



Kunst aus der Psychiatrie: Die Krankheit bedient sich halluzinierter Stimmen, um die Herrschaft über den Geist zu erlangen

Die Wurzel des Wahns

Psychiatrie Genforscher haben das Erbgut Schizophrener durchforstet und dabei einen faszinierenden Fund gemacht. Erstmals haben sie eine Idee, wie der Irrsinn sich im Gehirn einnistet.

Drei Tage lang war Jonathan Stanley auf der Flucht, ohne Geld, ohne Essen, ohne Schlaf. Er irrte durch die Straßen von New York, Geheimagenten der CIA verfolgten ihn. Irgendwann, es war in einem Feinkostladen, riss er sich sämtliche Kleider vom Leib. Der Besitzer rief die Polizei.

Viele Verwirrte bevölkern New York. Doch der Irrlauf dieses jungen Collegestudenten Ende der Achtzigerjahre ging in die Geschichte der Psychiatrie ein – dank Jonathans Vater Ted Stanley. Zutiefst erschütterte es ihn, als er gerufen wurde und

seinen Sohn in einer Zwangsjacke antraf. Wie nur hatten imaginäre Agenten Besitz von Jonathans Gehirn ergreifen können? Woher kam seine plötzliche Gewissheit, telepathische Fähigkeiten zu haben? Und was ließ sich dagegen tun? Seit Jonathans Psychose ließen den Vater diese Fragen nicht mehr los.

Ted Stanley war reich. Mit dem Verkauf von Gedenkmünzen, Gedächtnismarken und anderen Memorabilien hatte er ein Milliardenvermögen angehäuft. Dieses Geld, so beschloss er nun, sollte dazu dienen, den biologischen Ursachen des Wahn-

sinns auf den Grund zu gehen. Stanley stiftete dem Broad Institute in Cambridge bei Boston insgesamt 825 Millionen Dollar – eine der größten Summen, die je ein einzelner Bürger für die Wissenschaft gespendet hat.

Am 4. Januar starb Ted Stanley 84-jährig. Er hätte drei Wochen länger leben müssen, um den Triumph des von ihm am Broad Institute gegründeten Stanley Center for Psychiatric Research noch erleben zu können. Steven Hyman, der Leiter des Zentrums, verkündete, es sei ihnen eine Entdeckung gelungen, die dem „Beginn



ALAMY / MAURITIOUS IMAGES

einer neuen Ära“ im Verständnis der Schizophrenie gleichkomme: „Erstmals sehen wir Licht am Ende eines langen Tunnels des Unwissens.“

Mit breitem Grinsen sagt Steven McCarroll: „Es hat sich gelohnt.“ Der Broad-Forscher leitet das Team, das jetzt in der Fachzeitschrift „Nature“ die aufsehenerregenden Ergebnisse veröffentlicht hat. McCarroll fühlt sich bestätigt: Damals, als er sich entschied, die genetischen Grundlagen der Schizophrenie zu erkunden, hat er richtig gehandelt – so sehr ihm viele auch abgeraten hatten.

Von jeher galt die Schizophrenie als Leiden, dem besonders schwer mit den Mitteln der Genetik beizukommen ist. Es handelt sich um eine unheimliche, verstörende Krankheit. Leise nistet sie sich in Gestalt einer fixen Idee im Gehirn ein, um dann Schritt für Schritt alles Denken zu befallen. Oft platzt sie hinein in den ohnehin schwierigen Prozess der pubertären Selbstfindung.

Sie bedient sich halluzinierter Stimmen, um die Herrschaft über den Geist des Erkrankten zu erlangen. Gleichzeitig bewirkt sie, dass seine Gedanken kürzer werden, dass er komplexe Zusammenhänge immer schwerer erfassen kann. Und all das soll Folge von ein paar Tippfehlern im Erbgut sein? Heftig wie bei kaum einem anderen Leiden wehren sich Kritiker gegen allzu mechanistisch erscheinende biologische Erklärungsmodelle.

Hinzu kommt, dass die Genforscher bisher mit keinerlei schlüssigen Erklärungen aufwarten konnten. Zwar beweisen Zwillingsstudien, dass die Schizophrenie einen starken erblichen Anteil hat. Dennoch scheiterten lange Zeit alle Bemühungen, einzelne Risikogene zu identifizieren. Die Schizophrenie schien zu komplex für die Methoden der Genetik. „Die Leute waren drauf und dran aufzugeben“, sagt McCarroll.

