

### 3. Diskussion

Die übergeordnete Zielsetzung der dargestellten Arbeiten bestand in der Erforschung der hirnstrukturellen Grundlagen der Alzheimer-Demenz und der Schizophrenie einerseits durch neuropathologische Verfahren, andererseits mit Hilfe von neuen strukturellen MRI-Techniken.

Bei der Alzheimer-Demenz konnte durch die Anwendung von Silberimprägnationstechniken zur selektiven Darstellung der intraneuronalen und der extracellulären pathologischen Proteinablagerungen in Verbindung mit cytoarchitektonischen Methoden die charakteristische „Pathoarchitektur“ des cerebralen Cortex aufgezeigt werden. Die zu diesem Zweck entwickelte Dickschnitttechnik mit in Polyethylenglycol eingebettetem Gewebe erlaubt die lückenlose Aufarbeitung grosser Gewebelöcke bis hin zu kompletten Hemisphären und - aufgrund von Überlagerungsphänomenen der jeweils angefärbten Gewebekomponenten - die Befundung der resultierenden Schnittpräparate bereits mit Hilfe der Stereolupe (Braak und Braak 1991b). Auf diese Weise lassen sich sowohl die einzelnen Zellschichten als auch die Regionen und Subregionen des Cortex optimal voneinander abgrenzen, wodurch eine exakte Beschreibung der areal- und schichtspezifischen Verteilung der Alzheimer-assoziierten Veränderungen möglich wird. Diese neu entwickelte Methodik lieferte die Grundlage für die Erarbeitung einer neuropathologischen Stadieneinteilung der Alzheimer-Demenz (Braak und Braak 1991a), welche mittlerweile in vielen Laboratorien routinemässig angewandt wird und heute einen international anerkannten Standard in der Demenzforschung darstellt (vgl. z. B. Hyman und Trojanowski 1997).

Die Anwendung der Braak-Klassifikation im Rahmen grosser prospektiver klinisch-neuropathologischer Studien ergab, dass der klinische Verlauf der kognitiven Störungen bei der Alzheimer-Demenz gut mit dieser neuropathologischen Stadieneinteilung korreliert (Grober et al. 1999, Gosche et al. 2002). Dabei zeigte sich, dass die Braak-Stadien I und II mit offenbar präklinischen bis sehr milden Demenzstadien, die Braak-Stadien III und IV mit mittelschweren klinischen Syndromen, und die Braak-Stadien V und VI mit schweren dementiellen Bildern assoziiert sind. Gerade die hohe Sensitivität der Braak-Klassifikation für sehr frühe

Demenzstadien hat dieses neuropathologische Diagnoseinstrument in den letzten Jahren in den Mittelpunkt des forscherschen Interesses gerückt, da eine kausale Therapierbarkeit der Alzheimer-Demenz durch pharmakologische Beeinflussung der Tau-Protein- und Amyloid-Synthesewege zunehmend in den Bereich des Möglichen rückt (Suh und Checkler 2002).

Die vorgestellten neuropathologischen Befunde im anterioren cingulären Cortex (ACC) und im Präfrontalcortex (PFC) schizophrener Patienten wurden mit speziell entwickelten histologischen Techniken erarbeitet, welche eine Darstellung selektiver Klassen von Nervenzellen und insbesondere ihrer dendritischen Faserfortsätze ermöglichen. Dabei konnten unter anderem im ACC schizophrener Patienten verschiedene Veränderungen der GABAergen inhibitorischen Interneurone gezeigt werden, die mit hoher Wahrscheinlichkeit zu einer Störung der intrinsischen Konnektivität und einem veränderten neuronalen Output des ACC führen. Inwieweit diesen funktionellen Alterationen eine bestimmte klinische Symptomatik zuzuordnen ist, kann aufgrund des gegenwärtigen Wissensstandes nur spekulativ beantwortet werden. Klinische Studien ergaben allerdings, dass Läsionen des ACC durch Tumoren, Hirninfarkte oder neurochirurgische Interventionen vor allem zu Verhaltensstörungen wie Aufmerksamkeitsdefiziten, Angstsymptomen, Mutismus, Bewegungsstörungen, aggressivem Verhalten, Zwangsverhalten und gestörter sozialer Kompetenz führen können, psychopathologischen Symptomen, die oft auch bei Patienten mit schizophrenen Psychosen festgestellt werden können (Devinsky et al. 1995).

