinzu. Dagegen beschreibt eine zweite Symptomgruppe – die Minus- oder Negativsymptome – pathologische »Defizite« des Verhaltens. Meist folgen sie der akuten Phase. Der Kranke scheint dann gleichgültig; emotionales Erleben und Ausdruck sind reduziert, seine Gedankenwelt verarmt. Er ist energielos und zieht sich von allen anderen Menschen zurück.

Inzwischen ermöglichen es neuere neuropsychologische Testverfahren, auch subtile kognitive Störungen zu erfassen. So leiden viele schizophrene Patienten vermutlich schon Jahre vor dem Ausbruch der Psychose an Aufmerksamkeitsproblemen, Schwächen des Arbeitsgedächtnisses und Problemen beim Handeln und Planen. Zwar reichen solche unspezifischen Anzeichen nicht aus, um eine Diagnose zu stellen. Gleichwohl haben sie eine wichtige Bedeutung in der Früherkennung der Schizophrenie erlangt. Auch keines der beschriebenen Plus- oder Minussymptome »beweist« allein die Erkrankung, denn jedes kommt auch in anderen Krankheitsbildern vor.

Erst im akuten Stadium der Erkrankung lässt sich die Schizophrenie mit hoher Sicherheit diagnostizieren.

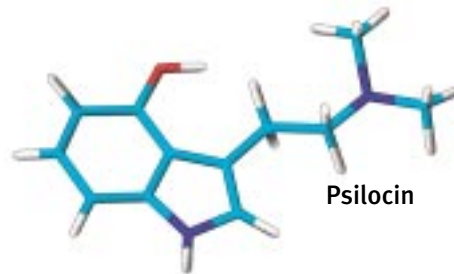
Lange waren die hirnpfysiologischen Vorgänge bei der Schizophrenie vollkommen unbekannt. Kein Wunder, dass spekulative Schizophrenie-theorien wie Pilze aus dem Boden schossen. Noch bis in die späten 1960er Jahre hinein machten einige Wissenschaftler allein die Familie für die Krankheit verantwortlich. Das Phantom der »schizophrenogenen Mutter«, die durch dominierendes Verhalten ihre Söhne in die Krankheit treibe, geisterte viele Jahre durch die Fachliteratur, obwohl sich niemals empirische Beweise dafür fanden.

Aus Familien-, Zwillingen- und Adoptionsstudien wissen wir heute, dass an der Entwicklung einer Schizophrenie mehrere Gene beteiligt sind. Bislang konnten Molekulargenetiker aber nur de-

ren Position auf den Chromosomen etwas eingrenzen, die Gene selbst sind noch unbekannt.

Doch die Erbanlagen können nur einen Teil der Krankheit erklären. Eineiige Zwillinge besitzen identisches Erbmateriale – erkrankt einer von ihnen, folgt ihm das Geschwister aber nur in fünfzig Prozent der Fälle. Offenbar wird also nur ein Teil des Risikos vererbt!

Auf der Basis dieser Ergebnisse formulierten die Forscher J. Zubin und B. Spring der New York State University Ende der 1970er Jahre die Vulnerabilitäts-Stress-Hypothese der Schizophrenie. Demnach bedingen Erbanlagen nur eine Vulnerabilität (Verletzlichkeit), die für die Erkrankung empfänglich macht. Für den tatsächlichen Ausbruch der Krankheit bedarf es jedoch zusätzlicher schädigender Einflüsse, so genannte Stressoren.



Viele Forscher gehen heute davon aus, dass der Keim der Erkrankung schon im Mutterleib oder in allerfrühesten Kindheit angelegt wird. Im Vergleich zum Bevölkerungsdurchschnitt litten die Mütter von Schizophreniekranken häufiger an Infektionen während der Schwangerschaft sowie an Geburtskomplikationen. Beides steht im Verdacht, die Gehirnentwicklung des Kindes zu beeinträchtigen. Vermutlich wird dabei die Reifung und Verknüpfung bestimmter Nervenzellen gestört. Diese Veränderungen könnten das »neuronale Korrelat« darstellen, das Zubin und Spring als Vulnerabilität bezeichneten.