Im Studium habe auch er die einfachen mendelschen Regeln gelernt, erzählt der Forscher. Rezessiv und dominant, rein- oder mischerbig – Mendel zufolge gehorcht die Natur streng definierten Gesetzen. „So einfach ist die Wirklichkeit aber nicht“, sagt McCarroll. „Mendels Welt ist nicht die, in der wir leben.“

Seltene Erbleiden folgen den mendelschen Gesetzen. Die großen Volkskrankheiten dagegen sind komplexe Geschehen, sie entstehen im Zusammenwirken vieler Gene, und obendrein spielen noch Ernährung, Schadstoffe, seelischer Stress und viele weitere Umweltfaktoren eine Rolle. Geradezu hoffnungslos schien es, in diesem Chaos einzelne Gene dingfest zu machen.

McCarroll jedoch kannte ein Mittel, mit dem die Genetiker Herr solcher Komplexität werden können: die Magie großer Zahlen. Wenn sich im Erbgut von 1000 Schizophrenen keine Auffälligkeiten finden, dann muss man eben das Genom von 10 000 oder gar 100 000 analysieren. Unterstützt von den Stanley-Millionen, machten sich McCarroll und ein großer Trupp weiterer Broad-Forscher daran, das Erbgut von mehr als 150 000 Menschen zu durchforsten, knapp 37 000 davon mit der Diagnose Schizophrenie.

Erst bei dieser ungeheuerlichen Zahl von Probanden verrieten sich die verantwortlichen Gene. Doch nicht zwei, drei oder fünf Schizophreniegene traten nun zutage. Insgesamt 108 Orte im Erbgut erwiesen sich als auffällig. Wie sollten die Forscher im Wechselspiel von so vielen genetischen Einflussfaktoren ein sinnvolles Muster erkennen? Sie hatten ein Problem gegen ein anderes getauscht: Statt mit dem Mangel an einem verdächtigen Gen mussten sie nun mit zu vielen umgehen.

McCarroll ließ sich von diesen Schwierigkeiten nicht schrecken. Er beschloss, zu-

nächst denjenigen der 108 Erbgutabschnitte genauer zu untersuchen, der die stärkste Korrelation mit der Schizophrenie aufwies. Dieser liegt auf Chromosom 6, in einer Region, mit der Genetiker engstens vertraut sind. Dicht an dicht drängt sich hier eine verwirrende Vielfalt von Genen, von denen die meisten etwas mit dem Immunsystem zu tun haben. McCarroll wollte herausfinden, ob dies womöglich auf einen tieferen Zusammenhang hindeutet.

Immer wieder hatten Forscher die Vermutung geäußert, Schizophrenie könne womöglich Folge einer Infektion sein. Die einen hatten Herpes- oder Borna-Viren als Verursacher in Verdacht, andere stellten die von Haustieren übertragene Toxoplasmose an den Pranger. „Sie glauben gar nicht, wie viele besorgte Eltern hier schon angerufen haben“, sagt McCarroll und hält einen Artikel des Magazins „The Atlantic“ hoch: „Wie Ihre Katze Sie verrückt macht“, lautet die Schlagzeile.

Die Spur, die McCarroll und seine Mitarbeiter verfolgten, führte jedoch nicht zu einem Erreger, sondern genau an jenen Ort, an dem der Wahn seine Wirkung entfaltet: ins Gehirn. Zunächst aber mussten die Forscher aus dem unübersichtlichen Wirrwarr der Immungene das eine herausfischen, das an der Entstehung der Schizophrenie beteiligt ist. C4 ist sein Name, und Immunologen kennen es gut. Seine Funktion besteht darin, krankhafte Zellen zu erkennen. C4 ruft Fresszellen auf den Plan, die sich umgehend daran machen, die markierten Zellen zu verdauen. „Es ist ein Friss-mich-Signal“, sagt Beth Stevens.

Als Neurowissenschaftlerin forscht Stevens wenige Hundert Meter von McCarrolls Labor entfernt am Boston Children's Hospital. Dort hat sie eine Entdeckung gemacht, die McCarroll, als er davon erfuhr, in höchste Erregung versetzte. Stevens stellte fest, dass Moleküle wie C4 neben ihrer Rolle als Müllentsorger des Körpers noch einen Nebenjob haben, und diesen üben sie im Gehirn aus: Sie wirken mit an der Verschaltung von Nervenzellen.

Die Wirkweise im Immun- und im Nervensystem ist dabei frappierend ähnlich. Auch im Gehirn dient C4 als Signalstoff, der die Botschaft „Friss mich!“ vermittelt, nur dass er hier nicht ganze Nervenzellen, sondern nur deren Kontaktstellen, die Synapsen, zur Zerstörung markiert.