Weitere histologische und neurochemische Post-Mortem-Studien mit Hirngewebe von schizophrenen Patienten lieferten zahlreiche Hinweise für das Vorhandensein komplexer neuromodulatorischer Störungen im Bereich des ACC und des PFC (Wassef et al. 2003). Interessanterweise betreffen die in diesem Zusammenhang gefundenen neuronalen Alterationen vor allem die Interaktionen zwischen inhibitorischen GABAergen Neuronen und dem dopaminergen System, dessen wesentliche pathophysiologische Bedeutung für die Schizophrenie seit langem bekannt ist (Weinberger 1987). Verschiedene klinische Studien mit GABA-modulatorisch wirksamen Psychopharmaka wie Benzodiazepinen, Valproinsäure oder anderen Antiepileptika zeigten darüber hinaus eine gute Wirksamkeit dieser

Medikamente auf einzelne Symptome schizophrener Psychosen (Wassef et al. 2003). Eine weitere Aufklärung der lokalen Interaktionen von GABAergen Interneuronen mit den anderen Neurotransmittersystemen könnte in Zukunft die Synthese spezifischerer GABA-Modulatoren und damit die gezielte Beeinflussung bestimmter psychopathologischer Symptome der Schizophrenie ermöglichen.

Die vorgestellten neuropathologischen Untersuchungen zum PFC schizophrener Patienten zeigten Veränderungen der dendritischen Architektur von Lamina III-Pyramidenneuronen sowie Alterationen im Bereich der Cajal-Retzius-Zellen in der präfrontalen Molekularschicht. Zahlreiche Befunde aus der neuropsychologischen Forschung ergaben, dass der PFC beim Menschen wie auch bei nicht-humanen Primaten eine Schlüsselrolle für das Arbeitsgedächtnis spielt, dessen gestörte Funktion andererseits einen der zentralen kognitiven Defekte schizophrener Patienten darstellt (Goldman-Rakic 1994, Heinz et al. 2004). Aufgrund neuerer tierexperimenteller Befunde wurde postuliert, dass insbesondere die Lamina III-Pyramidenzellen des PFC eine wesentliche strukturelle Komponente für die intakte Funktion des Arbeitsgedächtnisses darstellen (Lewis et al. 2002). Dabei wird angenommen, dass corticale Module aus Lamina III-Neuronen, die durch intrinsische Axonkollaterale miteinander verbunden sind, die neuronale Grundlage der *Sustained Activity* während der *Delay*-Phase in Arbeitsgedächtnis-Tasks darstellen (Lewis et al. 2002). Die in der vorgestellten Golgi-Untersuchung gefundenen Veränderungen der rezeptiven Bereiche der Lamina III-Pyramidenzellen des PFC Schizophrener könnten somit ein direktes morphologisches Korrelat der Arbeitsgedächtnisstörung darstellen.

Angesichts der wesentlichen Bedeutung der Cajal-Retzius-Zellen für die pränatale Corticogenese sind die Befunde einer veränderten Verteilung dieser Zellen im PFC Schizophrener vor allem im Hinblick auf die bereits aufgrund älterer histologischer Studien formulierten Entwicklungsstörungshypothese zur Schizophrenie interessant. So fanden sich etwa cytoarchitektonische Veränderungen im Entorhinalcortex Schizophrener in Form einer verminderten Neuronendichte in den oberen entorhinalen Schichten, eines vermehrten Auftretens von Neuronen mit atypischer Morphologie sowie einer Verlagerung von Pre-Alpha-Zellclustern in tiefere Rindenbereiche (Jakob und Beckmann 1986, Falkai et al. 2000). Akbarian und Mitarbeiter (1993) konnten in den subcorticalen Bereichen der weissen Substanz im PFC

Schizophrener erhöhte Dichten von nicht ausgereiften und offenbar nicht bis in den Cortex migrierten Neuronen nachweisen. Diese Befunde wurden als Indizien für eine fehlerhaft oder unvollständig abgelaufene neuronale Migration im Rahmen der Corticogenese bei schizophrenen Patienten angesehen.

