

Abb. 3.7 Synaptische Plastizität, Lernen und Vergessen: Keine Erfahrung im Gehirn bleibt ohne Spur.

lich ungünstige Genvarianten zusammen, wie z.B. die S-Variante des Serotonintransportergens und die erwähnte Methioninvariante des BDNF-Gens, schützt das eigentlich ungünstige BDNF-Gen vor den nachteiligen Folgen der ungünstigen S-Variante. Wahrscheinlich ist dies auch der Grund, warum solche seltenen ungünstigen Genvarianten im Laufe der Evolution bei einem kleinen Anteil der Menschen erhalten blieben.

3.7 Genregulation und psychiatrische Erkrankungen

Die Entdeckung des Dialogs zwischen Synapsen und Genen sowie dessen Auswirkungen auf 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 codierenden Einheit ein pathogenes Protein gebildet wird (Tost et al. 2004) [463], tritt nun bei erworbenen psychischen Erkrankungen die veränderte Genregulation aufgrund von Einzelnukleotid-Polymorphismen in der regulatorischen Einheit, von veränderten Haplotypen oder von Strukturvarianten im Genom in den Vordergrund (Näheres zur Genetik s. Kap. 4.1). Es ist zwar schon lange bekannt, dass eine veränderte Genregulation ein wesentlicher Vulnerabili-

tätsfaktor für polygenetische Erkrankungen ist, doch erst die aufwändige Charakterisierung von Vulnerabilitätsgenen oder Strukturvarianten hat gezeigt, wie durch modifizierte Genexpression langfristige Veränderungen in neuronalen Systemen entstehen, die sich auf Erleben und Verhalten auswirken. An den Polymorphismen des Serotonintransportergens (kurzes Allel und belastende Lebensereignisse, Kap. Einfluss des Genotyps auf die Depressiogenität – Vulnerabilitätsgen (2. Beispiel)) und des Monoaminoxidase-A-Gens (frühe Misshandlung und Dissozialität, Kap. 2.1.5) wurde auch die herausragende Bedeutung der Interaktion der Genausstattung mit der Umwelt bzw. der Biografie deutlich.

3.8 Tiermodelle für Plastizität und Lernen

Tiermodelle waren und sind in der Neurowissenschaft eine wesentliche Erkenntnisquelle. Wolf Singers Argument (Singer 1998)[425] wiegt schwer: „Bei der Betrachtung der Evolution des Gehirns fasziniert die ungeheure Beständigkeit, mit der früh entwickelte Werkzeuge (z.B. Dopamin und Lernen [der Autor]) über Jahrtausende konserviert werden. Etwa 90% der Gene, die in menschlichen Nervenzellen exprimiert sind, finden sich schon bei der Schnecke.“ Mensch und Menschenaffe unterscheiden sich nur in etwa 1% der rund 25 000 Gene, ein Mensch vom anderen nur in 0,1% der Gene. Damit ist es unwahrscheinlich, dass die Ein-

zigartigkeit jedes Menschen nur im numerischen Unterschied von 0,1 % der Gene liegt; die Thematik der genetischen Vielfalt ist sicher sehr viel komplizierter (mehr dazu in Kap. 4.1). Unabhängig davon lohnt es sich aber, eine kleine Auswahl von Tiermodellen zu betrachten und ihre Übertragbarkeit auf die Verhältnisse beim Menschen zu prüfen.

3.8.1 Kalifornische Nacktschnecke

Aplysia californica, die kalifornische Nacktschnecke, war eines der ersten neurowissenschaftlichen Lernmodelle. Die neuronale Steuerung ihrer Kiemenkontraktion ließ sich bis zum letzten Rezeptor aufschlüsseln und gab den ersten Einblick in grundlegende Mechanismen der neuronalen Plastizität. Anhand dieses Tiermodells wurde beispielsweise nachgewiesen, dass die simultane Aktivität multimodaler Stimulationen tatsächlich synaptische Netze – hier die Verbindung zwischen den sensorischen Neuronen und dem motorischen Neuron – verstärkt.

3.8.2 Languste

Mithilfe der Languste (Familie Palinuridae, engl. Crawfish) konnten Yeh u. Mitarb. (1996)[501] die wesentliche Erkenntnis publizieren, dass die Funktion eines bedeutenden Neurotransmissionssystems, des Serotoninsystems, allein schon von der Umwelt und dem sozialen Status beeinflusst wird. Bei untergeordneten Tieren moduliert Serotonin die Fluchtreaktion; als äußeres Zeichen senken die Langusten ihren Schwanz. Bei dominanten Langusten wird über das gleiche System Kampfbereitschaft

mit gehobenem Schwanz signalisiert. Der Einfluss von Umwelt und sozialer Stellung auf Neurotransmissionssysteme wurde später auch bei weiteren Tierarten und beim Menschen beobachtet.

