



BEWEGUNG UND GEFÜHLE IM TOURETTE-GEHIRN

Cornelius Werner, Frank Schneider, N. Jon Shah, Irene Neuner
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Aachen
Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Aachen

Forschungszentrum Jülich, Institut für Neurowissenschaften und Medizin 4, Jülich
JARA-Brain, Translational Brain Medicine

Die Tourette-Erkrankung ist in jeder Hinsicht etwas Besonderes: natürlich zunächst für den Betroffenen selber, aber auch für den Wissenschaftler und Arzt. So wird schon bei dem ersten Kontakt mit einem Betroffenen deutlich, wie tief im menschlichen Gehirn Emotionen und die Kontrolle von Bewegungen ineinander greifen. Diese Tatsache führte schon früh dazu, dass die Erforschung und Behandlung dieser Erkrankung traditionell an der Schnittstelle zwischen der Psychiatrie und Neurologie zu liegen kommt – oft eine fruchtbare Verbindung.

So hat die Erforschung der strukturellen und zellbiologischen Grundlagen in den letzten Jahren teils große, teils kleinere Fortschritte gemacht, die erhoffen lassen, dass in Zukunft noch präzisere Therapiemethoden entwickelt werden können. Zum Beispiel wurde aus einer Vielzahl an bildgebenden Untersuchungen deutlich, welche Teilbereiche des Tourette-Gehirns in Größe und Struktur subtile Veränderungen zeigen und dass diese Veränderungen im Laufe der Jahre dynamischen Veränderungen unterliegen. Interessanterweise sind dies vor allem die Regionen, in denen die typischerweise in der Behandlung des Tourette-Syndroms verwendeten Medikamente die größte Wirkung entfalten, nämlich vor allem die sogenannten Basalganglien (Nervenzellsammlungen in der Tiefe des Gehirns), sowie Bereiche des frontalen Cortex (Stirnappen). Aus anderen Studien und der klinischen Erfahrung mit Hirnverletzten weiß man, dass diese Bereiche in der Regulation von willkürlichen und unwillkürlichen Bewegungen sowie motorischem Lernen, aber auch in der Regulation von Emotionen, Impulsen und Affekten eine wichtige Rolle spielen. Dass dies Aspekte sind, die im Rahmen der Tourette-Erkrankung Einbußen erleiden, dürfte jedem Betroffenen aus eigener Erfahrung bekannt sein.

In der Summe führten diese Beobachtungen zu einer Netzwerktheorie, die im Wesentlichen besagt, dass das Zusammenspiel der genannten Hirnareale aus frontalem Cortex und Basalganglien (und weiterer Hirnstrukturen wie dem sogenannten Thalamus) in irgendeiner Form eine Störung erleidet, die ein normales Funktionieren dieser Netzwerke beeinträchtigt und zu den typischen Symptomen wie die Tics, aber auch die Beeinträchtigungen des Gefühlslebens führt. Durch die bekannte Tatsache, dass die normale Entwicklung und Ausreifung neuronaler Netzwerke bis zum jungen Erwachsenenalter anhält, könnte erklärt werden, warum in der Mehrzahl der Fälle die Symptome bis zum Erwachsenenalter größtenteils verschwinden können, dass die normale Ausreifung sozusagen zu einem späteren Zeitpunkt nachgeholt wird. Unklar bleibt hingegen, was dazu führt, dass dies nicht bei allen Betroffenen der Fall ist. Stellen die erwachsenen Tourette-Patienten eine eigenständige Gruppe dar, deren Krankheitsursache sich woanders findet? Oder kam es durch einen Reifungsstopp einfach nicht zur endgültigen Formierung der „normalen“ Schaltkreise? Weiterhin ist unbekannt, was die eigentliche Ursache dieser Netzwerkeifungsstörung sein könnte und in welcher Form sie sich auf die Nervenzellen und die Faserverbindungen im Gehirn auswirkt. Sehr aktuelle Unterstützung für die Netzwerktheorie ergibt sich aus der Entdeckung einer seltenen Genveränderung in einem an der Nervenansprossung und -verknüpfung beteiligten Gens, welches in einem sehr geringen Prozentsatz der Fälle zur Entwicklung eines Tourette-Syndroms führen kann.