Eine Zusammenschau der bisherigen Ergebnisse der histopathologischen Untersuchungen zur Schizophrenie erlaubte die Aufstellung zweier grundlegender Hypothesen, welche gegenwärtig im Zentrum der wissenschaftlichen Diskussion zur Pathogenese der Schizophrenie stehen (Heinz und Weinberger 2000, McClure und Lieberman 2003). Die bereits genannte *Entwicklungsstörungshypothese* geht davon aus, dass es bei einem Teil der schizophren erkrankten Menschen bereits sehr früh, nämlich während der prä- und perinatalen Hirnreifung, zu charakteristischen Störungen der Gehirnentwicklung kommt, die jedoch erst unter dem Einfluss zusätzlicher (beispielsweise psychosozialer) Faktoren meist in der Adoleszenz zum Ausbruch der Erkrankung führen. Demgegenüber besagt die *Neurodegenerationshypothese*, dass schizophrene Störungen, ähnlich wie dementielle Erkrankungen des älteren Menschen, durch progrediente degenerative Veränderungen des Gehirns entstehen. Die bei unseren Untersuchungen gefundenen Veränderungen im ACC und PFC Schizophrener lassen sich überwiegend nicht durch neurodegenerative Phänomene erklären und unterstützen daher vielmehr die Entwicklungsstörungshypothese, die mittlerweile auch mit einer ganzen Reihe von Befunden aus anderen Bereichen der Schizophrenieforschung erhärtet werden konnte. So konnte etwa gezeigt werden, dass eine Reihe von Schwangerschaftserkrankungen, die zu einer intrauterinen Malnutrition des Fetus führen, dessen Risiko, an Schizophrenie zu erkranken, erhöhen (z. B. Dalman et al. 1999). Andere epidemiologische Studien haben eine Erhöhung des Schizophrenierisikos für Kinder ergeben, deren Mütter während der Schwangerschaft an einer Influenza-Infektion litten (Mednick et al. 1988). Retrospektive Untersuchungen ergaben weiterhin, dass Kinder, die später an einer Schizophrenie erkranken, oft bereits prämorbid Auffälligkeiten zeigen, die für eine cerebrale Entwicklungsstörung sprechen, wie beispielsweise einen verminderten Kopfumfang bei Geburt (Kunugi et al. 1996), eine verzögerte Entwicklung der motorischen und kognitiven Fähigkeiten und Intelligenzdefizite (Isohanni et al. 2000). Auch wenn die Existenz von durch prä- und perinatale Störungen bedingten cerebralen Alterationen bei schizophrenen Patienten heutzutage als weitestgehend

unbestritten angesehen wird, darf nicht vergessen werden, dass die bislang vorliegenden Befunde lediglich als Einzelbausteine der offenbar sehr komplexen, mit der Schädigung verschiedener neuronaler Systeme in disseminierten Hirnregionen einhergehenden Ätiopathogenese der Schizophrenie anzusehen sind. Darüber hinaus ist natürlich auch denkbar, dass *sowohl* cerebrale Entwicklungsstörungen *als auch* neurodegenerative Prozesse pathogenetisch bedeutsam sein könnten (McClure und Lieberman 2003).

Gerade auch im Zusammenhang mit der oben diskutierten grundsätzlichen methodologischen Problematik neuropathologischer Untersuchungen zur Schizophrenie wie auch zur Alzheimer-Demenz erscheint es daher wünschenswert, Untersuchungsmethoden zur Verfügung zu haben, die

- a) bereits *in vivo* angewendet werden können,
- b) der Aussagekraft neuropathologischer Studien möglichst nahe kommen,
- c) grundsätzlich möglichst das gesamte Gehirn mit hoher Auflösung abbilden können,
- d) zwecks Darstellung des Krankheitsverlaufs am selben Individuum wiederholbar sind,
- e) wenig belastend und invasiv sind, und
- f) von den durch ihre psychische Erkrankung oftmals in ihrer Compliance und Kognition beeinträchtigten Patienten möglichst wenig aktive Mitarbeit erfordern.

