

# INFORMATION

*aktuell*

27. Jahrgang · Nummer 1 · Juni 2004

## INHALT

<b>Grußwort von Herrn Minister Professor Dr. Peter Frankenberg</b> anlässlich der Einweihung des Laborgebäudes am Zentralinstitut für Seelische Gesundheit Mannheim am 14. Mai 2004	3
<b>Können Mäuse depressiv sein?</b> Transgene Mausmodelle in der Erforschung der depressiven Erkrankung	5
<b>Ist psychiatrisch genetische Forschung gewünscht?</b> Rezeption in der Bevölkerung und ethische Implikationen	7
<b>Wenn das eigene Schicksal aus den Händen gleitet</b> Erlernte Hilflosigkeit: Ein Faktor der Depression	10
<b>Fünf Jahre Suchtmedizinische Klinik</b>	12
<b>Die Alzheimer Demenz</b> Der aktuelle Stand der Behandlung	14
<b>Die Betreuung Demenzkranker aus pflegerischer Sicht</b>	16
<b>Borderline-Störung</b> Zur Behandlung im stationären Setting	20
<b>Wenn wir nicht vergessen können ...</b> Die Rolle von Gedächtnisstörungen bei der Posttraumatischen Belastungsstörung	24
<b>Mütterliches Rauchen in der Schwangerschaft:</b> Risikofaktor für eine ADHS des Kindes?	26



## Autorinnen und Autoren

Prof. Dr. Dusan Bartsch (bartsch@zi-mannheim.de), Leiter der Abteilung Molekularbiologie

Prof. Dr. Martin Bohus (bohus@zi-mannheim.de), Direktor der Klinik für Psychosomatik und Psychotherapeutische Medizin

Dipl.-Psych. Carsten Diener (diener@zi-mannheim.de), Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Lehrstuhl für Neuropsychologie

Prof. Dr. Lutz Frölich (froelich@zi-mannheim.de), Leiter der Abteilung Gerontopsychiatrie

Franciska Illes, (Franciska.illes@ukb.uni-bonn.de) Wissenschaftliche Mitarbeiterin der Abteilung Genetische Epidemiologie in der Psychiatrie

Dr. Manfred Laucht (laucht@zi-mannheim.de), Stellvertr. Leiter der Arbeitsgruppe Neuropsychologie des Kindes- und Jugendalters

Prof. Dr. Karl F. Mann (mann@zi-mannheim.de), Direktor der Klinik für Abhängiges Verhalten und Suchtmedizin

Dr. Martina Pitzer (pitzer@zi-mannheim.de), komm. Leitende Oberärztin der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters

Prof. Dr. Marcella Rietschel (rietschel@zi-mannheim.de), Leiterin der Abteilung Genetische Epidemiologie in der Psychiatrie

Marc Schalber, Krankenpfleger, Weiterbildungslehrgang Fachkrankenpflege Psychiatrie am ZI

Dr. Beate Schmitt (schmitt@zi-mannheim.de), Ärztin in der Abteilung Gerontopsychiatrie

Dr. Tillmann Weber (tweber@zi-mannheim.de), Wissenschaftlicher Mitarbeiter der Abteilung Molekularbiologie

Dr. Dipl.-Psych. Michèle Wessa (wessa@zi-mannheim.de), Wissenschaftliche Mitarbeiterin am Lehrstuhl für Neuropsychologie

## Impressum

Herausgeber: Zentralinstitut

für Seelische Gesundheit

68159 Mannheim, J 5

Redaktion: Dr. Marina Martini

Referat Öffentlichkeitsarbeit

Telefon: 0621/17 03-742, -749

Telefax: 0621/17 03-755

E-Mail: martini@zi-mannheim.de

Internet: <http://www.zi-mannheim.de>

Nachdruck nur mit Genehmigung

## **Grußwort von Herrn Minister Professor Dr. Peter Frankenberg** anlässlich der Einweihung des Laborgebäudes am Zentralinstitut für Seelische Gesundheit Mannheim am 14. Mai 2004 (Hinweis: Es gilt das gesprochene Wort)

„Zukunft kann man bauen.“ Diesem Motto entspricht das neue Laborgebäude des Zentralinstituts für Seelische Gesundheit. Heute feiern wir gemeinsam die Einweihung dieses Baus, der 1999 beschlossen und danach tatkräftig realisiert wurde.

„Zukunft“ bedeutete damals für die Stiftung besonders die von Professor Henn initiierte Umorientierung. Das Institut sollte sich von einer vorwiegend sozialwissenschaftlich und epidemiologisch ausgerichteten Psychiatrie weg entwickeln, hin zu einer stark biologisch und naturwissenschaftlich fokussierten „modernen“ Psychiatrie. Heute ist dies keine „Zukunftsvision“ mehr, sondern Gegenwart. Das Zentralinstitut für Seelische Gesundheit hat sich als ein weltweit sichtbares Zentrum moderner Psychiatrieforschung etabliert. Zum Ausbau dieser starken Position wird das neue Laborgebäude, da bin ich sicher, als ein weiterer Baustein beitragen. Es wird die Zukunft der Stiftung positiv prägen.

Mit dem Neubau stehen 2.800 Quadratmeter zusätzlicher Fläche für die Grundlagenforschung zur Verfügung: Die Stiftung erhält den dringend benötigten Raum für eine zentrale Tierhaltung und für Tierversuchsbereiche sowie Laborflächen. Dort können Forscher auf den Gebieten der Molekularbiologie, Psychopharmakologie, Biochemie und Zellbiologie arbeiten. Hinzu kommen Entwicklungsflächen, Büroflächen und Seminarräume.

### **Zur Frage der Finanzierung des Betriebs des neuen Gebäudes**

In die Freude über das neue Gebäude mischten sich zeitweise Fragen nach der Finanzierung seiner vollständigen Inbetriebnahme. Außerdem gab es Fragen nach der Finanzierung einer Ausweitung der Forschungsaktivitäten in der Form und dem Ausmaß, wie sie ursprünglich geplant waren. Ich kann Ihnen heute mitteilen, dass wir dafür in einer gemeinsamen Kraftanstrengung mit meinem Kollegen, Herrn Finanzminister Stratthaus, der Stiftung zusätzliche Mittel zur Verfügung stellen werden. Das Zentralinstitut soll somit die Möglichkeiten, die das Laborgebäude in der Forschung bietet, wirklich sinnvoll nutzen können. Zugleich muss die für den neu eingeworbenen Sonderforschungsbereich dringend benötigte Grundausstattung gesichert werden.



### **Zur positiven Entwicklung des Zentralinstituts**

Damit setzen wir – auch in Zeiten einer äußerst schwierigen Haushaltslage – im Land ein Zeichen zu Gunsten von Bildung, Wissenschaft und Forschung. Mit einer Mittelaufstockung werden die im Zentralinstitut für Seelische Gesundheit erbrachten überragenden Leistungen in Wissenschaft, Forschung und Lehre anerkannt.

Das Zentralinstitut hat sich in den letzten Jahren überaus positiv entwickelt und sich an der Weltspitze der Psychiatrieforschung etabliert. Es zeichnet sich vor allem durch seine Interdisziplinarität und durch die Vernetzung von klinischer Forschung, Verhaltensforschung und Grundlagenforschung aus.

Besonders erfreulich ist, dass die Stiftung ihre Drittmittel einnahmen erheblich steigern konnte. Zuletzt konnte das Zentralinstitut den bereits erwähnten DFG-Sonderforschungsbereich erwerben. Das Zentralinstitut für Seelische Gesundheit weist unter allen Medizineinrichtungen Baden-Württembergs die höchsten Drittmittel im Verhältnis zum Landeszuschuss auf. Darauf dürfen Sie, Herr Professor Henn, und Ihre Mitarbeiter mit Recht stolz sein.

### **Vernetzung des Zentralinstituts mit Kooperationspartnern**

Das Laborgebäude bietet neue Chancen. Unter seinem Dach kann und soll „vernetzte Forschung“ entstehen und ausgebaut werden. Auf der ersten Ebene bedeutet dies die interdisziplinäre und integrative Nutzung des neuen Gebäudes durch das Zentralinstitut selbst. Auf einer zweiten Ebene geht die Vernetzung über die Mauern des Zentralinstituts hinaus.

Das Zentralinstitut hat verstärkt nach Kooperationspartnern aus Industrie und Forschung gesucht.

Auch jetzt, bei vollständiger Inbetriebnahme des Forschungsgebäudes, möchte ich die Stiftung ermutigen, weiterhin neue Kontakte zur Industrie und anderen Forschungseinrichtungen zu knüpfen, Kooperationen und Verflechtungen anzustreben.

Das Zentralinstitut unterhält heute hervorragende Kontakte und Kooperationen mit anderen Forschungseinrichtungen in der Region – mit der Hochschulmedizin in Heidelberg und Mannheim, dem Deutschen Krebsforschungszentrum, dem Zentrum für Molekulare Biologie, dem EMBL, aber auch mit anderen Partnern im In- und Ausland.



Wenn es gilt, die Kontakte weiter auszubauen und zu intensivieren, dann ist der Wert der vielen persönlichen Beziehungen des Zentralinstituts zu anderen psychiatrischen Einrichtungen nicht zu unterschätzen. Immerhin wurden seit 1994 neun Lehrstühle in Deutschland und vier im Ausland mit ehemaligen Mitarbeitern der Stiftung besetzt.

### **Exzellenzzentrum ZI?**

Das Zentralinstitut wurde und wird verschiedentlich als „Exzellenzzentrum“ bezeichnet, wie

zuletzt vor ein paar Wochen im Mannheimer Morgen.

Nach dem Beschluss von Bund und Ländern in der Bund-Länder-Kommission für Bildungsplanung und Forschungsförderung im Rahmen der Diskussion über die so genannte Eliteuniversität Ende März ist nun unter anderem die Förderung von „Exzellenzzentren“ und „Exzellenzdustern“ geplant. Vorgesehen ist damit die Verknüpfung universitärer und außeruniversitärer Forschung und Entwicklung, indem Verbünde von Wissenschaftsbereichen mit internationaler Sichtbarkeit geschaffen werden.

