

Von der »Black Box« zum Aquarium

Funktionelle Bildgebung in der psychiatrischen Grundlagenforschung

In Psychologie und Psychiatrie wurde das Gehirn lange Zeit als eine Art »Black Box« angesehen: Die Regelkreise im Inneren waren nicht einsehbar, allein aus dem Verhalten der Person konnte indirekt auf den Zustand des »Systems« geschlossen werden. Die Zeiten sind vorbei. Aus der selbst noch recht jungen »Kognitionswissenschaft«, in der mathematisch-naturwissenschaftliche Ansätze gleichberechtigt neben psychologisch-philosophischen stehen, ist in den letzten fünfzehn Jahren die »kognitive Neurowissenschaft« entstanden. Deren jüngster Spross wiederum ist die »Affective and Social Cognitive Neuroscience«, die auch den Schwerpunkt unserer Arbeitsgruppe an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität

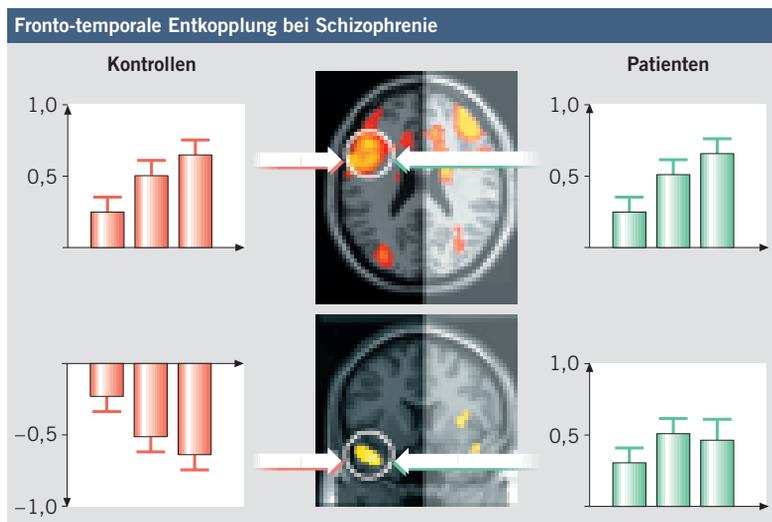
Frankfurt bildet. Es sind vor allem die modernen bildgebenden Verfahren, die zu einer rasanten Entwicklung auf diesem Gebiet geführt haben. Nicht zufällig haben dabei Psychiater von Anfang an eine wesentliche Rolle gespielt. Ein Problem der psychiatrischen Diagnosen besteht darin, dass sie allein auf klinischer Beobachtung und Kategorisierung beruhen und es bis heute praktisch keine objektiven Methoden gibt, um psychische Erkrankungen zu diagnostizieren. Die Möglichkeit, ohne Nebenwirkungen für die Person dem funktionierenden Gehirn »bei der Arbeit zuzuschauen«, ist deshalb für die Psychiatrie und Psychotherapie von großem Interesse: Sie führt zu einer immer umfassenderen Objektivierung des menschlichen Geistes. Die heutige Grundlagenforschung ist die Basis für sinnvolle klinische Anwendungen in der Zukunft.

Schizophrenie: Gestörte Regelkreise im Gehirn

Ein wesentliches Kennzeichen der Schizophrenie ist, dass bei den betroffenen Personen Einschränkungen höherer kognitiver Funktionen