3.8.3 Maus/Ratte

Im Maus- oder Rattenmodell ließen sich grundlegende Mechanismen der Long-Term Potentiation und der Bedeutung von Glutamat aufklären, z. B. mithilfe einer unter der Wasserfläche verborgenen Rettungsinsel in einem kleinen Schwimmbecken. Die Tiere paddelten zunächst lange im Becken herum, lernten aber nach einigen Versuchen, die rettende Insel ohne große Suchbewegung anzusteuern. Dieser Lernvorgang ging einher mit einer Long-Term Potentiation, die durch Messung des Membranpotenzials mit transkraniellen Mikroelektroden nachgewiesen wurde.

Bereits in den 1980er Jahren wurde im Rattenmodell einer der immer noch gültigen Grundsätze der Plastizität erarbeitet: Umgebung und soziale Interaktion beeinflussen nachhaltig die synaptische Plastizität. Genetisch gleiche Ratten wurden in unterschiedlich stimulierenden Umgebungen gehalten: allein, in kleiner Gruppe oder in einem großen, mit Spielzeug angereicherten Käfig mit vielen anderen Tieren zusammen. Die allein lebenden Tiere wiesen einen Abbau von Synapsen auf. Bei den Tieren der Kleingruppe waren nur geringe Veränderungen zu beobachten. Bei den stark stimulierten Tieren aus der vielköpfigen Gruppe bildeten sich zahlreiche neue Synapsen, zum Teil mit sekundären Aufzweigungen, und vermehrt BDNF (► Abb. 3.8): Umwelt und soziale Interaktion

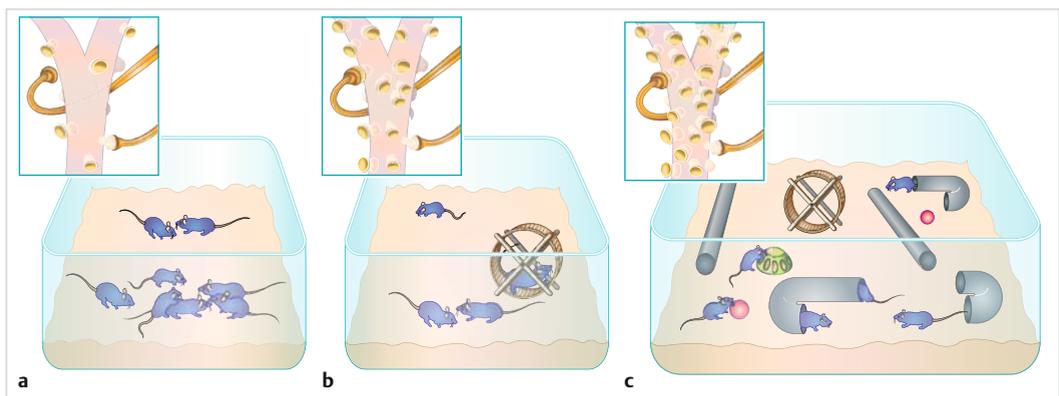


Abb. 3.8 Grundsatz der Plastizität (nach van Praag et al. 2000): Bewegung und „Enriched Environment“ (c) beeinflussen die synaptische und genetische Plastizität (Kontrollen: a) mehr als Bewegung allein (b).

strukturieren bis hin zum Dialog zwischen Synapsen und Genen das Gehirn.

3.8.4 Affe

Später zeigten Jenkins u. Mitarb. (1990)[225] im Affenmodell die plastische Veränderung von funktionellen Landkarten im Gehirn: Den Affen wurden in der Trainingsphase 3 Finger so abgeklebt, dass sie nur die Fingerspitzen benutzen konnten, um eine Drehscheibe zu drehen, aus der z. B. Bananenscheiben fielen. Die Affen führten dieses Training 1 h pro Tag 3 Monate lang durch. Am Ende hatte sich die Repräsentation der Sensomotorik in Area 3b im Gehirn der Affen nachhaltig verändert. Elektrophysiologisch wurde somit eine erweiterte funktionelle Landkarte im sensomotorischen Areal demonstriert.