Das Eliminieren von Synapsen aber ist bei der Verdrahtung der Neuronen ein Vorgang größter Bedeutung. Denn viele der Schaltkreise im Gehirn entstehen, indem Nervenzellen sich zunächst willkürlich vernetzen und anschließend alle überflüssigen Synapsen gut kontrolliert wieder gestutzt werden.

In ihrem jetzt in „Nature“ veröffentlichten Artikel führen der Genetiker McCarroll und die Hirnforscherin Stevens ihre For-

schungsergebnisse zusammen. So entsteht ein Bild, das die Entstehung der Schizophrenie in neuem Licht erscheinen lässt.

Noch bleibt vieles spekulativ, doch die Idee ist bestechend: Zur schizophrenen Störung kommt es demnach, wenn das Trimmen der Synapsen aus dem Ruder läuft. Weil zu viele der Kontaktstellen vom C4-Marker erkannt werden, kappen die Fresszellen zu viele der neuronalen Kabel. Zurück bleibt ein Denkkorgan, dessen Schaltwerk ausgedünnt ist.

So ließe sich erklären, warum Wahrnehmung, Denkvermögen und Gefühlswelt in so komplexer Weise von dem Leiden betroffen sind: Es ist wenig verwunderlich, dass sich in einem Gehirn, das wichtiger synaptischer Verbindungen beraubt wird, das gesamte Denken verwirrt.

Auch anatomische Beobachtungen fügen sich ins Bild: Seit Langem schon rätseln die Psychiater, warum die Hirnrinde von Schizophrenen oft an einigen Stellen dünner ist als diejenige seelisch Gesunder. Nicht die Zahl der Nervenzellen, sondern nur die ihrer Verbindungen scheint dabei vermindert zu sein – ein Befund, der gut mit der Hypothese übereinstimmt, dass die Schizophrenie eine Folge überschießender Synapsenvernichtung ist.

Besonders markant fällt der Schwund der Hirnrinde im Frontalhirn aus, ein Phänomen, das sich auch im typischen Krankheitsverlauf der Schizophrenie widerspiegelt: Die ersten psychotischen Schübe treten oft im Jugendalter auf, zu einem Zeitpunkt, da die Schaltkreise im vorderen Stirnlappen noch reifen. Diese Hirnregion ist zuständig für Handlungsplanung und Selbstkontrolle. Hier werden Gedächtnis, Wahrnehmung und Emotion zusammengeführt. Einige sehen im Präfrontalhirn gar das neuronale Korrelat der Moral verankert. Und gerade in diesem für die Persönlichkeitsbildung so entscheidenden Areal scheint bei Schizophrenen die Ausdünnung der Synapsen besonders ausgeprägt zu sein.

Zwar ist bisher nicht einmal in Ansätzen verstanden, wie das synaptische Schaltwerk im Kopf verdrahtet wird. Doch es besteht kaum ein Zweifel daran, dass dieser Prozess Grundlage der geistigen Reifung eines Menschen ist. Vieles deutet darauf hin, dass sich die neuronalen Roharbeiten dabei im Laufe der Kindheit und Jugend langsam von den hinteren Teilen des Gehirns nach vorn verlagern. Schon im Säuglingsalter wird der Grundschaltplan des Sehens im Hinterhauptlappen geknüpft. Im Kleinkind entsteht dann die neuronale Grundlage des Sprachverständnisses im Schläfenlappen. Erst während der Pubertät reift schließlich das Ich im Frontalhirn heran.

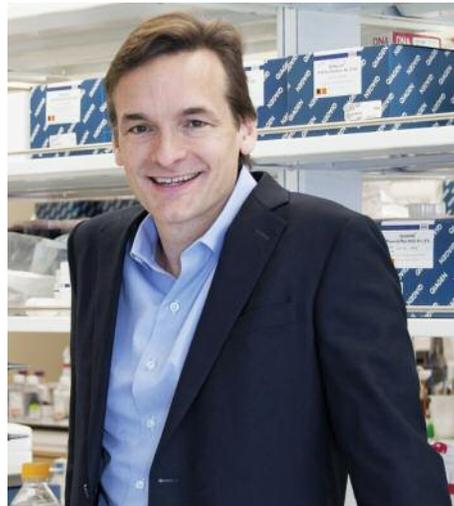
Das sind Zusammenhänge, die einladen zu Spekulationen. Genomforscher McCarroll etwa hält die Schizophrenie für einen