Entstehen sollen Zentren, in denen exzellente Fachbereiche von Hochschulen eng mit anderen Forschungseinrichtungen und Wirtschaftsunternehmen zusammenarbeiten. „Exzellenz durch Kooperation“ könnte man den zugrunde liegenden Gedanken nennen.

Das Zentralinstitut hat diesen Weg, so meine ich, bereits erfolgreich eingeschlagen. Nicht zuletzt durch die größere Bewegungs- und Entfaltungsfreiheit in seinem neuen Gebäude hat es gute Voraussetzungen, diesen Weg auch in Zukunft mit Bravour zu gehen. So könnte das Zentralinstitut zu einem „Exzellenzzentrum“ auch im Sinne der geplanten Forschungsförderung von Bund und Ländern werden. Aus Sicht des Landes Baden-Württemberg jedenfalls ist das Zentralinstitut schon heute ein „Exzellenzzentrum“ im allgemeinen Wortsinne. Unsere außerordentliche Unterstützung ist hierfür Beleg.

### **Danksagung und Schluss**

Meine Damen und Herren, eine Vielzahl von Beteiligten hat es ermöglicht, dass wir heute die Übergabe des „Laborgebäudes für Verhaltensforschung und Biologische Psychiatrie“ feiern können.

Dank und Anerkennung möchte ich allen voran den Handwerkern und den am Bau beteiligten Arbeitskräften und Firmen aussprechen. Mein Dank gilt auch dem Stuttgarter Architekturbüro „Heinle, Wischer und Partner“ – was beweist, dass man in Mannheim durchaus offen ist für Ideen aus der Landeshauptstadt. In den Dank schließe ich den Bund mit ein, der sich an der Finanzierung nach dem Hochschulbauförderungsgesetz beteiligt, und natürlich das Finanzministerium und die Bauverwaltung.

Allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Zentralinstituts gelten meine guten Wünsche für eine weiterhin erfolgreiche Arbeit.

## Können Mäuse depressiv sein?

### Transgene Mausmodelle in der Erforschung des serotonergen Systems bei der depressiven Erkrankung

Das serotonerge System wird als ein Modulator des Gesamtnervensystems angesehen. Es ist an der Regulierung einer Vielzahl physiologischer Prozesse beteiligt, wobei dies nicht nur affektive Komponenten wie Angst und Furcht, Aggression und Stimmung, sondern auch viele vegetative Funktionen wie Schlaf, Appetit, Temperaturkontrolle, das Belohnungssystem, sowie die kardiovaskuläre und respiratorische Steuerung betrifft. Außerdem besteht eine neuroanatomische Verbindung der Raphekerne zum Hypothalamus, die der direkten Regulierung neuroendokriner Funktionen dient.

Es ist deswegen nicht verwunderlich, dass dieses System auch bei vielen psychiatrischen Erkrankungen eine wichtige Rolle spielt. Hinweise auf eine Störung des serotonergen Systems wurden bei depressiv Erkrankten, bei Angsterkrankungen, Suizidalität, Impulskontrollstörungen, Autismus und Anorexia nervosa gefunden. Es gibt eine Vielzahl von Beweisen für eine Fehlfunktion des serotonergen Systems bei der depressiven Erkrankung. Allgemein wird angenommen, dass eine verminderte serotonerge Aktivität bei der Pathogenese der depressiven Störung beteiligt ist. Jedoch sind die meisten Untersuchungen am Menschen während einer depressiven Episode vorgenommen worden. Somit zeigen die bisherigen Forschungsergebnisse nicht die zugrunde liegende serotonerge Fehlfunktion als Ursache für die Entstehung einer depressiven Episode, sondern eher den aktuellen Regulationszustand des serotonergen Systems, der zumindest teilweise adaptiver Natur ist.

#### Pathogenese der depressiven Erkrankung

Heutzutage wird davon ausgegangen, dass die meisten psychiatrischen Erkrankungen auf dem Boden einer genetischen Vulnerabilität durch externe Stressoren ausgelöst werden (Vulnerabilitäts-Stress-Modell). Hierbei ist von einer polygenetischen Erkrankung auszugehen, in der eine Vielzahl von deregulierten Genen zum Ausbruch der Erkrankung beitragen.

Eine Möglichkeit Gene zu untersuchen, die potentiell bei der Pathogenese der depressiven Erkrankung beteiligt sein könnten, ist die Herstellung genetisch veränderter Mauslinien. Der Vorteil von transgenen Mauslinien ist, dass a) hierbei ein einzelnes oder mehrere Kandidatengene spezifisch manipuliert werden können, b) im Rahmen ethisch vertretbaren Handelns die Untersuchungsmethoden invasiv gewählt werden können, c) bei Mäusen Symptome, die denen depressiver Patienten ähneln, experi-

mentell auslösbar und d) durch etablierte Verhaltenstests nachweisbar und quantifizierbar sind. Allerdings können solche Modelle nur einen umschriebenen Defekt modellieren, in unserem Fall ein serotonerges Defizit, sicherlich aber nicht das gesamte Spektrum der depressiven Erkrankung beim Menschen nachstellen.

#### Knock-out und Überexpression von Kandidatengen

Bei der Herstellung von genetisch veränderten Mauslinien unterscheidet man den Knock-out von der Überexpression von Kandidatengen. Während beim Knock-out ein bestimmtes Gen in dessen Funktion komplett ausgeschaltet wird, soll bei der Überexpression ein natürlich vorhandenes oder verändertes Gen in seiner Aktivität gesteigert bzw. erstmals exprimiert werden. Knock-outs von Genen werden mit Hilfe von embryonalen Stammzellen hergestellt. Diese Technik kann zum gegenwärtigen Zeitpunkt ausschließlich bei Mäusen angewandt werden. Hierbei wird ein bestimmtes Gen gezielt in dessen Funktion ausgeschaltet (targeted transgenics). Genveränderte Stammzellen werden sodann in Blastozysten - einem frühen Embryonalstadium aus 150-200 Zellen - injiziert, die dann von scheinchwangeren Mäusen ausgetragen werden. Die Mehrzahl der bisher veröffentlichten Knock-out Linien bezeichnet man als konventionelle Knock-outs, da keine Kontrolle über den Zeitpunkt des Funktionsverlusts des Zielgens besteht. Die so hergestellten transgenen Tiere sind in allen Entwicklungsstadien und in allen Organen, in denen das Gen normalerweise abgelesen wird, defizitär für das Produkt des Zielgens. Im Gegensatz zu den Knock-outs kann die Überexpression von natürlich vorkommenden Genen bzw. die Expression von fremden Genen sowohl durch ES-Zellmanipulation als auch durch pronukleäre Injektion erreicht werden. Bei der pronukleären DNA-Injektion wird das zusätzliche Gen in eine befruchtete Eizelle injiziert, um sich dort zufällig in das Genom der Eizelle einzubauen (random transgenics). Die so veränderte Eizelle wird wiederum von einer scheinchwangeren Maus ausgetragen. Für die Entwicklungsbiologie erbrachten diese Techniken einen enormen Erkenntnisgewinn, da besonders mit Hilfe der konventionellen Knock-outs, Gene identifiziert werden konnten, die eine zentrale Rolle in der Entstehung des Organismus einnehmen. Mäuse mit genetisch veränderten Entwicklungsgenen waren entweder nicht überlebensfähig oder zeigten Defekte in der Organentwicklung.

## Transgene Techniken

Für die Hirnforschung sind die konventionellen Genmanipulationen allerdings wenig geeignet, da bei diesen Mausmutanten unklar ist, ob beobachtete Defizite akut durch den Genverlust oder entwicklungsbedingt durch Adaptationen des Organismus hervorgerufen werden.

In den letzten Jahren wurden transgene Techniken entwickelt, um eine zeitliche und räumliche Kontrolle der Genmanipulation zu ermöglichen. Das von uns verwandte Tet-System wurde im Zentrum für Molekulare Biologie Heidelberg (ZMBH) von der Arbeitsgruppe Bujard entwickelt. Mit Hilfe dieses Systems kann durch Nahrungszugabe von Doxozyklin ein bakterieller Transkriptionsfaktor (tTA) die Expression des gewünschten Zielgens in den Mausmutanten konzentrationsabhängig steuern. Beim tet-regulierten konditionalen Knock-out steuert tTA die Expression des Enzyms Cre-Rekombinase, die ein entsprechend markiertes Zielgen ausschneiden und damit zerstören kann. Im Gegensatz zur Überexpression ist der Funktionsveränderung des Zielgens hierbei irreversibel.

## Serotonerge Kandidatengene und deren pathogenetische Rolle

Mit Hilfe der geschilderten transgenen Techniken können wir nun serotonerge Kandidatengene zeitlich und räumlich kontrolliert verändern, um deren pathogenetische Rolle bei der Entstehung der Depression zu untersuchen. Hierbei interessiert uns besonders die Frage, ob das postulierte serotonerge Defizit bei der Depression kausaler oder adaptiver Natur ist. Das serotonerge System wird auf verschiedenen Ebenen manipuliert

1. Das gesamte neuronale, serotonerge Netzwerk soll zu einem bestimmten Zeitpunkt und für einen definierten Zeitraum reversibel abgeschaltet werden. Hierfür werden transgene Chlorid-Ionen-Kanäle in serotonergen Neuronen angeschaltet, die verhindern, dass in den Neuronen Aktionspotentiale entstehen können.

2. Nachgeschaltet in der Kaskade der serotonergen Neurotransmission werden die hirnspezifische Tryptophan-Hydroxylase (TPH2) manipuliert, die das geschwindigkeitsbestimmende Enzym bei der Synthese von Serotonin ist. Die Regulation der Expression von TPH2 sollte direkt die Neurotransmitterkonzentration von Serotonin beeinflussen.

3. Schließlich werden Mauslinien mit einer konditionalen Überexpression bzw. einem Knock-out des Serotonin-Transporters hergestellt. Der Serotonin-Transporter interessiert uns besonders aufgrund seiner zentralen, jedoch ungeklärten Rolle in der pharmakologischen Behandlung der depressiven Störung.