auftreten, etwa beim Arbeitsgedächtnis oder bei der kognitiven Umstellungsfähigkeit. Die Intaktheit dieser Funktionen ist an den lateralen Präfrontalkortex gebunden, den evolutionsgeschichtlich jüngsten Anteil unseres Großhirns, der ein Drittel der Kortexoberfläche ausmacht. Die lange Zeit vorherrschende, auf nuklearmedizinischen Untersuchungen beruhende Hypothese einer Unterfunktion des Präfrontalkortex (»Hypofrontalität«) lässt sich aufgrund neuerer Untersuchungen mit der funktionellen Magnetresonanztomografie [siehe »Ausgewählte Methoden der Hirnforschung im Überblick«, Seite 78] nicht mehr halten. Vielmehr muss man heute von einer »dynamischen Dysfunktion« des Präfrontalkortex ausgehen. So konnten wir kürzlich nachweisen, dass bei Schizophrenie die übliche Spezialisierung des lateralen Präfrontalkortex für verbales Material (links) und räumliches Material (rechts) aufgehoben ist.^{1/1} In einer Anschlussuntersuchung konnten wir zeigen, dass die üblicherweise vorhandene Kopplung zwischen verschiedenen Hirnregionen, nämlich Stirnhirn (Frontalkortex) und Schläfenlappen (Temporalkortex), bei schizophrenen Patienten aufgehoben ist. **1** Diese Befunde stehen im Einklang mit Hinweisen auf mikrostrukturelle Verdrahtungsstörungen im frontalen und temporalen Kortex. Sie stützen die Auffassung von der Schizophrenie als einem »Diskonnektivitätssyndrom«, das heißt als Ergebnis eines gestörten Zusammenspiels verschiedener Hirnregionen.

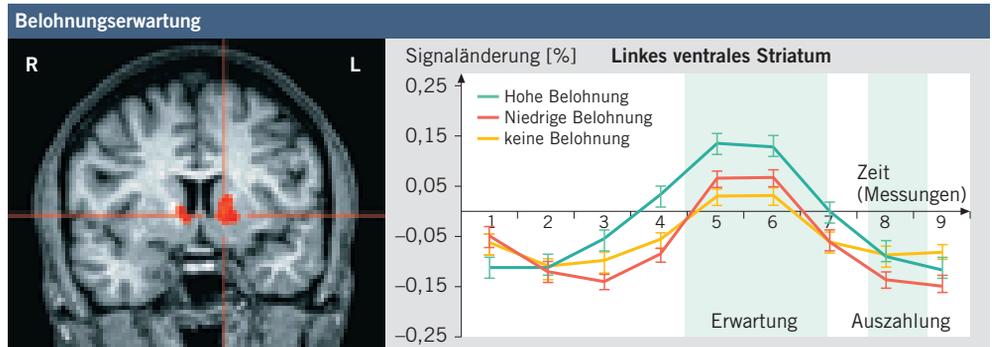
Patienten mit Schizophrenie haben Schwierigkeiten, sich in die Gedankenwelt anderer hineinzusetzen und zu verstehen, was andere denken, fühlen oder meinen. Diese Fähigkeit wird auch als »theory of mind« (TOM) bezeichnet. In Zusammenarbeit mit einer italienischen Arbeitsgruppe an der Universität Turin haben wir ein ex-



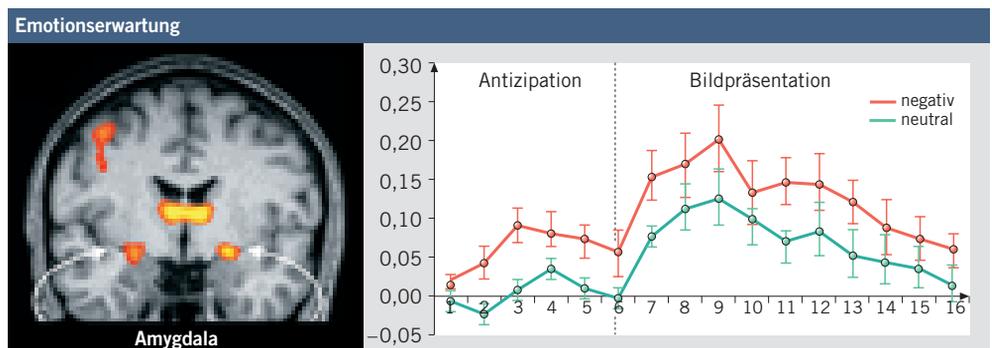
1 Bei gesunden Kontrollprobanden zeigt sich mit zunehmender Anforderung an das Arbeitsgedächtnis eine ansteigende Aktivierung präfrontal (links oben) und eine abnehmende Aktivierung temporal (links unten). Diese gegensinnige fronto-temporale Kopplung ist bei Patienten mit Schizophrenie nicht mehr vorhanden (rechte Seite).

