

1. Einführung

Die vor hundert Jahren durch Emil Kraepelin initiierte Suche nach den hirnstrukturellen Ursachen psychiatrischer Erkrankungen blickt auf eine wechselhafte Geschichte zurück (Bogerts 1999). Beseelt durch seine Hypothese, dass die von ihm als „Dementia praecox“ bezeichnete Schizophrenie ein neuropathologisches Substrat besitzen müsse, und beflügelt durch die ersten Erfolge der neuropathologischen Forschung im Bereich neurologischer Erkrankungen, gründete Kraepelin in der Psychiatrischen Universitätsklinik München ein eigenes histopathologisches Labor und versicherte sich der Mitarbeit der bedeutendsten Neuropathologen seiner Zeit (Aloys Alzheimer, Franz Nissl, Korbinian Brodmann, Walther Spielmeier). Damit erlebte die psychiatrisch-neuropathologische Pathogeneseforschung zur Schizophrenie und zur Alzheimer-Demenz in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts ihre erste bedeutende Blütezeit. Im Zusammenhang mit dem Ersten Internationalen Neuropathologiekongress 1952 in Rom, bei dem die bisherigen Ergebnisse der histologischen Schizophrenieforschung massiv in Zweifel gezogen wurden, kam jedoch dieser Forschungszweig zunächst nahezu vollständig zum Erliegen.

Erst ab den 1970er Jahren, mit der klinischen Einführung moderner neuroradiologischer Techniken, welche zunehmend strukturelle Veränderungen am lebenden Gehirn psychiatrischer Patienten zeigten, wurde das Interesse der psychiatrischen Grundlagenforschung erneut auf histologisch nachweisbare Veränderungen des Hirngewebes bei psychischen Krankheiten gelenkt. So kam es zu einer eindrucksvollen Renaissance der neuropathologischen Forschungsaktivität in der Psychiatrie mit dem Nachweis verschiedener hirnstruktureller Veränderungen bei verstorbenen schizophrenen und dementen Patienten und daraus resultierenden pathophysiologischen Hypothesen zur Genese dieser komplexen psychiatrischen Erkrankungen (vgl. z. B. McClure und Lieberman 2003, Braak und Braak 1991a). Trotz einer beträchtlichen Anzahl positiver neuropathologischer Befunde blieben die genauere Morphologie, Topographie und Natur der hirnstrukturellen Alterationen beider Erkrankungen jedoch zunächst umstritten.

Diese Tatsache ist vor allem darauf zurückzuführen, dass die konventionellen neurohistologischen Methoden grossenteils für den Nachweis der zugrundeliegenden

strukturellen Veränderungen nicht gut geeignet sind. So kann beispielsweise ein Grossteil der Alzheimer-assoziierten pathologischen Proteinablagerungen im Cortex mit den traditionellen Färbemethoden (z. B. Congorot, Bielschowsky-Färbung) nicht adäquat dargestellt werden (Braak und Braak 1997a). Darüber hinaus erlauben die klassischen neuroanatomischen Einbettungs- und Schneidemethoden (z. B. Paraffintechnik, Gefrierschnitttechnik) nur die Anfertigung relativ kleiner und dünner Schnittpräparate, wodurch die histologische Aufarbeitung grösserer Hirnteile oder gar eines kompletten Gehirns und damit die Beurteilung der regionsübergreifenden Verteilung der Alzheimer-assoziierten Ablagerungen schwierig bis unmöglich wird. Ferner können mit den klassischen neurocytologischen Färbetechniken (z. B. Nissl-Färbung) zumeist nur die Somata der Nervenzellen dargestellt werden, nicht aber ihre distalen Fortsätze, welche jedoch etwa 95% der rezeptiven Oberfläche der Neuronen ausmachen und für die Beurteilung der neuronalen Funktion von entscheidender Bedeutung sind. In den im ersten Teil dieser Arbeit vorgestellten neuropathologischen Untersuchungen zur Alzheimer-Demenz und zur Schizophrenie wurden neue histologische Techniken entwickelt und angewandt, mit denen diese methodologischen Probleme angegangen und teilweise gelöst werden konnten. Mit Hilfe dieser neuen Methoden konnten bei beiden psychiatrischen Erkrankungen hirnstrukturelle Veränderungen nachgewiesen werden, welche Rückschlüsse auf die jeweils zugrundeliegende Pathophysiologie erlauben.

Trotz ihrer Unverzichtbarkeit als einziger direkter Nachweismöglichkeit hirnstruktureller Alterationen bei Schizophrenie und Alzheimer-Demenz sind Post-Mortem-Studien mit menschlichem Gehirnmateriale mit zahlreichen grundsätzlich nicht lösbaren methodologischen Problemen behaftet: So erkranken etwa Schizophreniepatienten in der Regel bereits in der Adoleszenz und erleben einen viele Jahre währenden Krankheitsverlauf, bevor ihre Gehirne neuropathologisch untersucht werden können. Daher stellt sich die Frage, ob bzw. inwieweit die Befunde der histologischen Untersuchungen tatsächlich Ausdruck der Erkrankung selbst sind, oder aber durch andere Faktoren (z. B. langfristige psychotrope Medikation, Hospitalisationseffekte, Hirnalterungsprozesse) verursacht wurden. Zudem gelangt wegen der nicht wesentlich verkürzten Lebenserwartung von schizophrenen Patienten kaum Autopsiematerial von Frühstadien zur Untersuchung. Auch in der Alzheimer-Forschung stehen Gehirne aus frühen Phasen der Erkrankung eher selten

zur Verfügung und sind dann oft klinisch schlecht dokumentiert. Andererseits enthält auch ein nicht unbedeutender Anteil der Gehirne psychisch gesunder älterer Menschen „Alzheimer-typische“ Veränderungen wechselnden Ausmasses (Braak und Braak 1997b). Für die Schizophrenie wie für die Alzheimer-Demenz gilt, dass die Aufbereitung des Gehirnmaterials von verstorbenen Patienten oft suboptimal ist (lange Post-Mortem-Intervalle, keine Perfusionsfixierung möglich etc.). Schliesslich sind in der neuropathologischen Forschung naturgemäss auch keine Verlaufsuntersuchungen am selben Objekt möglich.