Die Auswirkung von Unterordnung und Dominanz auf das dopaminerge System und auf die Anfälligkeit für Drogen untersuchte Kuhar (2002) [262]: Affen derselben Art, die zuvor individuell in einzelnen Käfigen gewohnt hatten, wurden zu einer „Wohngemeinschaft“ zusammengefasst. Zu Beginn war das mit PET untersuchte dopaminerge System der einzelnen Tiere noch sehr ähnlich. Nach 3 Monaten aber gab es dominante Tiere, Mitläufer und untergeordnete Tiere. Das Zusammenleben hatte auch zu Veränderungen des dopaminergen Systems geführt: Die dominanten Tiere hatten ihre dopaminerge Neurotransmission adaptiert bzw. ihre D2-/D3-Rezeptorverfügbarkeit erhöhen können. Bei den untergeordneten Affen dagegen hatte sich die Rezeptorverfügbarkeit vermindert. Nun wurden Kokainpumpen installiert, aus denen die Affen sich selbst versorgen konnten. Die dominanten Tiere nahmen kaum Kokain in An-

spruch, während die subordinierten die Droge reichlich konsumierten. Demnach gibt es – bei Affen – eine klare, auf biologischer Grundlage stehende Verbindung zwischen der Umgebung, dem sozialen Rang, Impulsivität, einer dopaminergen Hyperreaktivität und der Anfälligkeit für Drogen. Diese Effekte wurden zwischenzeitlich auch bei Menschen nachgewiesen. Erhöhte D2-/D3-Rezeptorverfügbarkeit korrelierte auch dort mit höherem sozialem Status und geringerer Impulsivität (Martinez et al. 2010)[297]. Kriminelle Psychopathen hingegen zeigten eine Hyperreaktivität des dopaminergen Reward-Systems auf Verstärker bei gleichzeitiger Hyporeaktivität der Angstkonditionierung sowie der Detektion von Emotionen bei anderen (Buckholz et al. 2010)[56].

Im Affenmodell ging Suomi (1991)[447] der auch für den Menschen hoch interessanten Frage nach, ob früh traumatisierte Rhesusaffenkinder von der Betreuung durch besonders fürsorgliche, in sich ruhende Affenmütter in ihrer weiteren Entwicklung gefördert würden. Dies war tatsächlich der Fall: Die Affenkinder hatten von dieser Betreuung einen sozialen Vorteil, ihre Vulnerabilität ging zurück und ihr emotionales Gedächtnis verstärkte sich. Auf den Menschen übertragen, wären die Kinder spätestens mit 2 Jahren aus schwer gestörten Familienverhältnissen entlassen und in eine entsprechende Pflegefamilie gegeben worden. Vergleichbare Effekte der kognitiven und emotionalen Erholung bei früh schwerst traumatisierten Kindern wurden im Rahmen der Bukarest-Frühinterventionsstudie untersucht. Auch hierbei zeigte sich, dass eine soziale Intervention in einer frühen sensiblen Phase der Hirnentwicklung des emotionalen Apparats erfolgversprechend ist (Nelson et al. 2007[340], Bos et al. 2009[45]).

Platzneuronen

Bei Orientierungsleistungen, wie dem schnellen Auffinden der verborgenen Rettungsinsel im Mäuseschwimmbecken, sind, wie Kentros u. Mitarb. schon 1998 zeigten (Kentros et al. 1998)[245], spezielle Neuronen im Hippokampus behilflich. Im Tierexperiment wurden diese sog. Platzneuronen (Place Cells) bereits durch Ableitung der Einzelzellaktivität nachgewiesen; beim Menschen steht dieser Nachweis noch aus. Die Aktivität der einzelnen Platzneuronen korreliert mit einem bestimmten Bereich der Außenwelt. Sie feuern genau dann, wenn das Versuchstier diesen Bereich betritt. Diese hoch spezialisierten Zellen des Hippokampus ermöglichen und

unterstützen die räumliche Orientierung, indem sie die Außenwelt innerlich abbilden und ähnliche Situationen abspeichern (Colgin et al. 2008)[88]. Ihre Aktivität beruht natürlich auf einem Nervenvorgang. Ähnlich wie bei den Spiegelneuronen (s. Abschnitt „Frontalhirn“, Kap. 2.2.1) handelt es sich um hoch spezialisierte Zellen, die nach Abgleich eines Musters aktiv werden. Die Aktivität dieser Platzneuronen ließ sich durch pharmakologische Blockade des NMDA-Rezeptors unterbinden, was auf die Bedeutung der glutamatergen Transmission für diesen spezifischen Lernvorgang hinweist.