perimentelles Design entwickelt, mit dessen Hilfe wir nachweisen konnten, dass ein bestimmter Bereich im medialen, also innen gelegenen Anteil des Präfrontalkortex bei TOM-Aufgaben in Abhängigkeit vom Grad der sozialen Interaktion aktiviert wird.^{12/} In einer gerade abgeschlossenen fMRT-Studie an Patienten mit Schizophrenie haben wir ein funktionelles Defizit in diesem Bereich nachgewiesen. Dieses ergibt sich interessanterweise nicht einfach aus einer Unteraktivierung des medialen Präfrontalkortex bei TOM-Aufgaben, sondern aus einer im Vergleich zu Gesunden verstärkten Aktivierung bei den verwendeten Kontrollaufgaben (Erkennen physikalischer Zusammenhänge bei Objekten). Dies stimmt mit der psychopathologischen Beobachtung überein, dass Patienten mit Schizophrenie bei zufälligen Ereignissen häufig eine dahinter steckende Absicht zu erkennen glauben. Wir vermuten, dass wir mit unseren Befunden einen Hinweis auf den zugrunde liegenden Mechanismus entdeckt haben. Um diese Hypothese zu überprüfen, wollen wir künftig in Zusammenarbeit mit der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie Patienten mit Autismus untersuchen, die – wenn auch aus anderen Gründen – ebenfalls Schwierigkeiten haben, TOM-Aufgaben zu lösen.

Inzwischen ist es möglich, noch kleinere und weiter innen gelegene Hirnstrukturen funktionell zu untersuchen: Tief im Gehirn liegt im so genannten ventralen Striatum der Nucleus accumbens, ein sehr kleiner Kern, dem jedoch eine zentrale Stellung im gehirninternen Belohnungssystem zukommt. Die Signalübertragung im Nucleus accumbens erfolgt durch den Neurotransmitter Dopamin. Ein »Überschießen« dieses dopaminergen Systems wird für Schizophrenie-symptome wie Wahn und Halluzinationen verantwortlich gemacht. Mit Hilfe eines Belohnungsparadigmas^{13/} lässt sich eine Aktivierung des Nucleus accumbens in Abhängigkeit von Höhe (und Wahrscheinlichkeit) der Belohnung bewirken, die im fMRT nachweisbar ist. **2** Bei Ausbleiben einer erwarteten Belohnung zeigt sich dagegen eine Deaktivierung – genau so, wie es auch in Tierexperimenten bei nicht-menschlichen Primaten beschrie-



2 Gezeigt ist der fMRT-Signalverlauf im linken ventralen Striatum bei einem Belohnungsexperiment für jene Durchgänge, in denen trotz Erwartung keine Belohnung erfolgt. In der Erwartungsphase zeigt sich ein Signalanstieg, der umso höher ausfällt, je höher die erwartete Belohnung ist.



3 Die Amygdala (Mandelkern) reagiert bereits während der Erwartung eines negativen Bildes mit einem signifikanten Signalanstieg. Links: Aktivierung beider Amygdala. Rechts: fMRT-Signalverlauf in der Amygdala während der Erwartungsphase und während der Präsentation des erwarteten Stimulus. Der rote Kurvenverlauf weist auf die erhöhte neuronale Reaktion auf negative Bildmotive hin, im Vergleich zur Reaktion auf neutrale Motive (grün).

ben worden ist. Mit dieser Methode ist es nun möglich, sowohl die Symptome der Schizophrenie als auch die Wirkung verschiedener Medikamente gegen Schizophrenie zu untersuchen, die das dopaminerge mesolimbische System blockieren. Diese Zusammenhänge untersuchen wir zurzeit in laufenden Studien.