## REZEPTORPIRATEN MIT SPEZIELLEN VORLIEBEN

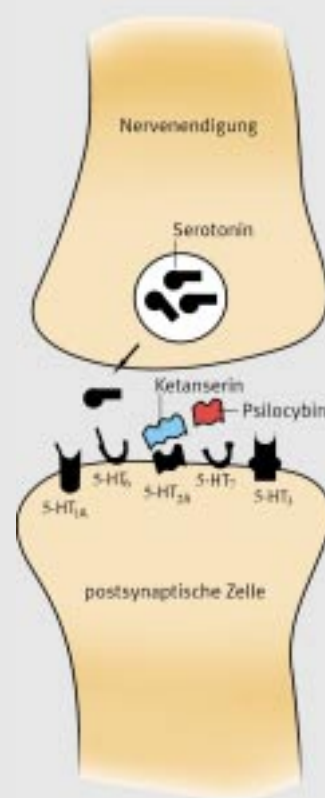
**LSD UND PSILOCYBIN** sind chemisch-strukturell mit dem Neurotransmitter Serotonin verwandt. Lange vermuteten Forscher daher, dass diese Halluzinogene die Erregungsübertragung via Serotonin zwischen Neuronen hemmen, indem sie Serotoninrezeptoren an der postsynaptischen Membran blockieren. Man sagte, sie wirken als »Serotonin-Antagonisten«. Für einige Hirnregionen wurde diese Wirkung auch tatsächlich nachgewiesen. Diese Sichtweise entpuppte sich jedoch als zu einfach. Denn Forscher fanden heraus, dass es viele verschiedene Serotoninrezeptor-Subtypen gibt. Die so genannten Pyramidenzellen im Stirnhirn beispielsweise besitzen die Subtypen namens 5-HT<sub>2A/C</sub> und 5-HT<sub>1A</sub>. Eleanor Sander Bush von der Vanderbilt University/Tennessee bewies im Tierversuch, dass LSD diese Rezeptortypen nicht blockiert, sondern aktiviert – hier wirkt LSD also nicht antagonistisch, sondern im Gegenteil agonistisch.

Zudem erhöht LSD über Dopamin-Rezeptoren (Typ D<sub>2</sub>) auch die Dopaminkonzentration – wenn auch recht schwach. Mit dem Aufkeimen der Dopaminhypothese der Schizophrenie (Seite 40) vermuteten daher viele Forscher, dass Halluzinogene wie LSD und Psilocybin nicht primär über serotoningesteuerte, sondern über

dopamingesteuerte Nervenbahnen psychotische Symptome hervorrufen. Um dies zu untersuchen, verabreichten wir Versuchspersonen zunächst entweder die Substanz Ketanserin, die ausschließlich 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren blockiert, oder das Antipsychotikum Haloperidol, das nur D<sub>2</sub>-Rezeptoren ausschaltet. Kurz darauf nahmen dieselben Versuchspersonen die psychoaktive Substanz Psilocybin zu sich.

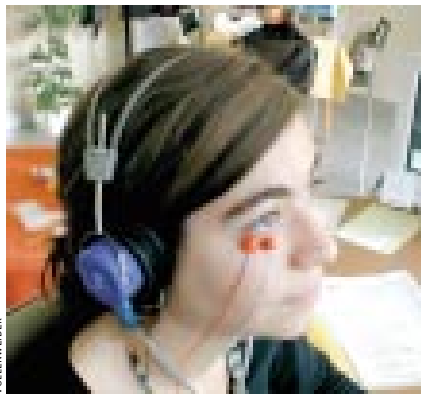
**DAS ERGEBNIS:** Bei denjenigen, die zuvor Ketanserin eingenommen hatten, löste Psilocybin keinerlei Symptome mehr aus. Diejenigen hingegen, die Haloperidol geschluckt hatten, zeigten weiterhin psilocybin-typische Halluzinationen und kognitive Störungen, nur euphorische Gefühle fehlten. Psilocybin und vermutlich auch LSD erzeugen offenbar psychotische Symptome hauptsächlich, indem sie 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren aktivieren.

Die so genannten atypischen Antipsychotika blockieren sowohl Dopamin(D<sub>2</sub>)- als auch Serotonin(5-HT<sub>2A</sub>)-Rezeptoren. Im Gegensatz zu reinen Dopaminrezeptorblockern reduzieren sie nicht nur Positivsymptome, sondern auch kognitive Defizite. Letztere beruhen also möglicherweise insbesondere auf überaktiven serotonin-abhängigen Neuronen im Stirnhirn.



**PLATZ BESETZT:** Die Substanz Ketanserin dockt ausschließlich an spezielle 5-HT-Rezeptoren an. Psilocybin – es wird im Körper zu Psilocin verstoffwechselt – wirkt dann nicht mehr. Offenbar bindet es also an dieselben Rezeptoren.

ALLE ABILDUNGEN DIESER DOPPELSEITE: THOMAS BRAUN / G&G



**UNWILLKÜRLICH GEBLINZELT:**  
Etwa dreißig bis vierzig Millisekunden nach einem lauten Schreckreiz schließt die Versuchsperson die Augen (Lid-schlussreflex). Mit der Elektromyografie (EMG) lässt sich die Reaktion des Lidschlussmuskels messen. Hört die Probandin vor dem lauten Ton (Puls) einen leisen, bewusst kaum wahrnehmbaren Ton (Präpuls), fällt die Reaktion schwächer aus. Das Phänomen wird als Präpuls-Inhibition bezeichnet.