3.9 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. Diese Region gehört zum psychiatrischen „Dreiländereck“ und steht damit in enger Beziehung zum Belohnungssystem, dem Hippokampus und zur Amygdala. Von großer Bedeutung ist auch die Verbindung dieser Achse und damit des Nervensystems insgesamt zum Immunsystem. Nerven- und Immunsystem stammen entwicklungsgeschichtlich aus der gleichen Ursprungszellpopulation. Beide Systeme beeinflussen sich innig und haben einen vergleichbaren Komplexitätsgrad. Die Mechanismen der Kommunikation zwischen Immunsystem und Gehirn, das Forschungsgebiet der Psychosomatik, werden derzeit nach und nach aufgeklärt. Neuroendokrinen Modulatoren, wie Stickstoffmonoxid, das Corticoid-releasing Hormon und Interleukine spielen dabei als Mittler zwischen Blutgefäß bzw. Blutkreislauf, Hormonsystem und Nervenzelle eine tragende Rolle (► Abb. 3.9).

Rosenkranz u. Mitarb. (2003)[394] haben zur Interaktion zwischen Gehirn und Immunsystem einen bemerkenswerten Beitrag geleistet. Sie fanden heraus, dass das Ausmaß der Immunantwort nach Grippeimpfung, also wie viele schützende Antikörper gebildet werden, von der Einstellung der Geimpften zur Impfung 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 also die Schutzwirkung einer Impfung.

Zurück zum Stress: Stressvolle Lebensereignisse wirken sich in Abhängigkeit von der Hirnentwicklungsphase unterschiedlich auf Hirnareale und da-

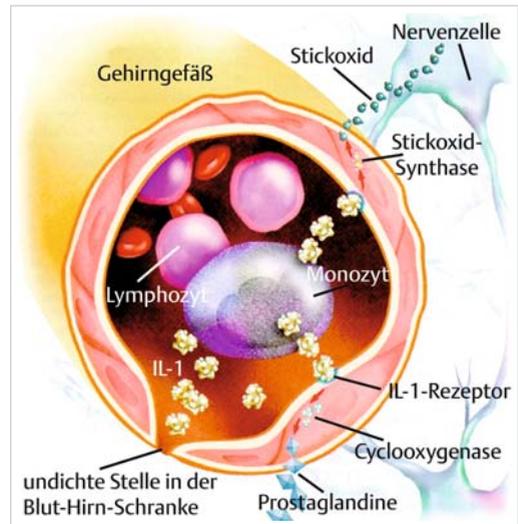


Abb. 3.9 Chemische Signale vom Immunsystem an das Gehirn und umgekehrt: „Kommunikation zwischen Psyche und Abwehrsystem“ (IL = Interleukin).

mit auf die Hirnfunktionen aus. In den ersten beiden Lebensjahren sind die Amygdala und der Hippokampus besonders stresssensibel, in der Pubertät ist es der präfrontale Kortex und ab dem 35. Lebensjahr wieder der Hippokampus mit Auswirkungen auf das Kurzzeitgedächtnis. Ab dem 50. Lebensjahr ist der präfrontale Kortex mit Auswirkungen auf exekutive Funktionen – wie z. B. die Flexibilität – und nach dem 60. Lebensjahr die Amygdala besonders betroffen (Lupien et al. 2009) [285].

In ► Tab. 3.1 sind die abgestuften Auswirkungen von Stress auf die Gehirnfunktion, die neuronale Plastizität und das Nervengewebe wiedergegeben. Je nach Stressintensität und Einwirkungsdauer reichen sie von leichten Einflüssen auf Motivation, Stimmungslage und innere Anspannung bis hin

Tab. 3.1 Auswirkungen von Stress.

Stressausmaß	Auswirkungen
vorübergehender, leichter Stress	Auswirkungen auf Motivation, innere Anspannung und Emotion
länger anhaltender, mäßiger Stress	Wirkung auf Long-Term Potentiation und Long-Term Depression sowie Zelladhäsionsmoleküle; erste ungünstige Veränderungen der synaptischen Plastizität
dauerhafter, starker Stress	morphologische Veränderungen, z. B. dendritische Verästelungen; Größe der Zellkörper nimmt ab
permanenter, starker, chronischer Stress	Neurotoxizität

zum Gewebeuntergang. Auf jeden Fall ist zu differenzieren: Chronischer Disstress bzw. schwere stressvolle Lebensereignisse wirken zwar auf die Plastizität ungünstig, etwas Stress aber ist auch notwendig für plastische Veränderungen im Gehirn. Daher gehört eine gewisse Menge Stress auch zu den Wirkvariablen der Psychotherapie, was etwa auch für die Schule oder beim Musizieren zutrifft. Kleine Stressoren im Sinne von Herausforderungen in die Therapie einzubauen, kann ähnlich nützlich sein wie freundliche, erhellende Überraschungen und ein Grundoptimismus, der mit Dopamin assoziiert ist.