4. Falls die Mutanten die erwünschte Regulation der Zielgene zeigen, werden sie durch molekulare, neurochemische, elektrophysiologische und verhaltensbiologische Untersuchungen analysiert. Im Besonderen soll in Verhaltensversuchen das Stress-Vulnerabilitätsmodell nachgestellt werden, in dem die genetisch erzeugte „Vulnerabilität“ im serotonergen System mit externen Stressoren für die erwachsene und heranwachsende Maus kombiniert wird. Hierfür arbeiten wir an der Entwicklung eines speziell für die depressive Störung geeigneten Stressmodells für die erwachsene Maus. Aber auch „frühkindlicher Stress“ beim Menschen kann im Mausmodell nachgestellt werden. Durch frühe Trennung der neugeborenen Mäuse von der Mutter kann eine Stressreaktion hervorgerufen werden, die einen lebenslangen Einfluss auf das Verhalten dieser Mäuse hat.

## Fragestellungen

Durch die oben beschriebenen Mausmutanten wollen wir folgende Fragen beantworten:

- Welche Art der Deregulation im serotonergen System führt zu einem depressiven Phänotyp? Hat die Manipulation der Serotonin-Transporter Konzentration einen Einfluss auf die Ausbildung depressiver Symptome oder muss sich die Störung im Bereich des serotonergen Netzwerks befinden wie dies durch die Beeinflussung der Serotoninsynthese oder durch das Abschalten der serotonergen Aktionspotentiale der Fall wäre?
- Führt die genetische Manipulation der Serotoninwiederaufnahme oder der Serotoninsynthese zu einem depressiven oder „depressionsresistenten“ Phänotyp?
- Ist es ausreichend, das serotonerge System alleine zu manipulieren, um depressive Symptome zu induzieren oder muss ein depressiver Phänotyp erst durch externe Stressoren ausgelöst werden?
- Müssen mehrere Fehlfunktionen in verschiedenen neuronalen Netzwerken gleichzeitig auftreten, um eine depressive Symptomatik auszulösen, was durch Kreuzen mit Mausmutanten mit genetisch modifizierten dopaminergen, glutaminergen oder GABAergen Netzwerken untersucht werden könnte?
- Wird eine Depression dadurch ausgelöst, dass zuerst Stressoren auftreten und eine serotonerge Fehlfunktion die depressive Symptomatik auslöst oder stellt das deregulierte serotonerge System eine genetische Vulnerabilität dar, wobei erst durch den zusätzlichen Einfluss von Stressoren eine Depression ausgelöst wird?
- Können die depressiven Symptome dadurch beendet werden, dass die entsprechend manipulierten Gene wieder abgeschaltet wer-

den? Oder remittieren die depressionsähnlichen Symptome nach einem gewissen Zeitraum trotz andauernder serotonerger Deregulation?

- Kann durch Therapie mit Antidepressiva eine Remission erreicht werden? Sind bei einer durch Manipulation des serotonergen Systems ausgelösten Depression ausschließlich „serotonerge“ Antidepressiva wie die selektiven-Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI) therapeutisch wirksam und Substanzen wie Reboxetin als selektiver Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) unwirksam? Oder ist prinzipiell jedes Antidepressivum – unabhängig von dessen Angriffspunkt - wirksam?

### **Welchen Nutzen hat dies?**

Die letzte Frage führt auch zu den eigentlichen potentiellen Möglichkeiten von genetisch modifizierten Tieren, die eine depressive Erkrankung beim Menschen nachstellen. Durch sie könnte die Entwicklung von neuen Antidepressiva zielgerichtet und kostengünstig vorangetrieben werden.

Zum jetzigen Zeitpunkt ist die Entwicklung von neuen psychiatrischen Medikamenten langwierig und kostenintensiv. Dies ist darin begründet, dass es bisher keine spezifischen Tiermodelle gibt, um Pharmaka auf deren antidepressive Wirkung zu untersuchen. So können potentielle Antidepressiva ausschließlich in teuren klinischen Studien auf ihre Wirksamkeit untersucht werden, was die Anzahl der untersuchten potentiellen Antidepressiva aus Kostengründen stark limitiert. Genetisch modifizierte Tiere, deren depressive Symptomatik mit bereits bestehenden Antidepressiva erfolgreich behandelt werden kann, könnten zum Screening von neu entwickelten Substanzen mit potentieller antidepressiver Wirkung eingesetzt werden. Nur im Tiermodell therapeutisch wirksame Substanzen würden daraufhin für klinische Studien ausgewählt werden. Als Resultat könnten deutlich mehr Medikamente gezielt getestet werden, was hoffentlich zur Entwicklung von neuen wirksamen Antidepressiva führen würde.

Eine weitere potentielle Applikation von genetisch veränderten Tiermodellen wäre die Identifikation von sogenannten „surrogate markers“. Dies sind Ersatzmarker, die im Blut, Urin oder Sputum leicht nachweisbar sind und mit dem Krankheitsverlauf korrelieren. Bei psychiatrischen Erkrankungen wie der Depression wäre dies enorm wichtig, da das Gehirn selbst als Quelle für Biomarker nicht zugänglich ist. Ein genetisches Mausmodell, in dem eine depressive Symptomatik „an- und ausgeschaltet“ werden kann, würde uns die Möglichkeit eröffnen, nach Surrogat-Markern zu suchen, die einen

Erkrankungsbeginn ankündigen, das Ansprechen auf eine bestimmte antidepressive Therapie vorhersagen oder den Verlauf einer Therapie überwachen können bzw. prognostische Bedeutung nach einer Remission haben könnten.

Eine Zukunftsvision ist eine personalisierte, antidepressive Therapie, bei der die identifizierten, biologischen Marker eine Vorhersage über den Erfolg einer bestimmten antidepressiven Therapie zulassen oder eine prognostische Einschätzung des weiteren Krankheitsverlaufs nach einer Behandlung ermöglichen, was natürlich therapeutische Konsequenzen für das ärztliche Handeln hätte.

Tillmann Weber, Dusan Bartsch

## **Ist psychiatrisch genetische Forschung gewünscht?**

Rezeption in der Bevölkerung und ethische Implikationen

### **Fortschritte der genetischen Forschung**

Der Begriff „Genetik“ ist heutzutage jedermann vertraut, dabei ist dieses Gebiet relativ jung: 1865 veröffentlichte der Augustinermönch Gregor Mendel seine Studien zu Gesetzmäßigkeiten der Vererbung. Von seinen Zeitgenossen wurde die Bedeutung dieser Arbeiten nicht erkannt. Sie gerieten zunächst in Vergessenheit und wurden erst Anfang des 20. Jahrhundert wiederentdeckt. 1953 gelang es James D. Watson und Francis H. Crick die Doppelhelixstruktur der DNA zu identifizieren. Es dauerte dann mehr als 30 Jahre bis 1984 erstmals die chromosomale Lokalisation eines Krankheitsgens, das für Chorea Huntington, mit molekulargenetischen Methoden bestimmt werden konnte, wobei die Identifikation des verantwortlichen Gens weitere zehn Jahre in Anspruch nahm. Seit dem Beginn des Internationalen Humangenomprojekts im Jahre 1990 sind allerdings rasante Fortschritte zu verzeichnen. Ziel des ehrgeizigen Projekts, an dem sich Deutschland seit 1995 beteiligt, war die Entschlüsselung des gesamten menschlichen Genoms. Bereits im Jahre 2001, und damit zwei Jahre früher als geplant, konnte ein erster Entwurf der Genomsequenz der Öffentlichkeit vorgelegt werden. 2003 lagen 99% der genetische Information tragenden Bereiche des menschlichen Erbgutes in einer Genauigkeit von 99,99% vor. Derartige innovative Forschung geht auch immer mit neuen ethischen Fragen einher bzw. akzentuiert bekannte ethische Problemsituationen. Im Rahmen des ELSI (Ethical, Legal and Social Implications) Projekts, welches ein Bestandteil

des Internationalen Humangenomprojekts ist, führten wir eine Studie durch, in der wir die Einstellung zur genetischen Forschung und prädiktiven Testung bei Schizophrenie und affektiven Erkrankungen bei Betroffenen, Betreuenden, Meinungsträgern und der Allgemeinbevölkerung erfassten. Insgesamt nahmen über 5000 Personen teil, darunter 118 Psychiater, 316 Betroffene und 3077 Personen aus der Allgemeinbevölkerung. Aufbauend auf den Ergebnissen dieser Studie untersuchen wir derzeit in einer weiteren Studie die individuelle Einstellung zu prädiktiven Gentests und das Verständnis probabilistischer Risiken für neuropsychiatrische Erkrankungen am konkreten Beispiel der Alzheimer Demenz. In dieser laufenden Studie, in der wir insbesondere den Einfluss genetischer Beratung auf die Entscheidungsfindung untersuchen wollen, liegen bisher Daten von 82 Angehörigen von Patienten mit Alzheimer Demenz, 42 Ärzten und 152 Personen aus der Allgemeinbevölkerung vor. Insgesamt ist die Untersuchung von über 2000 Personen geplant.

### **Einstellung zur psychiatrisch genetischen Forschung**

In unseren Untersuchungen gab die Mehrzahl der Befragten (80%) einerseits an, eine positive Einstellung gegenüber der psychiatrisch-genetischen Forschung zu haben, andererseits äußerte ungefähr die Hälfte der Befragten (52%) auch moralische Bedenken gegenüber dieser Forschung. Patienten mit psychischen Erkrankungen hatten insgesamt eine positivere Einstellung und weniger Bedenken als die Allgemeinbevölkerung oder Psychiater.