Noch unbekannt ist hingegen, warum sich die Erkrankung meist erst im jungen Erwachsenenalter manifestiert. Vielleicht müssen sich noch weitere Schäden akkumulieren. Ob psychische Belastungen den Ausbruch verursachen, ist empirisch nicht bewiesen; zumindest aber scheinen Stresssituationen einen Rückfall zu begünstigen.

Ein Handicap der Ursachenforschung in der Schizophrenie ist das variable Krankheitsbild. Muster und Ausprägung der Symptome unterscheiden sich nicht nur von Patient zu Patient, sondern wandeln sich auch im Verlauf der Erkrankung. Daher versuchten Forscher das komplexe Phänomen in kleinere Einheiten zu zerlegen.

Die Ähnlichkeit von LSD-induzierten mit schizophrenen Psychosen etablierte die Modellpsychoserecherche am Menschen. Auf der anderen Seite entdeckten Pharmakologen chemische Wirkstoffe, die eben diese Krankheitszeichen unterdrücken – einige davon dienen mittlerweile als wirksame Medikamente.

Wie lässt sich die Wirkung psychoaktiver Substanzen erklären? Denken, emotionales Erleben und Verhalten beruhen auf der Zusammenarbeit unzähliger Nervenzellen, die ihre Informationen über chemische Botenstoffe austauschen. Werden diese so genannten Neurotransmitter von erregten Nervenzellen ausgeschüttet, docken sie an speziellen Rezeptoren der mit ihnen verbundenen Nachbarzellen an,

die das entsprechende Signal dann weiterleiten. Über vierzig Neurotransmitter und ein Vielfaches an Rezeptoren sind bis heute bekannt. Aktuell gehen wir davon aus, dass mindestens drei verschiedene Neurotransmitter an der Entstehung psychotischer Symptome mitwirken: Dopamin, Serotonin und Glutamat.

Die klassische Dopaminhypothese der 1970er Jahre besagte, dass im Gehirn von Schizophrenen zu viel Dopamin ausgeschüttet wird. Zwei Beobachtungen stützen diese Annahme: Amphetamin (Aufputschmittel, »Speed«) erhöht die Freisetzung von Dopamin. In höheren Dosierungen löst diese Droge eine Psychose mit Halluzinationen und Verfolgungswahn aus. Zum anderen kennen wir Stoffe, die bestimmte Dopaminrezeptoren blockieren und dadurch vor allem psychotische Plussymptome unterdrücken.

Da Dopamin die Empfindlichkeit der Hirnzellen gegenüber verschiedenen Reizen steigert, schien die Hypothese lange Zeit plausibel. Andererseits beeinflussen solche Dopaminrezeptor-Blocker nicht die Negativsymptome, sodass ein Dopaminüberschuss höchstens für einen Teil der krankhaften Vorgänge verantwortlich sein kann. Neuere Forschungen mit bildgebenden Verfahren zeigen jedoch, dass die Dinge komplizierter liegen: In einigen Hirnregionen, etwa im Stirnhirn, scheint ein Mangel, in anderen hingegen ein Überschuss an Dopamin zu herrschen.

Die chemisch strukturelle Verwandtschaft von LSD und Psilocybin mit dem Neurotransmitter Serotonin führte zur so genannten Serotoninhypothese. Beide, das halbsynthetische LSD (Lysergsäure-diethylamid) sowie das aus dem heiligen Azteken-Pilz Teonanacatl gewonnene Psilocybin erzeugen bei Gesunden schizophre-ähnliche Positivsymptome und Ich-Störungen. Diese Substanzen binden an Serotoninrezeptoren, wirken aber offenbar je nach Hirnregion aktivierend

#### UNGESTÖRT ARBEITEN:

Ein lauter Ton aktiviert (rot) bei Gesunden Areale im seitlichen Stirnhirn, im Striatum, im Thalamus und im Kleinhirn. Geht dem lauten Reiz (»Puls«) ein kaum hörbarer Präpuls voran, werden weitere Hirnregionen im Stirnhirn und im Hirnstamm aktiv (grün), gleichzeitig sinkt die Aktivität des Thalamus und anderer Strukturen markant. Offenbar schließt der Thalamus nach dem Präpuls seinen Filter, durch den die sensomotorische Information fließt, um die Verarbeitung des leisen Präpulses zu schützen.

oder hemmend. Mithilfe der Modellpsychosen beginnen wir die komplizierten Wirkungen des Serotonins besser zu verstehen (siehe Kasten auf Seite 39).