Wichtig für unsere Forschung ist nun eine aktuelle Entdeckung einer Forschergruppe in den USA, die besagt, dass neben den oben geschil-

derten strukturellen Veränderungen auch funktionelle Veränderungen von Hirnnetzwerken in der Entwicklung von jugendlichen Tourette-Gehirnen festgestellt werden können, die sich dadurch deutlich von „gesunden“ Kontrollen unterscheiden und im Vergleich „unreifere“ Netzwerkmuster aufweisen. Die Erforschung von funktionellen Netzwerken und Aktivierungen wurde erst in jüngster Zeit durch spezielle kernspintomographische Methoden möglich, welche uns auch in Aachen und Jülich in modernster Form zur Verfügung stehen. Hierbei handelt es sich um die sogenannte funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT), mit der Veränderungen der regionalen Hirndurchblutung in Abhängigkeit von der Hirnaktivität gemessen werden können.

Uns interessiert aktuell die schon oben beschriebene Frage, was für die Tatsache verantwortlich ist, dass einige Patienten ihre Symptome auch im Erwachsenenalter nicht verlieren. Insbesondere wollten wir die Hypothese testen, dass eine fortdauernde Netzwerkstörung über das Jugendalter hinaus für das Bestehenbleiben der Erkrankung ins Erwachsenenalter ursächlich sein könnte.

Hierzu untersuchten wir erwachsene Tourette-Patienten, welche sich dank des Tourette-Netzwerks Deutschland in großer Zahl freiwillig zur Verfügung stellten, in einer Reihe von fMRT-Experimenten. Hierbei wurde die Durchblutung des Gehirns während einer motorischen Aufgabe gemessen (die Probanden bewegten ihre Finger in einer komplexen Abfolge), und anhand der gemessenen Daten wurde auf die Aktivität der Nervenzellen in den verschiedenen Regionen des Gehirns zurückgeschlossen. Zudem wurden Berechnungen angestellt, die Aufschluss über den inneren Zusammenhang der neuronalen Netzwerke erlaubten. Und in der Tat: die Ergeb-



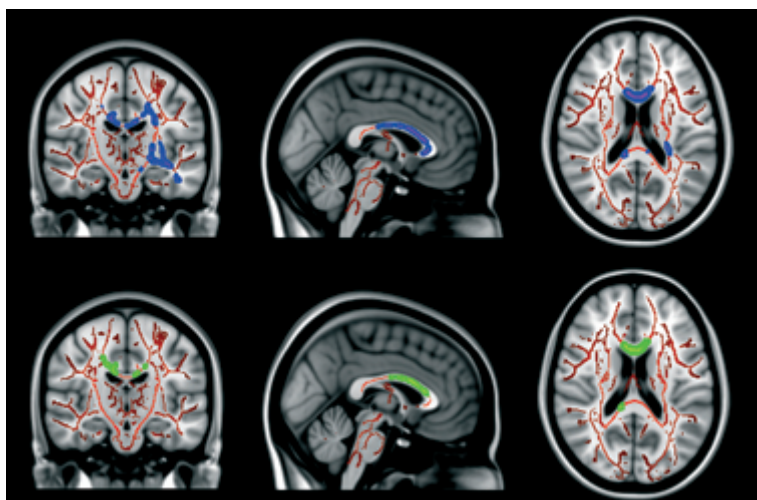
nisse zeigten, dass, obwohl die Tourette-Probanden die Aufgabe gleich gut erfüllten wie eine Gruppe von Kontrollprobanden, sich deutlich abweichende Muster der Hirnaktivierung der Tourette-Gruppe fanden. Insbesondere konnten wir darstellen, dass die Kontrollprobanden ein bestimmtes Areal des vorne-mittig gelegenen Frontalcortex (das sogenannte anteriore Cingulum), welches u.a. für Konfliktkontrolle und -management verantwortlich gemacht wird, nur bei zunehmender Schwierigkeit der Aufgabe aktivieren mussten, während dies in der Tourette-Gruppe schon bei den einfachen Bedingungen der Fall war. Daneben wurde deutlich, dass bei zunehmender Aufgabenschwierigkeit auch die Netzwerkmuster von Gehirnarealen der Aufmerksamkeits- und Motorikkontrolle zunehmend voneinander abwichen – im Prinzip ähnlich wie in den Voruntersuchungen an den Kindern und Jugendlichen aus der US-amerikanischen Studie. Besonders interessant war aber das Ergebnis, dass nicht nur Areale der Bewegungskontrolle anders vernetzt erschienen, sondern auch die „Mandelkerne“ (Amygdala) im Tourette-Gehirn. Dem Mandelkernkomplex werden wichtige Funktionen bei der Verarbeitung emotionsgeladener Reize wie Angst und Wut zugeschrieben. Weiterhin sollen die Mandelkerne wichtig sein bei der Auswahl von Verhaltensmustern im