Kollateralschaden der Evolution: Es gehöre zum entwicklungsgeschichtlichen Sonderweg des Homo sapiens, dass sich das Stutzen der synaptischen Schaltkreise bis ins Teenageralter oder sogar noch darüber hinaus fortsetzt. Dies habe den Menschen möglicherweise besonders anfällig für psychische Störungen gemacht. „Vielleicht ist dieser Prozess noch nicht fertig kalibriert“, meint McCarroll. Die Schizophrenie war, so betrachtet, der Preis, den Homo sapiens für die Spätreifung seines Frontalhirns zahlen musste.

Der Chef des Stanley-Zentrums denkt in eine andere Richtung. Steven Hyman interessiert es, ob das Lichten der Synapsen im Gehirn von Schizophrenen möglicherweise schon in einem früheren Stadium beginnt. Vielleicht, meint der Hirnforscher, finden sich bei ihnen auch im Schaltkreis des Sehens auffällig ausgedünnte Verbindungen. Das könnte helfen, das Risiko einer schizophrenen Erkrankung zu erkennen, lange bevor die psychotischen Schübe beginnen. Die Psychiater wären dankbar dafür: Verzweifelt suchen sie nach aussagekräftigen Verfahren zur Frühdiagnose.



JOHN D. & CATHERINE F. MACARTHUR FOUNDATION



Hirnforscherin Stevens, Genetiker McCarroll
Schwund in der Hirnrinde

„Aber das sind natürlich noch unausgegrenzte Ideen“, betont Hyman. Derzeit ist nicht einmal geklärt, wie bedeutsam die Rolle der Synapsenzerstörung für den Krankheitsverlauf wirklich ist. „Wir stehen ganz am Anfang“, sagt Broad-Gründer Eric Lander. Die Schizophrenieforschung habe heute ungefähr jenen Punkt erreicht, an dem die Krebsforscher Anfang der Achtzigerjahre standen.

Damals wurden die ersten Krebsgene entdeckt, die Wissenschaftler bekamen eine erste Ahnung, wie Tumoren entstehen. Mehr als 30 Jahre sind seither verstrichen, und noch immer sterben Millionen Menschen weltweit an Krebs. Niemand könne derzeit abschätzen, ob es im Fall der Schizophrenie schneller gehen werde, meint Lander. „Wir sollten ganz klar sagen: Bis aus diesen Ergebnisse neue Medikamente hervorgehen, können Jahrzehnte vergehen.“

Trotzdem seien die neuen Erkenntnisse von größter Bedeutung: „Erstmals haben wir einen biologischen Mechanismus, bei dem wir ansetzen können“, sagt Lander. In der Tat wird in der pharmazeutischen Industrie nichts dringlicher gesucht als sogenannte Targets, molekulare Ziele, die von den Pharmastrategen ins Visier genommen werden können.

Fünfzig Jahre währt nun schon der Stillstand bei der Entwicklung von Psychopharmaka. Die Pillen, die Psychotikern heute verschrieben werden, mögen geringere Nebenwirkungen haben als ihre Vorgänger aus den Sechzigerjahren, wirksamer jedoch sind sie nicht. Und zunehmend geht den Konzernen die Fantasie aus. Novartis, Pfizer, Sanofi und Merck etwa haben sich weitgehend aus der Entwicklung von Psychopharmaka zurückgezogen – schlichtweg, weil es ihnen an Targets fehlt.

Steven Hyman macht sich nichts vor: „Ein Unternehmen, das sich einmal entschieden hat, das Feld zu verlassen, werden wir so schnell nicht zurückholen können.“ Trotzdem will er um die Industrie werben. Das sei er Ted Stanley schuldig. Der hatte seine Spende ausdrücklich mit dem Auftrag verbunden, mit dem Geld die Entwicklung neuer Medikamente zu befördern, um Menschen wie seinem Sohn besser helfen zu können.

Schizophrenieforscher McCarroll spürt schon jetzt, wie das Interesse der Industrie wächst. „Die laden mich alle zu Vorträgen ein, um von unserer Forschung zu hören“, sagt er. Er selbst allerdings wolle in der Grundlagenforschung bleiben und weitere Geheimnisse im Genom lüften, sagt McCarroll: „Ich kann mich über das Interesse der Pharmakonzerne freuen, ohne gleich ein Start-up gründen zu müssen.“

Johann Grolle

Mail: johann.grolle@spiegel.de