### **Einstellung zu prädiktiven Testung**

Psychische Erkrankungen sind fast ausnahmslos multifaktoriell verursacht. Das heißt, für die jeweiligen Erkrankungen ist nicht ein einzelnes Gen verantwortlich, sondern mehrere sogenannte Dispositionsgene, die im Zusammenspiel mit ungünstigen Umweltfaktoren zur Erkrankung führen. Durch die Kenntnis der Dispositionsgene hofft man, Einsichten in die biologischen Grundlagen von Krankheiten zu erlangen, um auf dieser Basis neue Behandlungs- und Prophylaxestrategien entwickeln zu können. Bislang ist allerdings nur eine kleine Zahl von Dispositionsgenen auf molekularer Ebene charakterisiert worden. Die momentane Entwicklung legt es aber nahe, dass sich dies in naher Zukunft ändern wird und die Anzahl der identifizierten Gene rapide ansteigen wird. Häufig wird angenommen, die alleinige Kenntnis solcher Dispositionsgene könne schon vor der Identifizierung ätiopathogenetischer Zusammenhänge unmittelbare Konsequenzen durch Anwendung im Rahmen prädiktiver Tests ha-

ben. Diese Annahme ist nur eingeschränkt richtig. Es ist nämlich zu bedenken, dass die Aussage eines prädiktiven Tests bei psychiatrischen Erkrankungen immer auf die Angabe einer Eintrittswahrscheinlichkeit begrenzt sein wird. Diese Risikoangabe wird auch nach Identifikation aller Dispositionsgene nicht über den Gesamtbeitrag der genetischen Faktoren an der Entstehung der Erkrankung hinaus gehen können, also im Durchschnitt bei ca. 50% liegen. Dementsprechend wird es alleine auf der Basis einer prädiktiven Testung in der Regel nicht möglich sein, mit Sicherheit vorherzusagen, ob, wann oder wie schwer eine Person erkranken wird. Wenn also in naher Zukunft die ersten Varianten in Dispositionsgenen bekannt sein werden, die mit einem erhöhten Krankheitsrisiko assoziiert sind, könnten zwar theoretisch prädiktive Gentests durchgeführt werden, wobei sich allerdings die Frage stellt, welcher Zweck mit solchen Testungen verfolgt werden könnte. Bislang werden probabilistische genetische Testungen auf Erkrankungen, für die es keine Prophylaxe oder Behandlung gibt, nicht durchgeführt. Allerdings ist der Zugang zu genetischen Untersuchungen juristisch nicht verbindlich geregelt. In unserer Studie gaben 45% der Allgemeinbevölkerung, 81% der Patienten mit psychischen Erkrankungen und 22% der Psychiater an, dass sie sich bei einem entsprechenden Angebot ihres Arztes einem psychiatrisch-genetischen Test unterziehen wollten. Folgende Motive werden hierfür genannt: „Vorbeugung/ Hinauszögern der Erkrankung durch Früherkennung“, „Die Möglichkeit, sich auf die Erkrankung (finanziell, sozial, psychisch) vorzubereiten“ und „Gewissheit zu haben“. Als Argumente dagegen wurden vor allem „psychische Belastungen“ und „fehlende Therapiemöglichkeiten“ angegeben. Insbesondere der Wunsch „Gewissheit zu haben“ ist als Argument für eine Testung in Hinblick auf die Ungewissheit solcher probabilistischen Gentests besonders bemerkenswert und deutet darauf hin, dass die Aussagefähigkeit dieser Test nicht bekannt ist oder nicht verstanden wird.

### **Verständnis und Problematik von Risikoangaben**

In unserer Studie zur Risikowahrnehmung bei Alzheimer-Demenz zeigt sich, dass nur ca. 30% der Allgemeinbevölkerung die Bedeutung eines Krankheitsrisikos, welches in Prozentzahlen gegeben wurde, richtig einschätzen konnte. Zudem meint ein Viertel der Personen, die ihr Risiko, im Laufe ihres Lebens an einer Alzheimer-Demenz zu erkranken, mit 50% bezifferten, dass dies ein „durchschnittliches“ Risiko sei. Tatsächlich liegt das durchschnittliche Erkrankungsrisiko aber bei ca. 15%. Die Problematik

ist aber noch komplexer: Selbst wenn ein Rat-suchender die probabilistischen Informationen „statistisch korrekt“ versteht, sagt dies noch nichts über die Risikowahrnehmung und -verarbeitung des Einzelnen aus. Dies kann dazu führen, dass die ursprüngliche Unsicherheit bestehen bleibt oder sogar noch erhöht werden kann, statt wie gewünscht erniedrigt zu werden. Risikowahrnehmung ist niemals ein neutraler Prozess, sondern immer spezifisch für einen bestimmten sozialen, kulturellen, politischen oder ökonomischen Kontext. Die Interpretation von Risiken ist daher individuell unterschiedlich und wird durch eine Vielzahl von Faktoren beeinflusst. Diese umfassen z.B.: Deutung von Wahrscheinlichkeitsangaben, eigene Erfahrung mit der Erkrankung, wahrgenommene Bedrohung durch die Erkrankung, allgemeine Ängstlichkeit, aktuelle Gemütsverfassung, Persönlichkeit sowie die Bereitschaft, sich mit potentiell ungünstigen Informationen auseinander zu setzen. Es ist außerdem zu berücksichtigen, dass die Gefahr besteht, dass ein erhöhtes Risiko mit einer sicheren Vorhersage gleichgesetzt wird. Dies könnte einen erheblichen Einfluss auf die weitere Lebensgestaltung haben. Insbesondere dann, wenn keine ausreichenden Präventions- und Therapiemöglichkeiten verfügbar sind, wie dies derzeit bei psychischen Erkrankungen der Fall ist. Ein ungünstiges Ergebnis kann somit eine enorme Belastung für die Betroffenen darstellen und könnte als „ungünstiges Lebensereignis“ iatrogen induziert den Ausbruch der Erkrankung mitbedingen. Aber auch schon das Wissen über die Testmöglichkeit kann zu einem angstauslösenden Faktor werden. "Nichtwissen" könnte unter Umständen mehr Lebensqualität versprechen als das Wissen über das zukünftig mögliche Schicksal. Dies ist insbesondere bei psychisch labilen bzw. kranken Personen zu berücksichtigen, da einerseits die psychische Verfassung Einfluss auf ihre Risikowahrnehmung haben kann, andererseits aber auch die Wahrnehmung des Risikos wiederum die psychische Befindlichkeit beeinflusst.

### **Pränatale Diagnostik psychiatrischer Erkrankungen**

Besonders problematisch wird es, wenn die prädiktive Testung sich auf Minderjährige oder noch nicht Geborene bezieht, da diese sich nicht selbstbestimmt für oder gegen eine Testung entscheiden können. In unserer Studie gaben ca. 40% der Befragten an, dass sie ihre Kinder auf eine Veranlagung für Schizophrenie oder Depression untersuchen lassen würden, hinsichtlich Alzheimer-Demenz waren es sogar ca. 50%. Zwar lehnt die Mehrheit der Allgemeinbevölkerung vorgeburtliche Tests für psy-

chiatrische Erkrankungen ab, allerdings würde fast jeder Zweite sein ungeborenes Kind auf die Veranlagung für Schizophrenie testen lassen und jeder Dritte auf die Neigung zu Depressionen. Einen vorgeburtlichen Gentest auf die Alzheimer-Demenz, die meist erst im fortgeschrittenen Alter auftritt, würden ca. 40% der Befragten aus der Allgemeinbevölkerung mit der Möglichkeit eines Schwangerschaftsabbruches in Erwägung ziehen. Diese Meinung steht im klaren Gegensatz zu denen der Psychiater, von denen kaum einer (<5%) diese Einstellung teilt. Die Unterschiede in den Einstellungen zwischen Psychiatern und der Allgemeinbevölkerung finden sich auch in unserer derzeitigen Studie zur Risikowahrnehmung bei Alzheimer-Demenz. Diese Unterschiede in der Auffassung von Laien und Spezialisten scheint sich nicht nur auf Deutschland zu beschränken, sondern zeigt sich auch in einer Studie aus England, in der die Arbeitsgruppe um Craddock die Einstellungen bzgl. präsymptomatischer und pränataler Testung bei Depressionen in einem kleinen Kollektiv von Patienten und Psychiatern untersuchten.

### **Zugang zu genetischen Daten**

Auch wenn bei mehr als einem Drittel der Befragten die Befürchtung besteht, dass Personen mit einem erhöhten Risiko für Alzheimer-Demenz diskriminiert werden könnten, vertreten über 80% die Meinung, dass jeder, der es wünscht, Kenntnis über seine genetische Daten erlangen können sollte; von den befragten Psychiatern sind es allerdings nur 40%. Mehr als 90% vertreten die Meinung, dass solche Tests freiwillig sein sollten und die Daten nur dem Getesteten zur Verfügung stehen sollten. In unserer derzeit laufenden Studie bestätigt sich diese generell ablehnende Haltung auch bzgl. der Weitergabe genetischer Daten an Pflegeversicherungen. Dies wird eindrucksvoll dadurch unterstrichen, dass kaum jemand (< 5%) der Meinung ist, dass Personen mit einem erhöhten Risiko für Alzheimer-Demenz auch höhere Beiträge bei der Pflegeversicherung bezahlen sollten. Allerdings stellt sich die Meinung bzgl. der Freiwilligkeit solcher Tests anders dar, wenn gefragt wird, ob Personen mit besonders verantwortungsvollen Aufgaben (z.B. Piloten) sich einem psychiatrisch genetischen Test unterziehen sollten. Dies wird von 65% der Allgemeinbevölkerung bejaht, allerdings nur von 20% der Psychiater.

