

8 Diskussion

Die wohl am deutlichsten nachvollziehbaren Hirnveränderungen der Schizophrenie, sind die Volumen- und Dichteveränderungen der grauen Hirnsubstanz laut neuesten Meta-Analysen (WRIGHT et al. 2000, SHENTON et al. 2001).

Diese durch Magnetresonanztomographie dargestellten Veränderungen der grauen Hirnsubstanz sind nicht gleichmäßig verteilt.

Ausgeprägte Areale von vermindertem Volumen beinhalten den Prefrontal- und Temporalkortex sowie die Amygdala-Hippokampusregion und den Thalamus.

Dennoch wurden, wenn auch weniger deutlich und in geringerem Maße, Veränderungen der weißen Hirnsubstanz bei Schizophrenen nachgewiesen. So wurde zum Beispiel festgestellt, dass das gesamte weiße Hirnsubstanzvolumen im Vergleich zum Gesamthirnvolumen um ungefähr 1% reduziert war (WRIGHT et al. 2000). Nur wenige Studien befassten sich mit fokalen Veränderungen der weißen Hirnsubstanz bei Schizophrenen im Vergleich zu Kontrollprobanden.

Mit Hilfe von voxel- basierter Morphometrie wurden bilaterale Reduktionen der weißen Substanz in den Frontallappen von männlichen Patienten mit frühzeitig ausgebrochener Schizophrenie gefunden (PAILERE-MARTINOT et al. 2001). Bei Patienten, bei denen die Schizophrenie in der Kindheit ausgebrochen ist, wurde eine verminderte weiße Hirnsubstanz in der Ventrikelregion der linken posterioren Hemisphäre nachgewiesen (SOWELL et al. 2000).

Des Weiteren wurden Verluste der weißen Hirnsubstanz im linken Temporal- und Frontallappen bei Schizophreniepatienten mit überwiegend negativen Symptomen festgestellt (SIGMUNDSON et al. 2001) sowie signifikante Verminderungen der Dichte der weißen Hirnsubstanz im Genu und Truncus des Corpus Callosum sowie in der rechten anterioren Capsula Interna und in der rechten Commissura anterior (HULSHOFF POL et al. 2004a). Sich auf bestimmte interessante Bereiche fokussierende Studien berichteten von reduzierten Volumina der weißen Hirnsubstanz des Frontallappens und des Corpus Callosums (WOODRUFF et al. 1995, BUCHANON et al. 1998, HULSHOFFPOL et al. 2002), obschon wiederum andere Forscher in ihren Studien keine Reduktion des Volumens der weißen Hirnmasse in frontal Regionen oder anderen spezifischen Hirnbereichen feststellen konnten (STAAL et al. 2000, MEISENZAHN et al. 2000).

In der vorgelegten volumetrischen Studie galt insbesondere der Capsula Interna das Hauptinteresse, einer wichtigen verbindenden Struktur der weißen Hirnsubstanz, in der alle efferenten und afferenten Stränge, welche die Hirnrinde mit den subcorticalen Strukturen verkoppelt, zusammenlaufen.

Die Capsula Interna, vor allem der anteriore Schenkel, ist in zwei wichtigen Funktionsschaltkreisen involviert. Der mediale limbische Schaltkreis verbindet die Hippokampusformation, die Mamillarkörper und den anterioren Thalamuskern mit dem Gyrus Cinguli (PAPEZ 1937). Der basolaterale limbische Schaltkreis verbindet die orbitofrontale Hirnrinde, den dorsomedialen Thalamuskern und die Amygdala mit der anterioren Temporalhirnrinde (LIVINGSTON und ESCOBAR 1971). Man nimmt an, dass Veränderungen in diesen Strukturen im direkten Zusammenhang mit der Pathophysiologie der Schizophrenie stehen. Zum Beispiel kann eine abnorme frontothalamische Konnektivität zur Störung der Informationsübertragung und der Regulierung der Filterung von Informationen führen, was wiederum zum Auftreten der Hauptsymptome der Schizophrenie beitragen kann.

In der dargelegten Studie ließen Familienangehörige von schizophrenen Patienten ein signifikant reduziertes Volumen des anterioren Anteils der Capsula Interna im Vergleich zu Kontrollprobanden erkennen. Die Reduktion des Capsula Interna Volumens war signifikant assoziiert mit einem schwächeren Abschneiden bei der neurokognitiven Beurteilung der Frontallappenfunktion. Diese Assoziation bezog sich vornehmlich auf die Angehörigen, welche selbst an einer Schizophrenie erkrankt waren, und könnte als beeinträchtigte Konnektivität zwischen frontotemporalen und thalamischen Regionen interpretiert werden.

Alles in allem bekräftigen die Ergebnisse dieser Studie die Annahme, dass es sich bei der Schizophrenie um eine Erkrankung handelt, welche durch Konnektivitätsstörungen hervorgerufen oder begünstigt wird.

Die Resultate werden zum Teil von anderen Forschern unterstützt, die auch über verringertes Volumen und erhöhte Asymetrie des anterioren Schenkels der Capsula Interna von schizophrenen Patienten berichteten (ZHOU et al. 2003).