Diese Voraussetzungen werden von den modernen Neuroimaging-Methoden in zunehmendem Masse erfüllt. In den im zweiten Teil dieser Arbeit vorgestellten Studien wurde untersucht, welches Potential die neuen strukturellen MRI-Techniken DTI und MTI für die Diagnostik und Pathogeneseforschung der Schizophrenie und der Alzheimer-Demenz besitzen. In diesen Studien konnten sowohl mit der DTI- als auch mit der MTI-Modalität in mediotemporalen Hirnregionen Schizophrener mikrostrukturelle Veränderungen nachgewiesen werden, die mit der klassischen T1- und T2-gewichteten Bildgebung nicht darstellbar sind. Dabei zeigte sich, dass die beiden neuen MRI-Modalitäten offenbar unterschiedliche Aspekte der Hirngewebsstruktur und ihrer pathologischen Veränderungen abbilden. So fanden sich beispielsweise im Hippocampus Schizophrener lediglich alterierte Anisotropiewerte,

während die hippocampalen MTI-Parameter im Vergleich zu Kontrollen nicht differierten. Dagegen waren in der Amygdala schizophrener Patienten sowohl die DTI-Werte als auch mehrere MTI-Parameter signifikant verändert. Diese Befunde sprechen dafür, dass mit den neuen MRI-Techniken bei der Schizophrenie nicht bloss unspezifische Gewebsalterationen nachgewiesen werden, sondern vielmehr charakteristische regionale Mikrostrukturveränderungen, die durch die Anwendung multimodaler MRI-Protokolle weiter differenziert werden können.

DTI galt bislang vor allem als Untersuchungsmethode für nervenfaserreiche, „weisse“ Anteile des Gehirns. Unsere Ergebnisse zeigen jedoch, dass nicht nur das Marklager oder grosse Fasertrakte, sondern auch „graue“ Regionen mit hohen Zellkonzentrationen, wie etwa der Hippocampus, charakteristische Anisotropiewerte aufweisen. Darüber hinaus erlauben sowohl DTI- als auch MTI-Parameter im Unterschied zur klassischen T1- und T2-Bildgebung die Differenzierung von verschiedenen anatomischen Subregionen des Hippocampus, welchen vermutlich auch physiologische Unterschiede der hippocampalen Funktionen beim Menschen entsprechen (vgl. z. B. Sperling et al. 2003, Hackert et al. 2002, Strange und Dolan 1999). DTI und MTI stellen somit geeignete Methoden zur differenzierten Untersuchung pathologischer Alterationen etwa im Bereich der hippocampalen Subregionen dar.

Im Hinblick auf die Sensitivität der DTI-Technik für strukturelle Gewebsalterationen besonders interessant ist der Befund der bereits in Frühstadien der Demenz (*Mild Cognitive Impairment*) deutlich verminderten Anisotropie im Bereich des Tractus perforans, eines bereits im präklinischen Braak-Stadium I von den Alzheimer-typischen Proteinablagerungen befallenen Fasersystems (Braak und Braak 1991b), während die volumetrischen Daten von Hippocampus und Entorhinalregion noch keine signifikanten Verminderungen zeigen. Damit hat die DTI-Modalität das Potential zu einer wichtigen diagnostischen Methode zur präklinischen Detektion dementieller Prozesse, welche für den Einsatz von kausal wirksamen Antidementiva essentiell ist. Systematische Korrelationsstudien zum Vergleich des Alterationsmusters der Anisotropiewerte von dementiellen Frühstadien mit dem neuropathologischen Befallsmuster nach der Braak-Klassifikation sind notwendig, um die mögliche Bedeutung der DTI-Methode für die frühe und präklinische Diagnostik der Alzheimer-Demenz weiter aufzuklären.

Über die physiologische Bedeutung der MTI-Parameter und die neuropathologischen Korrelate von Alterationen dieser Parameter ist derzeit noch wenig bekannt. Experimentelle Untersuchungen ergaben etwa, dass die mit quantitativer MT-Bildgebung ermittelten T2b- und die T1-Relaxationszeiten mit der neuronalen Zelldichte korrelieren (Sled et al. 2004, Natt et al. 2003). Demnach könnte der in der Amygdala von Schizophrenen erhobene Befund einer verminderten T2b-Relaxationszeit bei gleichzeitig erhöhter T1-Relaxationszeit für eine höhere lokale Neuronendichte sprechen. Klinische Studien ergaben Alterationen von MTI-Parametern bei Patienten mit solch verschiedenen Hirnkrankheiten wie Morbus Parkinson, Multipler Sklerose oder Hirntumoren (Okumura et al. 1999, Cercignani et al. 2001, Tambasco et al. 2003). In Zukunft sind daher zur weiteren Aufklärung der pathophysiologischen Grundlagen der DTI- und MTI-Befunde wiederum neue neuropathologische Studien erforderlich, welche aufgrund der aus der MRI-Forschung gewonnenen Daten gezielt die bei der Schizophrenie und Alzheimer-Demenz vom Krankheitsprozess betroffenen Hirnareale mit geeigneten Methoden untersuchen und ihre Ergebnisse mit den MRI-Befunden korrelieren.