### **Resümee**

In absehbarer Zukunft wird die genetische Forschung zu grundlegenden Erkenntnisgewinnen über die Ätiologie psychischer Erkrankungen führen. Dabei wird sich das ätiologische Ver-

ständnis nicht nur auf die genetischen Beiträge beschränken, sondern auch die Aufschlüsselung spezifischer Umweltfaktoren einschließen. Aufbauend auf diesen Erkenntnissen wird man neue Therapiemöglichkeiten entwickeln. Bereits vor der Einführung neuer Therapiemöglichkeiten wird es jedoch aufgrund der Kenntnis von Dispositionsgenen möglich sein, prädiktive Gentests durchzuführen. Diese erlauben eine Bestimmung der Modifikation des Erkrankungsrisikos. Allerdings können mit der Verfügbarkeit solcher Tests Probleme auf sozialer und individueller Ebene verbunden sein. Da die Mehrheit der Bevölkerung zwar die Verfügbarkeit prädiktiver Gentests wünscht, aber - im Gegensatz zu den Spezialisten - unrealistische Erwartungen damit verknüpft, ist eine Aufklärung über Möglichkeiten und Grenzen solcher Testverfahren daher im Vorfeld dringend erforderlich. Dies impliziert auch eine Notwendigkeit zur Auseinandersetzung mit den Hoffnungen und Befürchtungen hinsichtlich psychiatrischer Tests. Die Kenntnisnahme der realistischen und unrealistischen Hoffnungen und Befürchtungen einzelner Zielgruppen eröffnet die Möglichkeit direkt darauf einzugehen. Insbesondere können Ärzte so die Befürchtungen und die oftmals unrealistischen Erwartungen sowie Krankheitskonzepte der zukünftigen Ratsuchenden besser einschätzen und dementsprechend handeln. Da auch erhebliche Schwierigkeiten im Verständnis probabilistischer Angaben bezüglich genetischer Risiken bestehen, ist eine Wissensvermittlung auf diesem Gebiet dringend erforderlich, bevor es zum Einsatz prädiktiver genetischer Untersuchungen kommt, um Missverständnissen und weitreichenden Fehlentscheidungen vorzubeugen. Die insgesamt positive, wenn auch kritische Einstellung der Bevölkerung gegenüber der psychiatrisch-genetischen Forschung, die sich in unseren Studien zeigt, stellt eine gute Voraussetzung für eine offene Auseinandersetzung mit den im Rahmen der molekulargenetischen Forschung auftretenden ethischen Konflikten bzw. Fragestellungen dar.

Marcella Rietschel, Franciska Illes

## Wenn das eigene Schicksal aus den Händen gleitet

Erlernte Hilflosigkeit: Ein Faktor der Depression?

Interessenverlust, Niedergeschlagenheit, Hoffnungslosigkeit, Selbstvorwürfe und Schuldgefühle sind Symptome einer Depression. Greifbar wird die Resignation der Betroffenen nicht zu-

letzt in Aussagen wie „Egal was ich mache - es kommt eh, wie es kommt“. Derartige Formulierungen machen klar, dass Menschen in einer depressiven Episode sich als Spielball der Ereignisse empfinden, als ob ihnen die Kontrolle über das eigene Schicksal aus den Händen gegliedert wäre. Das intensive Erleben von Ohnmacht und Hilflosigkeit kann dabei in ein Syndrom übergehen, das der Psychologe Martin Seligman bereits Ende der 60er Jahre des letzten Jahrhunderts als „Gelernte Hilflosigkeit“ bezeichnet hat. Nach Seligman sind die **Auswirkungen der Gelernten Hilflosigkeit** sowohl auf der motivationalen und emotionalen als auch auf der kognitiven Ebene sichtbar:

- **Emotionale Ebene:** Das Gefühl, der Welt hilflos ausgeliefert zu sein, geht mit Mutlosigkeit, Traurigkeit und depressiver Stimmung einher.
- **Motivationale Ebene:** Durch die Überzeugung, dass das eigene Handeln keine Auswirkungen auf die Folgen hat, wächst bei den Betroffenen Passivität, Lethargie und Apathie.
- **Kognitive Ebene:** Die Erfahrung der Hilflosigkeit ist sehr resistent, gegenteilige Erfahrungen werden kaum beachtet und ein Umlernen gelingt nur schwer.

Mit dieser Konzeption der Erlernenen Hilflosigkeit, die ursprünglich aus tierexperimentellen Untersuchungen hervorging, löste Martin Seligman eine Reihe von Untersuchungen aus, die schließlich auch zu Änderungen, Ergänzungen und Reformulierungen der ursprünglichen Annahmen führten, was v.a. auch den Erklärungswert der Theorie für die Entstehung der Depression betrifft.

**Was aber ist Gelernte Hilflosigkeit?** Nach Seligman ist Hilflosigkeit ein psychologischer Zustand, der häufig hervorgerufen wird, wenn Ereignisse unkontrollierbar sind. Eine Person wird hilflos gegenüber einer Konsequenz, wenn diese unabhängig von ihren eigenen willentlichen Reaktionen eintritt. Macht also eine Person die Erfahrung, dass Handlungsergebnisse unabhängig von ihrem Verhalten und ihren Bemühungen auftreten, so lernt dieses Individuum, dass zwischen dem eigenen Verhalten und den Konsequenzen kein Zusammenhang besteht. Festigt sich diese Erfahrung, bildet sich die Erwartung zukünftiger Unkontrollierbarkeit auch für Situationen aus, die kontrollierbar sind.

In den letzten Jahren erlebte dieser Grundgedanke der Gelernten Hilflosigkeit eine Renaissance, was sich gerade in einer Vielzahl von biopsychologischen Forschungsarbeiten nie-

dergeschlagen hat. So werden beispielsweise Tierstämme gezüchtet, die durch Vererbung entweder ein deutliches Muster Geleimter Hilfflosigkeit zeigen oder sehr resistent auf Hilfflosigkeitsbedingungen reagieren. Derartige Tierstämme helfen dabei, die genetischen Bedingungen der Depression aufzuklären. Ebenso versucht man im Tiermodell die Hirnregionen und biochemischen Übertragungswege zu ermitteln, die bedeutsam für eine verstärkte Anfälligkeit für Geleimte Hilfflosigkeit und damit auch möglicherweise für die Ausbildung einer Depression sind.

Reiz an der Hand zu entgehen. Im zweiten Untersuchungsblock wurde den Versuchspersonen ohne eine vorherige Mitteilung die Möglichkeit entzogen, mit einer schnellen Reaktion dem unangenehmen Reiz zu entgehen. Während der gesamten Untersuchung sollten die Teilnehmer u.a. regelmäßig angeben, wie stark ihr Kontroll erleben im Moment ist. Die Angaben zum Kontroll erleben brachten einen interessanten Befund (s. Abb. 1).

Im Gegensatz zu den gesunden Versuchspersonen zeigte sich bei den depressiven Patienten im ersten Block, in dem eine völlige Kontrolle über den aversiven Reiz bestand, eine kontinuierliche Zunahme des Kontroll erleben. Die gesunden Versuchspersonen schätzten dagegen ihre Kontrolle über die Situation von Anfang an als sehr hoch ein (jeweils gestrichelte Linie

Abb. 1). Im zweiten Block, in dem die Kontrolle über den unangenehmen Reiz entzogen wurde, zeigt sich wiederum nur bei den depressiven Patienten ein kontinuierlicher Abfall des Kontroll erleben, welcher gegen Ende der Untersuchung immer stärker wurde (graues Feld in Abb. 1). Obwohl keine Kontrollmöglichkeit über den unangenehmen Reiz bestand, gaben die gesunden Personen dennoch an, dass sie nach wie vor die Situation stark kontrollieren können. Offensichtlich schätzten die Depressiven die Situation also viel realistischer ein als die gesunden Probanden. Ein Phänomen, das in der Literatur als „**depressiver Realismus**“ bekannt geworden ist. Diese erhöhte Sensibilität für den Verlust von Kontrolle bei depressiv Erkrankten spiegelte sich in dieser Untersuchungsreihe auch in der kortikalen Antwort wider, die mit dem Elektroenzephalogramm (EEG) erfasst wurde. Hier interessiert v.a. der Teil der himelektrischen Antwort, der unmittelbar nach der Reaktionsabgabe erfasst wird.

Nachdem eine Reaktion abgegeben wird, findet sich eine deutliche Negativierung im EEG, die als **Postimperative Negative Variation (PINV)** bezeichnet wird. Obwohl diese Komponente noch nicht völlig verstanden ist, spricht vieles dafür, dass die PINV einen Bewertungs- bzw. Evaluationsprozess der eigenen Handlungen abbildet. Führt beispielsweise eine bestimmte Reaktion immer zu dem gleichen Ergebnis, zeigt sich keine besonders ausgeprägte PINV. Wird allerdings die Erwartung verletzt, dass auf eine bestimmte Reaktion auch die gewohnten

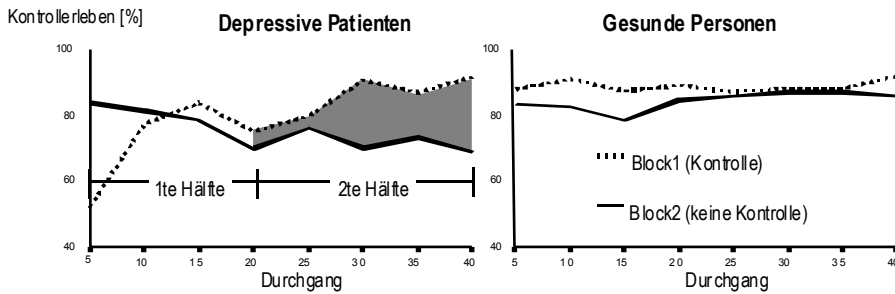


Abbildung 1. Kontroll erleben depressiver Patienten und gesunder Personen in einer Untersuchung zur Geleimten Hilfflosigkeit.

Im **Humanbereich** dagegen finden sich nur selten Arbeiten, die sich mit den neurobiologischen Grundlagen der Geleimten Hilfflosigkeit auseinandersetzen. Zwar wird der Zusammenhang zwischen Stress und Depression, auch gerade hinsichtlich der beteiligten hormonellen Prozesse, immer genauer verstanden, aber es fehlen explizite Untersuchungsanordnungen, die eine Integration der kognitiven, verhaltensbezogenen und neurobiologischen Erklärungsansätze und Faktoren der Geleimten Hilfflosigkeit und Depression anstreben.

Am Lehrstuhl für Neuropsychologie (Prof. Dr. Herta Flor) wird daher seit einiger Zeit der Versuch unternommen, eine Untersuchungsanordnung zur Geleimten Hilfflosigkeit zu schaffen, mit der sowohl kognitive Variablen, stressbezogene Lernprozesse und damit verbundene neuronale Funktionsmechanismen am Menschen erfasst werden können.