Beeinträchtigte interhemisphärische Konnektivität der anterioren kortikalen und subkortikalen Hirnregionen, welche verringerte hemisphärische Spezialisierung bei der Schizophrenie widerspiegeln, wurde bestätigt durch fokale Veränderungen der weißen Hirnsubstanz bei Patienten mit Schizophrenie oder schizophrenieformen Störungen im Vergleich zu gesunden Probanden mit Hilfe von voxel-basierter Morphometrie (HULSHOFF POL et al. 2004a). Bei den Patienten mit Schizophrenie wurden signifikante Verringerungen der Dichte der weißen Hirnsubstanz im Genu und Truncus des Corpus Callosums der rechten und linken Hemisphäre sowie in der rechten anterioren Capsula Interna und der rechten anterioren Kommissur gefunden. Während keine Interaktionen zwischen Diagnose und Alter nachgewiesen werden konnten, wurde festgestellt, dass der erhöhte Krankheitsschweregrad mit der geringen Dichte des Corpus

Callosums und der anterioren Kommissur korrelierte. Verringerte Corpus Callosum Dichte korrelierte mit der verringerten Dichte des Thalamus, der lateralen, inferioren, frontalen sowie der inselartigen grauen Hirnsubstanz bei Patienten und Kontrollprobanden und mit der verringerten Dichte des medialen, orbitofrontalen und superioren temporalen Gyrus bei den Patienten. Verringerte Dichte der Capsula Interna und der Kommissura anterior korrelierte mit erhöhter Dichte des Globus Pallidus und des Caudatus bei Patienten und Kontrollprobanden. Verringertes Volumen der weißen Hirnsubstanz wurde auch bei Zwillingspaaren, insbesondere den Eineiigen von denen nur eine(r) mit Schizophrenie diagnostiziert wurde, im Vergleich zu gesunden Zwillingspaaren, vorgefunden (HULSHOFF POL et al. 2004b). In dieser sorgfältig abgefassten Zwillingstudie wurde des Weiteren eine Verringerung der grauen Hirnsubstanz bei dem schizophrenen Zwilling im Vergleich zu seinem gesunden Co-Zwilling und im Vergleich mit den gesunden Zwillingspaaren festgestellt. Diese Ergebnisse könnten darauf hinweisen, dass die Verringerungen des Volumens der weißen Hirnmasse ein erhöhtes genetisches Risiko Schizophrenie zu entwickeln darstellen, wohingegen die Verringerungen des Volumens der grauen Hirnsubstanz eher einen zusätzlichen umgebungsbedingten Risikofaktor widerspiegeln.

Es gibt etliche Einschränkungen der hier vorgelegten Studie. Zum Beispiel wurde der mögliche Einfluss von Psychopharmaka auf strukturelle Hirnveränderungen nicht überprüft. In dieser Studie wurden alle Patienten mit typischen und atypischen antipsychotischen Mitteln behandelt. Es gab keinen Unterschied zwischen der Anzahl der Patienten in den verschiedenen Samples, welche typische oder atypische Medikamente bekamen.

Die Ergebnisse dieser Studie deuten auf eine mögliche Konnektivitätsstörung durch eine Volumenreduktion im Sinne möglicher geringerer Faserverbindungen in der weißen Hirnsubstanz bei Schizophrenie hin. Unklar bleibt jedoch, ob wirklich eine erhöhte genetische Vorbelastung oder umweltbedingte Faktoren, wie zum Beispiel geburtshilfliche Komplikationen, zu diesen Defiziten führen.

Obwohl vielleicht so mancher durch die uneinheitlichen strukturellen Ergebnisse bei den Schizophreniepatienten desillusioniert sein mag, gibt es keinen Zweifel darüber, dass die Erkenntnisse aus diesen Studien geholfen haben, Hirnmechanismen bei Schizophrenen zu verstehen. Was sie anscheinend implizieren ist, dass jeder Patient einen einzelnen Pfad zu seiner oder ihrer Erkrankung folgt, welcher durch die Vielseitigkeit von genetischen, geburtshilflichen und/oder viralen Faktoren beeinflusst zu sein scheint. Jeder dieser Faktoren beeinträchtigt einen Teil eines oder mehrerer neuronaler Funktionsschaltkreise, was zu der Fehlregulation des ganzen

Schaltkreises führt. Diese Tatsache erklärt eventuell, warum Patienten mit verschiedenen volumetrischen Defiziten die gleichen Symptome aufweisen. Fast alle volumetrischen Studien beziehen sich auf den neuronalen Basalganglien- und thalamokortikalen Schaltkreis und den zu diesen in Beziehung stehenden Strukturen.

Interessanterweise wird die Aktivität im ersteren neuronalen Schaltkreis durch Dopamin reguliert, wohingegen bei den corticalen/subcorticalen Vernetzungen Glutamat als Neurotransmitter dient. Man nimmt an, dass beide dieser Neurotransmitter eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie der Schizophrenie einnehmen.

Abgesehen von den genetisch determinierten Risikofaktoren wurde über einen Zusammenhang zwischen geburtshilflichen Komplikationen, welche fetale, hypoxische Hirnschäden beinhalteten und dem anschließenden erhöhten Risiko für Schizophrenie berichtet (CANON et al. 2002).

Genetische Vulnerabilität und geburtshilfliche Komplikationen werden als zu Grunde liegende Risikofaktoren der oben genannten Resultate diskutiert.

Die vorliegende Studie an Angehörigen von Schizophreniekranken rückt erneut und eindringlich anlagebedingte volumetrische Unterschiede wichtiger Faserverbindungen innerhalb der weißen Substanz von corticalen und subcorticalen Strukturen in den Mittelpunkt der ätiologischen Überlegungen.