Dauerhafter starker, chronischer Disstress ist für die Plastizität des Gehirns ungünstig. Es kommt zu Funktionsstörungen im medialen präfrontalen Kortex und in der Amygdala, was bleibende synaptische Veränderungen auslöst (Joëls u. Baram 2009)[226]. Es kann zu Volumenreduktion und zur Störung der Neuroneogenese im Hippokampus kommen. Dies hat Disstress im Übrigen mit dem Rauchen gemeinsam, wie Abrous u. Mitarb. (2002) [1] zeigten. Schon bei geringem Nikotingebrauch pro Tag fand sich im Hippokampus ein höherer Anteil von geschädigten, pyknotischen Nervenzellen als beim Nichtraucher. Bei stärkeren Rauchern ist auch die Neuroneogenese vermindert.

Plastizität von Influenzaviren und Ignoranz – Wissenschaft in den Medien

Im Frühjahr 2009 kam es in Mexiko zu Todesfällen im Zusammenhang mit einer neuen H1N1-Virusvariante, die speziessübergreifend virulent war und in den Medien bald als „Schweinegrippe“ bezeichnet wurde. Die WHO nahm diesen hoch virulenten Virus mit Recht ernst, da jedem Mikrobiologen klar ist, dass Erkrankungen mit neuen, noch unerforschten Viren eine ernste Gefahr für die Menschheit darstellen können. Die Forschungsanstrengungen, um epidemiologische Daten über 6 Monate zur Verbreitung des Virus auf der Südhalbkugel zu gewinnen und auszuwerten, begannen sofort auf Hochtouren. In den führenden Virenforschungslabors bemühte man sich intensiv darum zu verstehen, wie dieses Virus zu Todesfällen bei bislang gesunden jungen Menschen führt und wie es ihm gelingt, von einer Wirtsspezies zur anderen zu „springen“. Bis zum Jahreswechsel 2009/2010 konnten diese Fragen zum „Virus des Jahres 2009“, so das Fachjournal „Science“ in seiner Dezemberausgabe, noch nicht geklärt werden. Parallel zu jener zeitintensiven Forschung mussten die Gesundheitsbehörden auf der Nordhalbkugel bereits ab Frühjahr 2009 entscheiden, ob und wie viel Impfstoff sie benötigen würden. Sicher war zu diesem Zeitpunkt nur: Wenn überhaupt etwas helfen kann, die Bevölkerung und die Volkswirtschaft vor diesem Virus zu schützen, dann dürfte es ein wirksamer Impfstoff sein, der jedoch eine Entwicklungsphase von 6–8 Monaten be-

nötigt. Zum Jahresende 2009 waren in Deutschland – dank Impfung, mehr Hygiene und dem offenbar doch nicht ganz so gefährlichen Virus – nur ca. 250 000 dokumentierte Infektionen und 120 Tote zu beklagen. Das ist insgesamt eigentlich ein Beispiel für ein ordentliches Krisenmanagement und eine gelungene internationale Kooperation, auch wenn die o. g. Fragen zum Virus noch nicht beantwortet sind und somit niemand zuverlässig weiß, was noch passieren wird. In der deutschen Medienlandschaft wurde allerdings ab Neujahr 2010 über die „Posse Schweinegrippe“ berichtet; die Häme über den vermeintlich unnötigen Kauf der Impfstoffe durch die Regierungen und die „Macht der Pharmalobby“, der Politik und Öffentlichkeit auf den Leim gegangen seien, war groß. Hier stellt sich nun die Frage, ob das Schüren öffentlicher Empörung über die forschende Pharmaindustrie und die vermeintliche Dummheit der Politik bei gleichzeitiger Stigmatisierung von Impfungen vor allem als Ausdruck der Ignoranz über die Komplexität der Forschung zu verstehen ist, deren Ergebnisse man nicht so leicht konsumieren kann wie eine Boulevard-Zeitung oder einen Magazinbeitrag. Die Frage sei erlaubt, ob am Ende das auflagenträchtige Propagieren von banalen Vorurteilen mit dem Inkaufnehmen eines kollektiven Noceboeffekts wichtiger sein sollte als ein seriöser journalistischer Umgang mit diesem kritischen Themen.