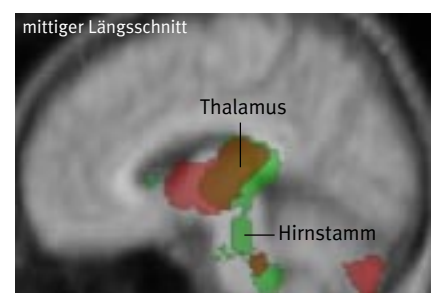
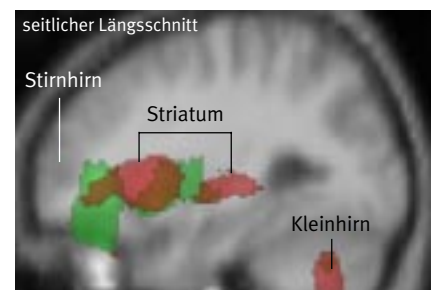
Die dritte Transmitterhypothese hingegen rückt den im Gehirn weit verbreiteten Neurotransmitter Glutamat ins Rampenlicht. Die psychedelische Droge Phencyclidin (PCP, »Angel Dust«) und das chemisch verwandte Narkosemittel Ketamin entfalten ihre Wirkung über spezielle Glutamatrezeptoren. Im Gegensatz zu Amphetamin, LSD und Psilocybin lösen PCP und Ketamin nicht nur Positiv-, sondern auch gewisse Negativsymptome aus. Momentan prüfen Forscher die Hypothese, ob Schizophrene möglicherweise an einem Glutamatmangel im Gehirn leiden.

#### DAMMBRUCH IM GEHIRN

Amphetamine, LSD und PCP – obwohl diese chemisch verschiedenen Drogen primär an ganz unterschiedlichen Rezeptoren andocken, bewirken sie auffallend ähnliche Positivsymptome. Wie lässt sich dies erklären? Beeinflussen sich die verschiedenen Transmittersysteme gegenseitig oder aktivieren die Drogen eine gemeinsame Endstrecke?

Neue Forschungsergebnisse verknüpfen die unterschiedlichen Transmitterhypothesen. Ausgangspunkt war die schon länger bekannte Beobachtung, dass Schizophrene während einer akuten Psychose von inneren und äußeren Reizen derart überschwemmt werden, dass sie kaum noch fähig sind, die Fülle an Informationen räumlich und zeitlich zu ordnen.

Schon 1958 schlug der bekannte Psychologe D.E. Broadbent vor, dass Aufmerksamkeitsdefizite, wie sie bei Schi-