Affektive Mechanismen und ihre Störungen

Ein aktueller Schwerpunkt unserer Forschung sind neuronale Mechanismen der Emotionsverarbeitung und -regulation. Es ist schon seit längerem bekannt, dass der Anblick von emotionalen Bildern den Mandelkern (Amygdala) im Gehirn aktiviert, eine zentrale Schaltstation emotionaler Informationsverarbeitung. Häufig ist es jedoch nicht der Stimulus selbst, sondern sind es mit ihm verknüpfte Erwartungen und Interpretationen, die bei den Versuchspersonen Emotionen hervorrufen. Dies konnten wir kürzlich auch auf neuronaler Ebene bele-

gen: So fanden wir heraus, dass schon die Erwartung eines negativen Stimulus zu einer Aktivierung der Amygdala führt. **3** Natürlich interessiert uns nunmehr die Frage, wie sich dies bei depressiven Patienten verhält, deren klinische Symptomatik oft stark durch Angst geprägt ist. Tatsächlich fanden wir in einer weiteren Studie, dass depressive Patienten eine signifikant stärkere Amygdala-Aktivierung bei Erwartung negativer Stimuli zeigen, die zudem mit dem Ausmaß ihrer depressiven Symptomatik korreliert.

Menschen sind ihren Emotionen aber nicht hilflos ausgeliefert, sondern können sie in einem gewissen Maße beeinflussen. Der regulierende Umgang mit Emotionen ist ein zentrales Element jeder psychotherapeutischen Arbeit. Doch kann man dies auch auf neuronaler Ebene objektivieren? Bei gesunden Probanden gelang uns dies: Die willentliche Unterdrückung negativer Emotionen führt zu einer klaren Aktivitätsabnahme in der Amygda-

la. Diese Unterdrückung wird durch ein streng rechtshemisphärisches Netzwerk bewirkt. Die willentliche Beeinflussung emotionaler Reaktionen wirkt sich auch objektiv messbar auf den späteren Umgang mit den gleichen Stimuli aus; mit künftigen Forschungsprojekten wollen wir hier anknüpfen und herausfinden, ob und in welcher Weise solche Mechanismen bei Patienten mit affektiven Erkrankungen gestört sind.

Bei depressiven Störungen werden erste therapeutisch relevante Ansätze der Bildgebungsforschung sichtbar [siehe »Ausgewählte Methoden der Hirnforschung im Überblick«, Seite 78]: Die repetitive transkranielle Magnetstimulation (TMS) ist ein modernes Verfahren, das der Elektrokrampftherapie ähnelt, aber deutlich weniger in das neuronale Geschehen eingreift. Bei Stimulation des präfrontalen Kortex wirkt es antidepressiv – allerdings nicht immer. Mögliche Begründung hierfür ist, dass üblicherweise immer der gleiche Ort für die TMS-Stimulation gewählt wird: der linke präfrontale Kortex. Die Festlegung auf diesen Standard beruht auf frühen Untersuchungen mit der Positronen-Emissions-Tomografie (PET), die vor allem in dieser Hirnregion einen verminderten präfrontalen Blutfluss und Glukosestoffwechsel aufzeigten. In einer ersten Pilotstudie haben wir, damals noch mit PET, die Idee verfolgt, zunächst die Stelle des verminderten zerebralen Stoffwechsels zu lokalisieren, um danach dort gezielt stimulieren zu können.^{4/} Die Ergebnisse waren ermutigend, wenn auch aufgrund der geringen Gruppengröße nur begrenzt aussagekräftig. Heutzutage ist ein solcher Ansatz mit Hilfe der fMRT einfacher zu realisieren und gehört sicher zu den in der Einleitung erwähnten klinischen Einsatzmöglichkeiten.

Chancen und Grenzen: Ein Ausblick

Die Möglichkeiten der funktionellen Bildgebung in der psychiatrischen Hirnforschung sind groß: Können doch fast alle psychischen Störungen im Prinzip mit ihrer Hilfe untersucht werden^{5/}. Doch die anfängliche Begeisterung über erste Befunde – in manchen Pressemitteilungen ungerechtfertigt zu kleinen Sensationen aufgebauscht und gelegentlich an »Heilsversprechen« grenzend – ist inzwischen zumindest in einschlägigen Fachkreisen einer kritischen Betrachtung gewichen. Immer differenziertere Forschungsansätze zeigen methodische Probleme auf und machen die Grenzen dieser Verfahren deutlich. Problematisch ist beispielsweise – neben der hohen Artefaktanfälligkeit – die starke individuelle Variabilität der Ergebnisse, wodurch die Interpretation von Längsschnittuntersuchungen schwierig wird.