Die Ergebnisse der dazu entwickelten Untersuchungsreihen sind vielversprechend. In einer ersten Untersuchungsanordnung wurden am Lehrstuhl für Neuropsychologie die Auswirkungen von Kontrollverlust bei depressiv Erkrankten gegenüber gesunden Kontrollpersonen untersucht. In dieser Untersuchung hatten die Versuchspersonen im ersten Untersuchungsblock des Experiments die Möglichkeit, durch eine schnelle Reaktion (Tastendruck) auf ein Warnsignal einem unangenehmen elektrischen

Konsequenzen folgen, zeigt sich eine deutliche Erhöhung der PINV. Genau dieses Muster zeigten die depressiven Patienten in dieser Untersuchungsreihe. Im Gegensatz zur Kontroll-Bedingung (Block 1), bei der keine Gruppenunterschiede in der PINV zu finden waren, zeigte sich bei den depressiven Patienten gleich zu Beginn des Kontrollverlusts (Block 2) eine stark ausgeprägte PINV, die in diesem Ausmaß bei den gesunden Probanden nicht auftauchte. Mit der PINV könnte also ein neurobiologischer Marker vorliegen, der sensitiv den erlebten Kontrollverlust bei depressiven Patienten abbilden kann.

Aufgrund dieser interessanten kortikalen Befunde wurde in einem zweiten, leicht modifizierten Experiment der Versuch unternommen, die Gehirnmotivität unter Bedingungen der Kontrolle gegenüber Nicht-Kontrolle mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRI) abzubilden. Auch hier gelang es im ersten Schritt einen Untersuchungsansatz zu etablieren, der vielversprechende Aktivierungsmuster hervorbringt. Die Analysen der neuronalen Aktivitätsmuster beziehen sich hier auf Regionen, die mit Aufmerksamkeit (Cingulum) sowie motorischer (SMA, M1) und visueller (V1) Aktivität assoziiert sind, aber auch v.a. auf prä- und orbitofrontale Regionen sowie limbische Strukturen, die mit Gelemtter Hilflosigkeit in Zusammenhang gebracht werden können.

Über zahlreiche Voruntersuchungen und daraus abgeleiteten Änderungen am experimentellen Vorgehen ist es mittlerweile am Lehrstuhl für Neuropsychologie gelungen, einen experimentellen Untersuchungsansatz zur Gelemtten Hilflosigkeit zu implementieren, der sowohl im psychophysiologischen Labor als auch im Kernspintomographen eingesetzt werden kann.

Im Projekt D4 - „Lernen und neuronale Plastizität bei Major Depression“ (Projektleitung: Prof. Dr. Herta Flor und Priv.-Doz. Dr. Christine Kühner) des Sonderforschungsbereichs 636 „Lernen, Gedächtnis und Plastizität des Gehirns: Implikationen für die Psychopathologie“ (siehe auch <http://www.ma.uni-heidelberg.de/ag/sfb636/>) wird dieser Ansatz zur Untersuchung der Gelemtten Hilflosigkeit bei Patienten mit einer unipolaren Depression im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen eingesetzt. In einer Längsschnittstudie werden dazu depressive Patienten unmittelbar nach der stationären Aufnahme sowie nach der Entlassung in Remission untersucht. Eine Gruppe wird dabei im psychophysiologischen Labor untersucht, wo EEG-Parameter und peripherphysiologische Reaktionsgrößen (Hautleitwert, Elektromyogramm und

Herzrate), das subjektive Erleben (z.B. Kontroll-Erleben) als auch Cortisolveränderungen erhoben werden. Die andere Gruppe wird im Kernspintomographen untersucht. Über dieses multimethodische Vorgehen sollen integrative Ergebnisse zu den kognitiven, verhaltensbezogenen und neurobiologischen Merkmalen der Gelemtten Hilflosigkeit bei depressiv Erkrankten gegenüber gesunden Kontrollpersonen gewonnen werden.

Wenn Sie gerne an dieser Studie teilnehmen möchten, können Sie jederzeit mit Dipl.-Psych. Carsten Diener (Tel. 0621/1703-920, E-Mail: [diener@zi-mannheim.de](mailto:diener@zi-mannheim.de)) oder Dipl.-Psych. Maren Struve (Tel. 0621/1703-923, E-Mail: [struve@zi-mannheim.de](mailto:struve@zi-mannheim.de)) Kontakt aufnehmen.

Carsten Diener

## **Fünf Jahre Suchtmedizinische Klinik am ZI**

In Fortführung seiner Tradition als innovative Forschungseinrichtung wurde am Zentralinstitut für Seelische Gesundheit der erste Lehrstuhl für Suchtforschung in Deutschland geschaffen und eine Klinik und Poliklinik für Abhängiges Verhalten und Suchtmedizin eingerichtet.

Am 1. März 1999 wurden die administrativen Aufgaben aufgenommen und erste Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter eingestellt. Am 1. April 1999 begann die stationäre und ambulante Versorgung von suchtkranken Patienten. Zwischenbilanzen der Arbeit wurden nach einem und nach zwei Jahren gezogen (siehe ZI-Information 1/2000 und 1/2001). Anlässlich des 5-jährigen Bestehens der Klinik soll heute erneut eine Standortbestimmung vorgenommen werden.

### **Krankenversorgung**

Die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter der Stationen (6a und 6b) haben in kürzester Zeit den Vollbetrieb der Klinik aufgebaut. Beide Stationen sind nahezu vollständig ausgelastet. Die mittlere Verweildauer liegt mit rund 18 Tagen im Vergleich zu psychiatrischen Stationen sehr niedrig. Dies bedeutet eine enorme Arbeitsbelastung. Dennoch ist es gelungen, ein therapeutisches Klima von Kompetenz und Akzeptanz zu schaffen, wie uns Patienten immer wieder berichten. Hierfür möchte ich allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Stationen sehr herzlich danken. Nach langwierigen Verhandlungen mit den Krankenkassen gelang es 2001, den angestrebten eigenen Pflegesatz für die Klinik für

Suchtmedizin zu vereinbaren. Wir können die Behandlung seither nach der Psychiatrie Personalverordnung durchführen, was zu einer Aufstockung um eine Pflegekraft führte. Zusätzlich konnte auf Station 6b eine halbe Stelle für Sozialarbeit zur Verfügung gestellt werden. Ein besonders erfreuliches Ereignis stellte der Umzug beider Stationen in das neu renovierte sechste Geschoss im Therapiegebäude dar. In diesem ansprechenden Ambiente werden u. a. qualifizierte Entzugsbehandlungen für alkohol- und medikamentenabhängige Patientinnen und Patienten durchgeführt. Diese Arbeit geschieht in enger Abstimmung mit den ortsansässigen Beratungsstellen ebenso wie mit der Abteilung für Suchttherapie des Zentrums für Psychiatrie Nordbaden. In den zurück liegenden fünf Jahren wurde ein reger Ambulanzbetrieb aufgebaut. Er richtete sich nicht nur an Alkohol- und Medikamentenabhängige, sondern umfasst auch Angebote zur Raucherentwöhnung, für Konsumenten von Partydrogen etc. Im November 2003 wurde schließlich die Substitutionsambulanz für Heroinabhängige in unserer Trägerschaft eröffnet. Sie arbeitet in den vom ZI angemieteten und umgebauten Räumen des Drogenvereins in K3. Für alle Ambulanzen gilt, dass sie in kürzester Zeit ein umfassendes Beratungs- und Therapieangebot aufbauen konnten, was sehr stark nachgefragt wird. So gelang es der suchtmedizinischen Ambulanz ebenso wie der Substitutionsambulanz eine volle Refinanzierung aller Stellen durch Kassenleistungen zu erzielen. Für diesen enormen und höchst kompetenten Einsatz sei allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Ambulanzen sehr herzlich gedankt.

### **Suchtzentrum für Forschung und Lehre mit Tagesklinik**

Nachdem unsere Planungen für dieses Zentrum vom Sozial- und Wissenschaftsministerium akzeptiert worden waren, konnte auch die Finanzierung gesichert werden. Hier ist neben dem Institutsdirektor Prof. Fritz A. Henn und dem Verwaltungsdirektor Winfried Busche insbesondere dem ehemaligen Sozialbürgermeister der Stadt Mannheim, Dr. Hans Martini, zu danken, ohne dessen unermüdlichen und kenntnisreichen Einsatz die Baumaßnahmen möglicherweise nie begonnen worden wären. Die Tagesklinik wird 2005 ihre Arbeit aufnehmen. Seminarräume dienen der Lehre und der Fortbildung niedergelassener Kollegen sowie Treffen mit Selbsthilfegruppen und Beratungsstellen.

### **Forschung**

Von 2001-2004 wurde der Forschungsantrag „Addictive Behavior – Improving Health Care

through Interdisciplinary Research“ vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) finanziell gefördert. Er wurde vom Baden-Württembergischen Suchtforschungsverbund unter meiner Federführung eingereicht und erzielte eine Gesamtfördersumme von 3,7 Mio. €. Im April 2004 wurde ein Fortsetzungsantrag mit einem Volumen von ca. 4 Mio. € erstellt. Erneut kooperieren wir mit den Universitäten Freiburg, Tübingen und Heidelberg, wobei die intensivsten Kooperationen innerhalb des ZI etabliert werden konnten (siehe auch im Internet [www.bw-suchtweb.de](http://www.bw-suchtweb.de)).

Die Zusammenarbeit mit Prof. Manfred Singer und seinen Mitarbeitern von der II. Med. Klinik des Universitätsklinikums Mannheim war ebenfalls in der Einwerbung von Drittmitteln im Rahmen des Landesforschungsschwerpunktprogramms erfolgreich. Unser Antrag „Alkohol und Alkoholfolgekrankheiten – molekulare, genetische und klinische Aspekte“ wurde über insgesamt drei Jahre gefördert. Hinzu kamen vier DFG-Projekte im Rahmen der Normalverfahren (siehe auch unter Lehrstuhl Suchtforschung auf der ZI-Website [www.zi-mannheim.de](http://www.zi-mannheim.de)).