■ Puls

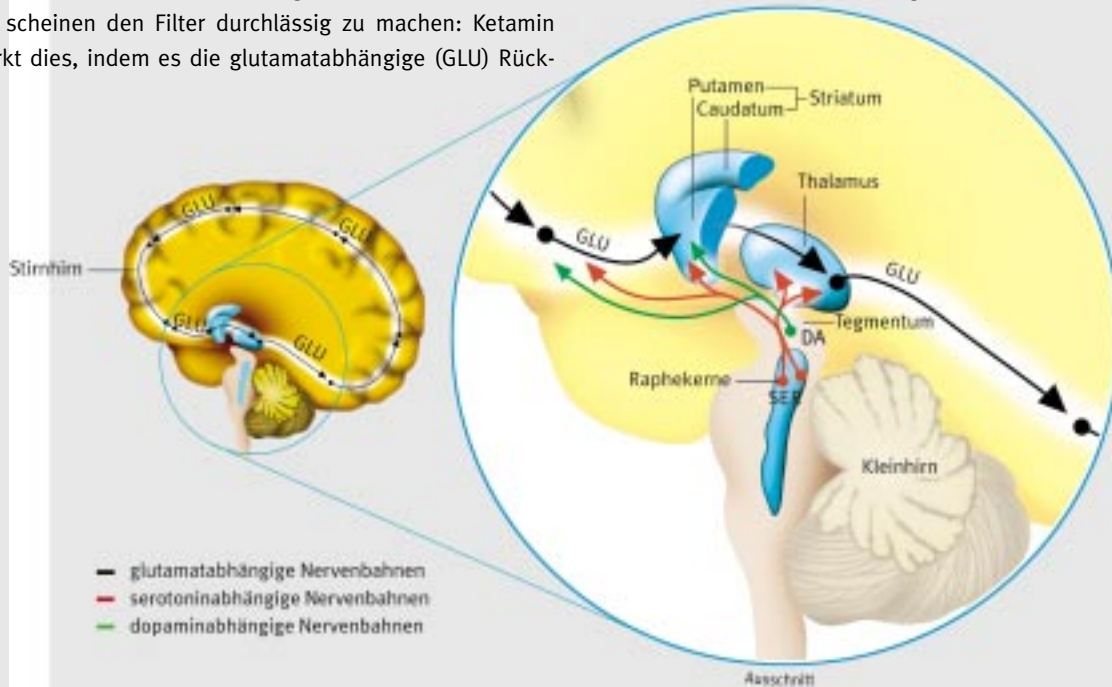
■ Präpuls + Puls

VOLLENWEIDER

## SCHLEUSENWÄRTER AM DATENSTROM

**SINNESREIZE DER ÄUSSEREN WELT** gelangen zunächst zum Thalamus, der »Umschaltstation« des Gehirns. Von dort aus durchläuft die Erregung das Gehirn in einer negativen Rückkopplungsschleife (schwarze Pfeile) die primären und sekundären Sinnesareale der Großhirnrinde, das Stirnhirn und das Striatum und gelangt schließlich zum Ausgangspunkt, dem Thalamus, zurück. Der Thalamus filtert und moduliert die zum Großhirn aufsteigenden Reize. Ein stark aktives Stirnhirn beeinflusst über eine negative Rückkopplung den Thalamus und erhöht so die thalamische Filterleistung, wodurch das Stirnhirn vor weiteren Reizen geschützt wird. Halluzinogene scheinen den Filter durchlässig zu machen: Ketamin bewirkt dies, indem es die glutamatabhängige (GLU) Rück-

kopplungsschleife vom Stirnhirn zum Thalamus hemmt. Denselben Effekt hat Amphetamin, das die dopaminabhängige (DA) Neurotransmission zum Striatum steigert, was ebenfalls die Rückkopplung zum Thalamus stört. Die Öffnung des thalamischen Filters führt zur Reizüberflutung des Großhirns und damit zu akuten psychotischen Symptomen. Psilocybin bewirkt dies, indem es direkt spezielle Serotonin(5-HT<sub>2A</sub>)-Rezeptoren in Thalamus und Stirnhirn aktiviert. Daher erweitern wir das Modell von Arvid Carlsson um die Hypothese, dass auch eine zu hohe serotoninhängige Neuronenaktivität zur corticalen Reizüberflutung führt.



THOMAS BRAUN / G&G

zophrenen zu beobachten sind, darauf beruhen, dass das Gehirn irrelevante Reize nicht genügend herauszufiltern vermag. Doch erst in den letzten Jahren wurden Konzepte entwickelt, um die Idee des »Filterdefizits« experimentell zu überprüfen.

Eines der am besten gesicherten Modelle zur Reizfilterung ist das so genannte Präpuls-Inhibition(PPI)-Paradigma des akustischen Schreckreflexes. Das Modell basiert auf folgender Beobachtung: Erschreckt man Tiere durch einen lauten Ton (einen so genannten Puls), so zucken sie reflexartig zusammen. Von diesem Ganzkörperreflex ist beim Menschen als Relikt der Lidschlussreflex geblieben: Wenn wir erschrecken, schließen wir automatisch die Augen. Dieser Reflex wird abgeschwächt, wenn dem akustischen Puls kurz zuvor ein anderer, kaum hörbarer Puls vorangeht (»Präpuls«). Die Verarbeitung des lauten

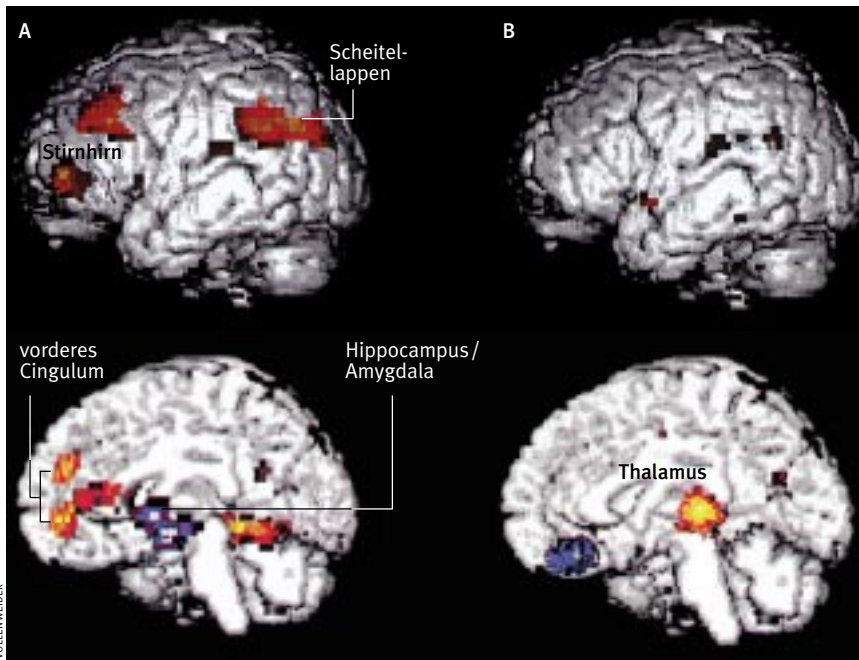
zweiten Pulses wird offenbar gehemmt, um die aktuell ablaufende Reizverarbeitung des leisen Präpulses nicht zu stören. Die Präpuls-Inhibition wird als Maß der Filterleistung betrachtet.