Zusammenhang mit starken Gefühlen – passend hierzu ist die enge Vernetzung der Amygdala sowohl mit dem frontalen Cortex als auch den Basalganglien lange bekannt. Dass nun die innere Vernetzung der beiden Mandelkerne im Rahmen einer motorischen Aufgabe ohne Darbietung emotionaler Reize im Tourette-Gehirn stärker sein soll als bei Kontrollprobanden, stellt ein völlig neues Ergebnis dar. Es signalisiert, dass die Veränderungen des Tourette-Gehirns möglicherweise noch viel komplexer sind als bislang angenommen, deutet aber auch an, dass sich für die Entwicklung von neuen Medikamenten und Therapien auch neue, bislang ungeahnte Ziele bieten könnten. Zusammengefasst könnte man nun in der Tat vermuten, dass das Ausbleiben der Netzwerkreifung und somit eine dauerhafte Netzwerkstörung die Basis darstellt für das Fortdauern der Erkrankung im Erwachsenenalter. Was nun die Ursache der anders gearteten Verschaltung angeht, so konnte unsere Arbeitsgruppe in einem weiteren Experiment zeigen, dass insbesondere die Integrität der Faserbahnen (und nicht nur der Zellkerne) deutliche Veränderungen aufweist. Die Grundlage dieser Veränderungen bleibt momentan noch unklar. Die Daten deuten an, dass eine fehlerhafte Isolierung der Nervenzellfasern eine Komponente darstellen könnte. Hierzu

sind aber weitere Studien, auch mit anderen Methoden, notwendig.

Bis Experimente wie diese zu neuen Therapieformen führen, ist es jedoch noch ein weiter Weg. Prinzipiell ist aber denkbar, dass zum Beispiel über eine Untersuchung der Nervenbotenstoffe, die in den unterschiedlich aktivierten Arealen besonders vertreten sind, neue Medikamente entwickelt werden könnten, um deren Aktivierung zu normalisieren. Weiter könnte man sich vorstellen, dass mit den hier angewandten Methoden die Auswahl von Zielgebieten für die operativ tätige Tourette-Chirurgie erleichtert wird, die mithilfe der tiefen Hirnstimulation Schwersterkrankten Linderung verschaffen kann. Ob man die Reifungsprozesse, wenn sie denn wirklich vorliegen, irgendwie beeinflussen kann – wenn möglich schon bei Auftreten der ersten Symptome –, bleibt eine spannende Frage und muss zunächst unbeantwortet bleiben.

Insgesamt stellt die Erforschung des Tourette-Gehirns eine genauso spannende und erfüllende Tätigkeit dar, wie es auch der klinische und menschliche Kontakt mit den Betroffenen immer wieder ist.



In der oberen Reihe der DTI-Bilder (Diffusion Tensor Imaging) ist in blau der Unterschied zwischen Tourette Betroffenen und Gesunden dargestellt. Deutlich betroffen ist der sogenannte Balken, das Corpus callosum (mittlerer Schnitt). Dies ist die Schnittstelle zwischen rechter und linker Gehirnhälfte. In der unteren Reihe ist zu sehen, dass ein anderer Parameter, die radiale Diffusivität (Maß für Myelin, Schutzschicht der Faserbahnen) an fast denselben Stellen verändert ist wie die Fraktionale Anisotropie (Maß für die "Ordnung" von Faserbahnen) in der oberen Reihe. Das ist ein Hinweis, dass die Schutzschicht der Faserbahnen, das Myelin verändert ist. Dies könnte zum Beispiel durch einen genetischen Faktor bedingt sein.