Im BMBF-geförderten nationalen Genomforschungsnetz (NGFN-1) gelang es Prof. Andreas Heinz und Prof. Rainer Spanagel ebenfalls Suchtthemen einzubringen. Nach dem Weggang von Prof. Heinz ging die Verantwortung für den humanen Teil auf Dr. Gunter Schumann über. Diese Förderung bildete die Grundlage für einen größeren von Prof. Spanagel gemeinsam mit Prof. Zimmer aus Bonn koordinierten Antrag im Rahmen des NGFN-2. Hieran ist unsere Klinik mit einem Humanprojekt (Mann, Maier, Schumann) beteiligt. Dagegen gelang die Einbindung von Fragestellungen aus der Suchtforschung in den SFB leider nicht. Zwei entsprechende Anträge von Flor, Mann und Smolka wurden nicht zur Förderung empfohlen. Eine erneute Antragstellung ist im Jahre 2007 vorgesehen.

Neben den genannten Drittmittelprojekten sind Mitarbeiter der Klinik (Dr. Bernhard Croissant und Dr. Michael Smolka) jeweils auch an EU-Projekten beteiligt. DFG-Anträge im Normalverfahren von Dr. Alexander Diehl gemeinsam mit Dr. Gabriele Ende aus der NMR-Forschung sind gegenwärtig in der Begutachtung.

Alle die zuvor skizzierten Errungenschaften, Leistungen und Fortschritte waren nur durch einen überdurchschnittlichen persönlichen Einsatz der Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter der Klinik möglich. Hierfür möchte ich mich bei der Gelegenheit dieses 5-Jahres-Rückblicks ausdrücklich und sehr herzlich bedanken.

Karl Mann

## Die Alzheimer Demenz

### Der aktuelle Stand der Behandlung

Nach den Kriterien der Internationalen Klassifikation psychischer Störungen der WHO (ICD-10) ist ein demenzielles Syndrom durch eine progrediente Verschlechterung mehrerer kognitiver Funktionen bei einem bewusstseinsklaren Patienten gekennzeichnet. Leitsymptom sind Kurzzeit- und Langzeitgedächtnisstörungen bis hin zu Störungen der Orientierung (zur Zeit, zum Ort, zur Person und zur Situation). Darüber hinaus müssen noch Störungen des abstrakt-logischen Denkens, der Kritik- oder Urteilsfähigkeit, der Sprache oder der räumlich-konstruktiven Leistungsfähigkeit vorliegen.

Definition der Demenz nach den Kriterien der ICD 10:

- Abnahme von Kurz- und Langzeitgedächtnis
- Abnahme des abstrakten Denkvermögens
- Abnahme von Urteilsvermögen, Planungs- und Organisationsvermögen. Andere Störungen höherer kortikaler Funktionen, wie Aphasie, Agnosie, visuospatiale Fähigkeiten
- Keine Störung der Bewusstseinslage (außer als Komplikation)
- Beeinträchtigung der Affektkontrolle, des Antriebs oder des Sozialverhaltens
- Die Symptome bestehen seit mindestens 6 Monaten

### Therapeutischen Möglichkeiten

Die therapeutischen Möglichkeiten gründen sich auf vier wesentliche Ansatzpunkte: Medikamentöse Therapie, nichtmedikamentöse Therapie, Umfeldstrukturierung und Angehörigenberatung

Es gibt noch keine Möglichkeit, die Alzheimer-Erkrankung zu heilen. Es gibt aber Medikamente, die für eine längere Zeit eine Symptomverschlechterung aufhalten können. Je früher die Behandlung einsetzt, um so positiver sind die Ergebnisse und damit die Auswirkungen für eine verbesserte Lebensqualität der Betroffenen.

### Substanzen, die in Leitlinien und Therapieempfehlungen positiv bewertet werden

Die Bewertung moderner Antidementiva beruht auf dem Wirksamkeitsnachweis in methodisch adäquaten Studien. Wenngleich noch weiterer Entwicklungsbedarf insbesondere für klinisch sinnvolle Wirksamkeitsparameter bei schwerer Demenz und in Vorstadien der Demenz besteht, so gibt es doch bei Vorliegen einer Demenz einen Grundkonsens über die diagnostischen Kriteriensysteme, die für die Charakterisierung der Studienpopulation verwandt werden sollen.

Dies sind 1. der klinische Gesamteindruck des Arztes, 2. die testpsychologische Leistungsprüfung, 3. die Alltagskompetenz des Patienten unter Berücksichtigung des Eindrucks der Angehörigen oder anderer Pflegepersonen.

### Acetylcholinesterase-Hemmer

Eine wesentliche Therapieoption zur Behandlung der Alzheimer-Demenz stellen im Moment die Acetylcholinesterase-Inhibitoren (AChE-Inhibitoren) (Donepezil, Rivastigmin, Galantamin) dar, deren primärer Wirkmechanismus darin besteht, dass sie die Verfügbarkeit von Acetylcholin an den cholinergen Synapsen erhöhen. AChE-Inhibitoren sind die erste Substanzgruppe, für die eine klare und relevante Wirksamkeit in der Behandlung kognitiver Störungen bei der Alzheimer-Erkrankung während einer zeitlich befristeten Phase innerhalb des natürlichen Verlaufes der Erkrankung unumstritten und umfassend belegt worden ist.

Zusammenfassend lässt sich zum Potential der AChE-Inhibitoren in der Praxis folgendes aus den klinischen Studien schließen, was sich dann auch in den Leitlinien und Bewertungen wieder findet. Allerdings ist die Stärke der Evidenz für die hier referierten Medikamenteneffekte unterschiedlich.

- Alle AChE-Inhibitoren haben eine reproduzierbare Wirksamkeit bei Patienten mit Alzheimer-Erkrankung.
- Die positiven Substanzeffekte zeigen sich im Vergleich zur Placebogabe in Bezug auf die Kognition und das globale Arzturteil.
- Messungen der Alltagsaktivität und des Verhaltens zeigen meist signifikante Verum/Placebo-Unterschiede zugunsten der Verumgabe.
- Signifikante Unterschiede in der Wirksamkeit der verschiedenen AChE-Inhibitoren sind nicht bekannt.
- Ein früher Beginn der Therapie ist sinnvoll - es zeigen sich dann bessere Ergebnisse in der Wirksamkeit der AChE-Inhibitoren.
- Beim Wechsel von einem AChE-Inhibitoren auf einen anderen zeigen sich durch den Zeitraum der Auswaschphase und dem Wiederbeginn Verluste in der Wirksamkeit der AChE-Inhibitoren, eine Umsetzung von einem AChE-Inhibitoren auf einen anderen bei mangelnder Wirksamkeit oder wegen nicht tolerabler Nebenwirkungen ist sinnvoll.
- Nebenwirkungen der AChE-Inhibitoren sind in der Aufdosierungsphase häufiger als unter Erhaltungsmedikation und beinhalten Erbrechen, Übelkeit, Durchfall und Anorexie.

AChE-Inhibitoren können nach der bisherigen Datenlage die Krankheitsprogression bei einer Alzheimer Krankheit nicht verhindern, und es

sind nur wenige Daten von doppelblind Placebo-kontrollierten Studien verfügbar, welche die Anwendung von AChE-Inhibitoren in fortgeschrittenen bis schweren Stadien der Alzheimer-Demenz unterstützen.

#### Glutamatmodulatoren

Der N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptor-antagonist Memantine ist in Deutschland seit 2002 für die Behandlung mittelschwerer bis schwerer Alzheimer-Demenz zugelassen. Für die Pathophysiologie primärer Demenzen ist der Glutamat-gesteuerte, spannungsabhängige NMDA-Rezeptor von besonderer Bedeutung. Während die physiologische, kurze Glutamat-freisetzung die Grundlage für Lernprozesse, Gedächtnisbildung und die Ausbildung der synaptischen Plastizität des Gehirns bildet, führt chronisch freigesetztes Glutamat zu einem lang andauernden neuronalen Calciumeinstrom und letztlich zum Untergang kortikaler und subkortikaler Neurone. Durch Memantine, das als nicht-kompetitiver niederaffiner NMDA-Rezeptor-antagonist wirkt, werden die NMDA-Rezeptoren gegenüber einer dauerhaften Glutamatüberflutung geschützt.

In einer 252 Patienten umfassenden, Placebo-kontrollierten Doppelblinduntersuchung über sechs Monate ergaben sich bei Patienten, die an mittelschwerer bis schwerer Demenz vom Alzheimer Typ leiden, eine signifikante bessere Einschätzung im klinischen Gesamturteil durch den Arzt (CIBIC plus), in der Kognition, gemessen über die „severe impairment battery“ (SIB) und auch in der Alltagskompetenz, ebenfalls gemessen mit einer Skala, die für die Beeinträchtigung bei schweren Demenzen adaptiert wurde. In einer weiteren Studie an Pflegeheimpatienten in schweren Krankheitsstadien zeigte Memantine Überlegenheit gegenüber Placebo bei schweren Demenzen in den Aspekten Pflegeabhängigkeit, Alltagskompetenzen und globalem Arzturteil.

#### Andere Antidementiva (Nootropika)

Nootropika sind Substanzen, die in den 70er und 80er Jahren entwickelt wurden. Seither haben sich sowohl die pathophysiologischen und diagnostischen Konzepte für die häufigsten Demenzformen als auch die Methoden zur Evaluation therapeutischer Effekte entscheidend gewandelt. Nootropika sind definiert als zentralwirksame Medikamente, die höhere integrative Funktionen des Gehirnes verbessern. Die uneinheitlichen Indikationsvorstellungen sowie die verschiedenartigen Patientengruppen, an denen die Substanzen untersucht wurden, machen eine vergleichende Bewertung sehr schwierig. Die Indikationsstellung für diese Substanzen geht in der Praxis weit über das De-

menzsyndrom hinaus. Die Wirksamkeit der älteren Antidementiva ist nicht so gut und methodisch korrekt belegt wie bei den erstgenannten Gruppen. Deshalb stellen diese Medikamente ein eher umstrittenes Kapitel in den Möglichkeiten der Therapie der Demenzen und der Alzheimer Krankheit im Besonderen dar.