Die genannten Drogen beeinträchtigen die Filterleistung deutlich. Ende der 1980er Jahre beobachtete die Gruppe um David Braff und Mark Geyer an der University of California in San Diego erstmals, dass chronisch kranke Schizophreniepatienten ebenfalls ein PPI-Defizit zeigen. Dieses korreliert mit dem Ausmaß an Denkstörungen.

Allerdings blieb unklar, ob das PPI-Defizit nicht vor allem als Nebenwirkung antipsychotischer Medikamente betrachtet werden muss. Erst vor kurzem gelang Katja Ludewig aus unserer Forschungsgruppe der Nachweis, dass auch erstmals erkrankte Schizophreniepatienten, die noch nie ein entsprechendes Medikament genommen hatten, ein deutliches

PPI-Defizit aufweisen. Besonders markant war dieses bei Patienten mit ausgeprägten Aufmerksamkeitsstörungen. Unsere Ergebnisse legen also nahe, dass eine verminderte Reizfilterung schon zu Beginn der Erkrankung vorliegt.

Die Präpuls-Inhibition kann in Tiermodellen gut untersucht werden (siehe Beitrag Seite 43). Die Neurowissenschaftler Markus Fendt und Michael Koch zeigten, dass an der Reizfilterung mindestens drei Hirnregionen essenziell beteiligt sind: Stirnhirn (Frontalcortex), Striatum und Thalamus (siehe Bild oben). Fällt eine der Regionen aus, verschlechtert sich die PPI. Da der Thalamus die von den Sinnesorganen einlaufenden Informationen integriert und zum Großhirn weiterleitet, kommt ihm wahrscheinlich die zentrale Funktion des »Filters« zu. Der schwedische Neuropsychopharmakologe Arvid Carlsson postuliert, dass zwei verschiedene Nervenbah-



**ICH-STÖRUNGEN IM BILD:**

Das Aktivitätsmuster im Gehirn unterscheidet sich, je nachdem welche Art von Ich-Störung sich manifestiert. **A:** Bei Probanden, die unter Ketamin oder Psilocybin eine euphorische Ich-Entgrenzung («ozeanische Selbstentgrenzung») erleben, erhöht sich die Aktivität (rot) im Stirnhirn (Frontalcortex), im so genannten vorderen Cingulum und im Scheitellappen. Gleichzeitig sinkt die Neuronenaktivität im Hippocampus und in der Amygdala (blau). **B:** Die angstvolle Ich-Entgrenzung, die von einem Gefühl zu zerfallen begleitet wird, geht hingegen vorwiegend mit einer beidseitigen Aktivitätszunahme (rot) im Thalamus und einer Abnahme (blau) in tiefen Stirnhirnregionen einher. Im Bild: linke Gehirnhälften, oben Außenansicht, unten Längsschnitt.

nen die thalamische Filterfunktion aufrechterhalten. Die eine zieht vom Frontalcortex zum Striatum und wird durch Glutamat gesteuert, die andere verläuft vom Hirnstamm zum Striatum und nutzt Dopamin als Botenstoff.

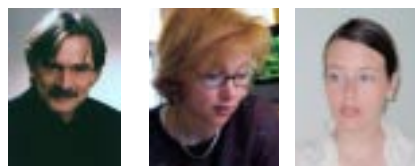
**ÜBERARBEITETES ARBEITSGEDÄCHTNIS**

Wie das Modell auf Seite 41 zeigt, sind alle Hirnregionen durch Regelschleifen miteinander verbunden, beeinflussen sich also in ihrer Aktivität gegenseitig. Dies erklärt, warum die erwähnten Drogen trotz unterschiedlicher Angriffspunkte ähnliche Psychosen auslösen. Denn ganz gleich, ob nun Ketamin die glutamatabhängige Nervenübertragung hemmt oder Amphetamin die dopaminabhängige Aktivität steigert – beides öffnet mittelbar den thalamischen Filter und lässt das Großhirn in einer Informationsflut ertrinken.

Dieses Modell haben wir an gesunden Menschen mit bildgebenden Verfahren überprüft. Die Positronen-Emissionstomografie (PET) lokalisiert Orte erhöhten oder erniedrigten Energieverbrauchs im Gehirn, wodurch sich die Aktivität einzelner Hirnareale verfolgen lässt. Sowohl Ketamin als auch Psilocybin steigerten die Aktivität im Frontalcortex (Stirnhirn) gravierend, was auf eine Reizüberflutung dieser Region hindeutet (Bild oben, A). Gleichzeitig veränderte sich die Aktivität in anderen Cortexregionen sowie im Thalamus. Die so genannte frontale Hyperaktivität lässt sich teilweise auch bei akut erkrankten, nie behandelten Schizophreniepatienten beobachten. Hin-

gegen fehlt sie bei chronisch Kranken, die hauptsächlich unter Negativsymptomen leiden. Der drogeninduzierten Wirkung scheinen also auch hier vergleichbare Vorgänge wie in der schizophrenen Psychose zu Grunde zu liegen.