Hippocampus, Amygdala und Entorhinalcortex sind Kernregionen des limbischen Systems, dessen zentrale Rolle in der Pathogenese der Schizophrenie mittlerweile durch zahlreiche Befunde belegt ist. Gemäss dem hypothetischen Modell von Weinberger werden dabei insbesondere die sogenannten Positivsymptome der Schizophrenie mit einer neuronalen Übererregung in limbischen Regionen in Verbindung gebracht (Weinberger 1987). Die Sensitivität und hohe topographische Auflösung der neuen MRI-Techniken lassen für die Zukunft systematische Studien zur Korrelation psychopathologischer Befunde mit DTI- und MTI-Daten besonders aussichtsreich erscheinen.

Zusammenfassend erscheinen im Interesse eines weiteren Zusammenwachsens der Methoden aus dem Bereich der Neuropathologie und des Neuroimaging zukünftig vor allem die folgenden Gesichtspunkte bedeutsam:

1. Histologische Studien an zuvor MR-tomographisch untersuchtem Hirngewebe von Tiermodellen zur Schizophrenie und zur Alzheimer-Demenz (vgl. z. B. Wassef et al.

2003, Song et al. 2004) können dazu beitragen, die neuropathologischen Grundlagen der gefundenen Veränderungen mit den neuen MRI-Techniken weiter aufzuklären.

2. DTI- und MTI-Untersuchungen sind auch mit postmortalem menschlichem Hirngewebe möglich (Englund et al. 2004). Neuroradiologisch-histologische Korrelationsuntersuchungen mit Hirngewebe von verstorbenen Alzheimer- und Schizophreniepatienten erlauben eine direkte Validierung der diagnostischen Sensitivität und Spezifität der neuen MRI-Techniken am histologischen Schnittpräparat.

3. Eine Zusammenführung der so gewonnenen tierexperimentellen und humanpathologischen Befunde kann zu einer weiteren Aufklärung der Ätiopathogenese von Schizophrenie und Alzheimer-Demenz beitragen.

4. Zunehmend kürzere Messzeiten erlauben die Kombination mehrerer MRI-Modalitäten in *einem* Untersuchungsgang und damit den direkten Vergleich verschiedenartiger MRI-Parameter in exakt derselben Hirnregion. Solche multimodalen MRI-Protokolle ermöglichen die Evaluation spezifischer regionaler „Patterns“, d. h. für einzelne Hirnregionen bei bestimmten Krankheitsbildern charakteristischer Konstellationen der multimodalen MRI-Parameter und damit exaktere Aussagen über Diagnosen und Krankheitsstadien.

5. Strukturelle MRI-Studien sind einfach durchführbare, nicht invasive und daher beliebig wiederholbare Untersuchungen, die keiner differenzierten Mitarbeit des Probanden bedürfen. Somit ist zu erwarten, dass nach der noch erforderlichen methodologischen Evaluation multimodale MRI-Protokolle zur Routinediagnostik und Verlaufsdokumentation der Schizophrenie und der Alzheimer-Demenz eingesetzt werden können.

Insgesamt machen die vorgestellten Befunde deutlich, dass in der nahen Zukunft mit einer weiteren gegenseitigen Annäherung von neuropathologischen Techniken und Neuroimaging-Verfahren zu rechnen ist, und dass durch die Nutzung der spezifischen Vorteile der Methoden aus beiden Fachgebieten eine genauere Aufklä-



zung der Ätiopathogenese psychiatrischer Krankheiten und damit eine Verbesserung der Diagnostik und Therapiemöglichkeiten dieser Störungen möglich wird.