Aus diesen Gründen ist der Wunsch nach *in vivo* durchführbaren bildgebenden Untersuchungsverfahren, welche histologischen Befunden vergleichbare Aussagen über die Feinstruktur des Nervengewebes liefern, sehr gross. Daher kam es in den letzten Jahren in der psychiatrischen Forschung zu einem vermehrten Einsatz neuer struktureller Verfahren der Magnetresonanztomographie (MRI), die sich mit zunehmenden methodologischen Fortschritten in ihrer Aussagekraft den histologischen Techniken immer mehr annähern. Für die psychiatrische Forschung besonders interessant sind dabei die MRI-Volumetrie, das Diffusion Tensor Imaging und die Magnetisierungstransfer-Bildgebung.

Die *MRI-Volumetrie* beschäftigt sich mit der Abgrenzung und Vermessung von Hirnarealen anhand von anatomischen MRI-Datensätzen. In den letzten Jahren wurde bereits eine grosse Zahl MRI-volumetrischer Studien veröffentlicht, in denen vor allem bei der Alzheimer-Demenz übereinstimmend Volumenverminderungen in verschiedenen Hirnregionen nachgewiesen werden konnten (vgl. z. B. Chetelat und Baron 2003). Während bei dieser neurodegenerativen Erkrankung die Datenlage relativ eindeutig ist, sind die volumetrischen Befunde und damit der diagnostische Wert der MRI-Volumetrie bei der Schizophrenie, deren neuropathologisches Korrelat verglichen mit der Alzheimer-Demenz noch erheblich unklarer ist, nach wie vor umstritten (vgl. z. B. Shenton et al. 2001).

Beim *Diffusion Tensor Imaging* (DTI) wird die Sensitivität des MRI-Signals für die Bewegungen von in Wassermolekülen gebundenen Protonen zur Bildgebung herangezogen (Basser et al. 1994, Le Bihan et al. 2001). Während sich der freien Diffusion unterliegende Wassermoleküle innerhalb eines vorgegebenen Volumens

gemäss dem Prinzip der Brown'schen Molekularbewegung in allen Richtungen des Raumes gleichmässig fortbewegen (Isotropie), zeigen sich an Orten mit eingeschränkter oder gestörter Diffusibilität (z. B. entlang von Zellmembranen oder im Bereich von ischämiegeschädigtem Hirngewebe) von der isotropen Molekularbewegung abweichende Diffusionsgradienten. Dieses als Anisotropie bezeichnete Phänomen kann mit Hilfe der DTI-Methodik detektiert und quantifiziert werden, wobei zur Beschreibung der Richtung und Stärke der Diffusionsbewegungen der Wasserprotonen das mathematische Modell eines Tensors gewählt wird (Le Bihan et al. 2001). Besonders hohe Anisotropiewerte lassen sich im Bereich von neuronalen Fasertrakten messen, weswegen die DTI-Methodik in der Klinik bislang vor allem zur Erforschung und Diagnostik von Erkrankungen der weissen Substanz eingesetzt wurde.

Eine weitere neue MRI-Technologie zur Darstellung der cerebralen Mikrostruktur ist die Magnetisierungstransfer-Bildgebung (*Magnetization Transfer Imaging*, MTI). Diese Methode nutzt das physiko-chemische Phänomen des Magnetisierungsaustauschs zwischen in Makromolekülen - z. B. im Bereich von Zellmembranen - gebundenen Protonen („gebundener Protonenpool“) und den Protonen des freien Wassers in deren Umgebung („freier Protonenpool“) zur Bildgebung (Sled et al. 2004). Während ursprünglich lediglich als einziger Parameter die semi-quantitative „Magnetization Transfer Ratio“ (MTR) als Ausdruck des Verhältnisses zwischen den Signalintensitäten einer gesättigten und einer ungesättigten MTI-Sequenz verwendet wurde, erlaubt die in unseren Untersuchungen angewendete quantitative MTI-Technologie zusätzlich die Berechnung absoluter gewebsspezifischer Parameter, wie der Grössen und Relaxationszeiten des freien und gebundenen Protonenpools (Sled et al. 2004). Erste experimentelle Studien ergaben, dass diese Kenngrössen mikrostrukturelle Daten über die Gewebzusammensetzung liefern, die über die aus klassischer T1- und T2-gewichteter Bildgebung erzielbaren Informationen weit hinausgehen (Sled et al. 2004, Natt et al. 2003).

Die im zweiten Teil dieser Schrift aufgeführten Arbeiten beschäftigen sich mit der klinischen Anwendbarkeit, der diagnostischen Aussagefähigkeit und den pathophysiologischen Implikationen von MRI-Volumetrie, DTI und MTI bei der Schizophrenie und der Alzheimer-Demenz.