Könnte die frontale Hyperaktivität auch zu einer verzerrten Wahrnehmung des Selbst und der Umwelt führen? Wir verglichen die Hirnaktivitätsmuster während verschiedener Präpuls-Puls-Stimulationen miteinander. Ein reflexhemmender Präpuls erhöhte bei Gesunden die Aktivität im Frontalcortex, während sie in anderen Cortexregionen sowie im Striatum und Thalamus abnahm (siehe Bild Seite 40, unten). Die Filterleistung erfordert also offenbar besonders einen aktiven Frontalcortex. Da dieser im Drogenrausch und bei psychotischen Schizophreniepatienten von vornherein überaktiv ist, bleibt ihm für die benötigte Filterleistung vielleicht nicht mehr genügend Aktivierungsreserve. ♦



**FRANZ X. VOLLENWEIDER** ist Privatdozent an der Universität Zürich und Leiter der Forschungsgruppe Neuropharmakologie und Brain Imaging an der Psychiatrischen Universitätsklinik Zürich. **MARGREET F.I. VOLLENWEIDER-SCHERPENHUYZEN** ist Fachärztin für Anästhesiologie an der Klinik Hirslanden/Zürich. **KATJA LUDEWIG** ist Oberärztin an der Forschungsabteilung der Psychiatrischen Dienste des Kantons Aargau.

Diese Hypothese muss erst noch experimentell erhärtet werden. Sie würde aber auch erklären, warum bei Schizophrenen das Arbeitsgedächtnis nicht mehr so gut funktioniert, denn dieses ist an den Frontalcortex gekoppelt. Das Arbeitsgedächtnis erlaubt, innere und äußere Reize durch Vergleich mit gespeicherten Informationen zu bewerten und zu interpretieren. Bricht es in der Psychose wegen Überlastung zusammen, kann das Gehirn eingehende Information nicht mehr richtig zuordnen. So geht schließlich auch der Bezug zur Realität verloren.

Wir erklären heute die Schizophrenie zunehmend in Zusammenhang mit Neurotransmittern und Hirnaktivitäten – das bedeutet natürlich nicht, dass sich die Krankheit allein mit Medikamenten bekämpfen lässt. Gelingt es, ein umfassendes Verständnis der Vorgänge zu erreichen, lassen sich noch besser aufeinander abgestimmte Therapiestrategien erarbeiten. ♦

**Literaturtipps**

- Häfner, H.:** Das Rätsel Schizophrenie. Eine Krankheit wird entschlüsselt. München: C.H. Beck Verlag 2000.
- Scharfetter, C:** Schizophrene Menschen. München: Psychologische Verlags Union Urban und Schwarzenberg 1990.
- Vollenweider F.X. und Geyer M.A.:** A Systems Model of Altered Consciousness: Integrating Natural and Drug-Induced Psychoses. In: Brain Research Bulletin 56, 2001, S. 495.

**Weblink**

[www.bli.unizh.ch/](http://www.bli.unizh.ch/)



## EINE SCHIZOPHRENE RATTE?

**KANN EIN TIER UNTER WAHN UND HALLUZINATIONEN LEIDEN?** Das können wir mit letzter Sicherheit natürlich nicht wissen. Forscher gehen

aber davon aus, dass viele psychotische Symptome auf grundsätzlichen Funktionsstörungen des Gehirns beruhen, die sich auch beim Tier beobachten lassen.

Tiermodelle helfen nicht nur, neue Medikamente gegen Schizophrenie zu finden sowie die Toxizität der Substanzen zu prüfen. Sie erlauben auch, Theorien zur Entstehung der Krankheit und mögliche Risikofaktoren, etwa die Wirkung von Umweltgiften oder sozialer Isolation, zu testen.

Ein Erfolg versprechendes Konzept für psychotische Symptome ist die Idee eines Filterdefizits des Gehirns – also die mangelnde Fähigkeit, zwischen relevanten und irrelevanten Reizen zu unterscheiden. Dies könnte zu Reizüberflutung und Konzentrationsproblemen führen. Um diese Fehlfunktion experimentell zu untersuchen, wird die Ratte zunächst in einen abgeschirmten Käfig gesetzt. Erschallt über einen Lautsprecher ein leiser Ton, wendet die Ratte den Kopf zur Schallquelle hin (Orientierungsreaktion). Ein unerwartet lauter Ton hingegen lässt das Tier zusammenzucken (Schreckreaktion). Geht jedoch binnen 100 Millisekunden ein leiser Reiz (Präpuls) dem lauten Ton (Schreckreiz) voran, fällt bei einem gesunden Tier die Schreckreaktion deutlich geringer aus.