Dennoch wurden Fortschritte erzielt, die interessante Entwicklungen für die Zukunft versprechen. Insbesondere der Einsatz ausgefeilter mathematischer Methoden zur Datenanalyse bringt unsere Forschung voran. Die Kombination verschiedener Methoden, etwa von Elektroenzephalografie (EEG) und fMRT [siehe auch Marcus Naumer et al. »Audio-visuelle Objekterkennung in der Großhirnrinde«, S. 21], liefert wichtige komplementäre Informationen. Das Pharmako-fMRT wird zur Objektivierung von Medikamentenwirkungen eingesetzt werden. Und die Kombination molekulargenetischer Untersuchungen mit Bildgebungsverfahren (»imaging genomics«) wird zu einem besseren Verständnis von Risikofaktoren und Mechanismen psychischer Erkrankungen führen.

Auch wenn die eingangs erwähnte »Black Box« des Gehirns

inzwischen eher einem belebten Aquarium mit großen Scheiben gleicht: Noch ist das Wasser nicht allzu klar und die Bepflanzung extrem dicht. Ob wir jemals den vollständigen »Durchblick« erhalten, erscheint angesichts der Komplexität des Gehirns als ein hoch ambitioniertes Ziel. Noch sind wir weit davon entfernt, selbst eine so schwere Erkrankung wie Schizophrenie mit Hilfe funktionell bildgebender Verfahren objektiv diagnostizieren zu können. Es besteht jedoch begründete Hoffnung, dass zumindest einige Ansätze der funktionellen Bildgebung sich in den nächsten zehn Jahren ihren Platz auch in der Praxis der klinischen Psychiatrie und Psychotherapie erobern werden. ◆

Die Autoren

Prof. Dr. Dr. Henrik Walter, 43, studierte Medizin, Psychologie und Philosophie in Marburg, Gießen und Boston und promovierte in Medizin und Philosophie. Als Professor für Biologische Psychiatrie leitet er seit Dezember 2004 das Labor für Klinische Neurophysiologie und Neuroimaging in der Klinik für Psychiatrie der Universität Frankfurt. Das Verhältnis von Geist und Gehirn interessiert ihn nicht nur in der Psychiatrie: Er arbeitet auch über die »Neurophilosophie der Willensfreiheit« und startete im Herbst 2005 das von der Volkswagen-Stiftung geförderte Projekt »Animal emotionale«, in dem die neurobiologischen Grundlagen der Emotionsregulation und des moralrelevanten Verhaltens erforscht werden.

Dr. Susanne Erk, 35, studierte Medizin in Köln und Bern. Im Februar 2005 wechselte sie von Ulm nach Frankfurt und arbeitet an der Universitätsklinik im Labor für Klinische Neurophysiologie und Neuroimaging mit dem Schwerpunkt Emotionsforschung. Im Besonderen beschäftigt sie sich mit dem Einfluss von Emotionen auf Gedächtnisleistungen sowie die Mechanismen der Emotionsregulation.

Literatur:

^{1/} Walter, H.; u. a. (2003): No hypofrontality, but absence of prefrontal lateralization comparing verbal and spatial working memory in schizophrenia. *Schizophrenia Research*

61/2 (3): Seiten 175–184

^{2/} Walter, H.; u. a. (2004): Understanding intentions in social interaction: The role of the anterior paracingulate cortex. *Journal of Cognitive Neuro-*

science 16(10): Seiten 1854–1863

^{3/} Abler, B.; Walter, H. & Erk, S. (2005): The neural correlates of frustration. *Neuroreport* 16(7): Seiten 669–672

^{4/} Herwig, U.; u. a. (2003): Add-on rTMS for treatment of depression: a pilot study using stereotaxic coil-navigation according to PET data. *Journal of Psychiatric Research* 37(4): Seiten 267–75

^{5/} Walter, H. (2005): Funktionelle Bildgebung in Psychiatrie und Psychotherapie. Stuttgart, Schattauer Verlag.