Während das Gehirn die zuerst eingetragene Information auswertet, unterdrückt es offenbar die Verarbeitung des späteren Reizes, um den ersten Vorgang vor störenden Einflüssen zu schützen. Dieses Phänomen wird Präpuls-Inhibition (PPI) genannt. Als 1978 der amerikanische Psychiater David Braff und seine Mitarbeiter von der University of California in San Diego bei chronischen Schizophreniepatienten eine schwächere PPI beobachteten, entstand lebhaftes Interesse, die neurobiologischen Grundlagen des Phänomens zu erforschen.

Lassen sich Erkenntnisse zur PPI von Ratten auf Menschen übertragen? Drei verschiedene Bedingungen, so genannte Validitätskriterien, müssen dafür erfüllt sein:

◆ **DIE ABBILD-VALIDITÄT:** Mensch und Tier müssen sich unter den Versuchsbedingungen weitgehend identisch verhalten. Das ist hier der Fall: Beispielsweise beeinträchtigen Amphetamine die PPI sowohl beim Menschen als auch bei der Ratte.

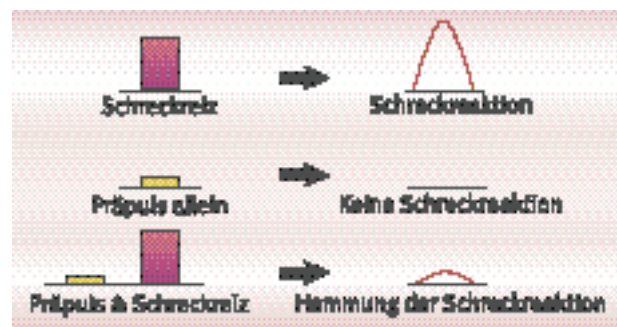
◆ **DIE KONSTRUKT-VALIDITÄT:** Forscher wiesen im Gehirn Schizophrener bestimmte Veränderungen nach. Erzeugt man diese beim Tier künstlich, zeigt es entsprechende Verhaltensstörungen.

◆ **DIE VORHERSAGE-VALIDITÄT:** Medikamente, die Schizophrenen helfen, wirken auch im Tiermodell. Sowohl die klassischen als auch die neueren so genannten atypischen Neuroleptika verbessern bei Ratten die Präpuls-Inhibition.

Das Tiermodell der Präpuls-Inhibition erfüllt alle drei Validitätskriterien sehr gut. Die neuronalen Mechanismen, die der Präpuls-Inhibition der Ratte zu Grunde liegen, sollten also die gleichen sein, die bei schizophrenen Menschen krankhaft verändert sind.

Aus dem Tiermodell wissen wir jetzt, dass bei Ratten vor allem die Wirkung des Neurotransmitters Dopamin an den D<sub>2</sub>-Rezeptoren des so genannten Nucleus accumbens im Striatum (siehe auch Bild Seite 41) für die PPI eine Rolle spielt. Steigert man künstlich die über Dopamin kommunizierende Neuronenaktivität in genau diesem Gebiet, wird die Präpuls-Inhibition schwächer. Zudem ist aus Tierexperimenten bekannt, dass der Nucleus accumbens Verbindungen zu folgenden Hirnregionen hat:

- ◆ dem präfrontalen Cortex, der auch für das Arbeitsgedächtnis wichtig ist;
- ◆ dem Hippocampus, der für Lernen, Gedächtnis und räumliche Orientierung zuständig ist;
- ◆ dem Thalamus, der die Information integriert, die von den Sinnesorganen einläuft;
- ◆ der Amygdala – dem System für Angst und Aggressionen;
- ◆ Arealen im so genannten Tegmentum, die das Verhalten zur Befriedigung von Bedürfnissen steuern.



### KONKURRENZKAMPF:

**Der Präpuls unterdrückt die Verarbeitung des Schreckreizes.**

Beobachtungen beim Menschen unterstützen die Befunde aus dem Tiermodell. Je mehr wir über die an der Schizophrenie beteiligten Hirngebiete wissen, desto gezielter können neue Antipsychotika entwickelt werden. Medikamente, die selektiv nur die betroffene Hirnregion angreifen, sollten effizienter sein und gleichzeitig die Gefahr unerwünschter (und bislang nicht unerheblicher) Nebenwirkungen auf ein Minimum reduzieren.

Markus Fendt, Michael Koch

**MARKUS FENDT** lehrt als Privatdozent am Zoologischen Institut der Universität Tübingen; **MICHAEL KOCH** ist Professor am Institut für Hirnforschung der Universität Bremen.