#### Kombination von Antidementiva

Eine Kombination von Antidementiva mit unterschiedlichen pharmakologischen Angriffspunkten könnte das Fortschreiten der Alzheimer-Erkrankung stärker hemmen (synergistischer Effekt) als die Therapie mit einer einzelnen Substanzgruppe. Experimentelle Untersuchungen zeigen, dass Acetylcholinesterasehemmer ihren therapeutischen Effekt behalten, wenn man sie mit Memantine kombiniert. Zudem wurden keine Interaktionen zwischen den beiden Substanzgruppen beobachtet.

In einer ersten Studie zu einer Kombination von Donepezil mit Memantine im Vergleich zu Donepezil mit Placebo bei mittelschwerer bis schwerer Alzheimer-Demenz werden bei guter Verträglichkeit positive Effekte berichtet. In dem vom Bundesministerium für Bildung und Forschung geförderten Kompetenznetz Demenzen wird zur Zeit systematisch untersucht, ob eine Kombinationstherapie aus Galantamin und Memantine einer Monotherapie mit Galantamin bei der Verhinderung bzw. Verlangsamung der Progression der MCI (Mild Cognitive Impairment) zu einer manifesten Alzheimer-Demenz überlegen ist.

#### **Nichtmedikamentöse Therapie, Umfeldstrukturierung und Angehörigenberatung**

Für Demenzkranke, die einen ständigen Verlust kognitiver Fähigkeiten erleben, ist es wichtig, sie in den Bereichen zu bestätigen, in denen sie über Ressourcen verfügen. Manchmal reicht es aus, bestimmte „Schlüsselreize“ zu finden, die helfen, einen gewohnten Handlungsablauf in Gang zu setzen. Dabei können ergotherapeutische, musik-, kunst- und tanztherapeutische Ansätze die Bemühungen unterstützen.

Die Umfeldstrukturierung als therapeutische Maßnahme beinhaltet die Einbeziehung von möglichst vielen Bezugspersonen in die Pflege und die Anpassung der dinglichen Umwelt an die Defizite des Erkrankten. Es geht darum, ein Unterstützungsnetz zu knüpfen, um eine Überforderung der pflegenden Angehörigen zu vermeiden. Hier kann die Hilfe durch einen ambulanten Dienst, Entlastung durch eine Tagespflegeeinrichtung, eine Betreuungsgruppe oder auch einen ehrenamtlichen Besuchsdienst ein wichtiger Faktor sein. Darüber hinaus haben sich Selbsthilfegruppen für Angehörige zur Krankheitsbewältigung und -begleitung sehr

bewährt. Auch die rechtliche, finanzielle und soziale Beratung der Angehörigen sollte gewährleistet sein. Die meisten Demenzkranken werden zu Hause von ihren Angehörigen betreut.

Bei der Diagnostik und Therapie der Demenzerkrankungen sind in den letzten Jahren positive Entwicklungen zu verzeichnen; dies hat jedoch nicht immer eine Verbesserung der Versorgungssituation im Umfeld zur Folge. Hier müssen die Bemühungen der an der Versorgung Demenzkranker beteiligten Personen und Institutionen weiteransetzen.

Das Zentralinstitut für Seelische Gesundheit stellt dem an Demenz erkrankten Patienten mehrere der in der Abbildung genannten Versorgungsbausteine bereit:

### **Gedächtnisambulanz mit Angehörigengruppe**

Die Gedächtnisambulanz ist eine hochspezialisierte Einrichtung zur Differentialdiagnose von Hirnleistungsstörungen im Alter. Eine frühzeitige Klärung der Ursache der Erkrankung ist wichtig, damit eine gezielte Therapie begonnen werden kann. Auf diese Weise können rückbildbare Formen erkannt und ursächlich therapiert werden, andere Formen können zumindest in ihrem Verlauf günstig beeinflusst werden. Darüber hinaus wird in der Gedächtnisambulanz ein ganzheitlicher Behandlungsansatz verfolgt der Angehörige und Patienten mit einbezieht und nichtmedikamentöse wie medikamentöse Therapiemaßnahmen umfasst. Der Gedächtnisambulanz ist eine Alzheimer-Angehörigengruppe angeschlossen. Der Untersuchungsablauf beinhaltet eine intensive apparative Diagnostik sowie eine neuropsychologische Testung und ein ausführliches Gespräch mit den Angehörigen. Eine solche ausführliche Betreuung von Patienten und Angehörigen ist in einer Gedächtnisprechstunde auch deshalb möglich, da wir im Rahmen wissenschaftlicher Studien die Erforschung demenzieller Erkrankungen unterstützen. Dadurch kann, gemeinsam mit den Patienten und Angehörigen, langfristig ein Beitrag zur Verbesserung diagnostischer und therapeutischer Möglichkeiten geleistet werden.

### Altentagesklinik

Dies ist eine teilstationäre Einrichtung, die durch die wachsende Zahl alter Menschen mit psychischen Erkrankungen und ihre besonderen therapeutischen Bedürfnisse an Bedeutung gewonnen hat. Ihre Aufgabe ist die weiterführende Diagnostik und die Behandlung akut und chronisch psychisch kranker alter Menschen ist. Der Verbleib der Patienten während der teilstationä-

ren Behandlung in ihrem gewohnten Umfeld verhindert Hospitalisierung und ermöglicht eine direkte Bearbeitung von für die Erkrankung bedeutsamen Umweltfaktoren. Die Behandlung in der Altentagesklinik kann auch dazu beitragen, eine stationäre psychiatrische Behandlung abzukürzen oder vollständig zu vermeiden. Die Patienten der Altentagesklinik sind im allgemeinen über 60 Jahre alt. Aufgenommen werden Kranke, bei denen aus psychiatrischer und häufig aus internistischer Sicht eine ambulante Behandlung nicht ausreicht, eine stationäre Behandlung jedoch nicht unbedingt erforderlich ist. Die Zuweisungen erfolgen zu 70 % aus dem ambulanten, zu 30 % aus dem stationären Bereich. Das Angebot an diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen entspricht weitgehend dem einer stationären Behandlung.

### **Gerontopsychiatrische Station**

Die Behandlung der Patienten folgt einem biologisch-psychosozialen Krankheitskonzept. Die Hauptaufgabe der Station in der gerontopsychiatrischen Behandlungskette ist vor allem die Krisenintervention, besonders bei Patienten mit einer mittelschweren Demenz kann es zu Verhaltensauffälligkeiten kommen, die häufig eine stationäre Krisenintervention erfordern. Zusätzlich stehen die Diagnostik und medikamentöse Behandlung von Patienten mit einer Depression und mit einer Demenz verschiedenen Schweregrades zahlenmäßig im Vordergrund. Für leicht demente Patienten ist auf Station ein Gruppenangebot vorhanden, das Erinnerungstherapie und den Umgang mit kognitiven Veränderungen integriert. Für ältere depressive Patienten wird ein an die Bedürfnisse und Fähigkeiten des älteren Menschen angepasstes Gruppentraining zur sozialen Kompetenz angeboten.

Beate Schmitt, Lutz Frölich

## **Die Betreuung Demenzkranker aus pflegerischer Sicht**

*Dieser Artikel ist Teil eines Referats, das für den Weiterbildungslehrgang 2003/05 der Fachkrankenpflege Psychiatrie an der Weiterbildungsstätte am ZI verfasst wurde:*

Neben der medikamentösen Therapie haben nichtmedikamentöse Therapien und pflegerische Tätigkeiten in der Behandlung Demenzkranker und in der Betreuung ihrer Angehörigen einen wesentlichen Stellenwert.

Mit verhaltenstherapeutischen Ansätzen hat man die meisten Erfahrungen in der Betreuung dementer Menschen. Hier wird vor allem auf die

Technik des Verhaltensaufbaus und -abbaus durch positive Reize also Belohnungen gebaut. Es soll eine Reduktion von störendem Sozialverhalten und eine größere Eigenständigkeit in alltäglichen Situationen erreicht werden. Typische Verhaltensmuster, die die Betreuung dementer Menschen schwierig gestaltet sind z.B. Nahrungsverweigerung, Schmieren mit Exkrementen und fremdaggressives Verhalten gegenüber Personal und Mitpatienten. Diese Therapieform bietet sich vor allem für frühe Stadien der Demenz-Erkrankung an.

### **Das Realitätsorientierungstraining (ROT)**

baut auf dem Grundsatz auf, die noch vorhandenen Fähigkeiten des Betroffenen zu erhalten und zu fördern. Eine weitere Verschlechterung soll verhindert und die Selbständigkeit so lange wie möglich erhalten werden. Des Weiteren soll versucht werden, das Wohlbefinden zu steigern, indem der Patient besser mit der - für ihn manchmal befremdlichen - Umgebung zurecht kommt und sich weniger abhängig fühlt.

Dies basiert auf drei Säulen:

- die Haltung der Betreuer
- das 24-Stunden ROT
- das ROT in der Gruppe

Die Haltung der Betreuer gilt als die schwierigste Komponente, da viele unterschiedliche Charaktere aufeinander treffen können und vor allem viele verschiedene Erfahrungen, die manchmal auch konträr sein können. Vor allem zu Beginn des Projektes müssen ausführliche Besprechungen stattfinden, um eine einheitliche Linie zu fahren, die auch für die Bewohner zu erfassen ist.

Das 24 Stunden ROT versucht, dem Betroffenen den ganzen Tag über Informationen über Zeit, Aufenthaltsort und den ihn umgebenden Personen zu geben, ihn also mit der Realität zu konfrontieren. Im folgenden eine Liste von Orientierungshilfen:

- große, gut zu erkennende Uhren mit Zifferblatt, die an den Aufenthaltsorten der Patienten angebracht werden, am besten mit einem Gongschlag, der zusätzlich das Gehör anspricht und ein Zeitgefühl herstellt
- große Kalender mit jahreszeitlichen Bildern oder einen Abreißkalender
- Jahreszeitliche und saisontypische Rituale und Objekte in die Umgebung einbauen
- feste Zeiten und Abläufe
- klar zu erkennende Symbole an den Türen, den persönliche Dingen, auf dem Bett, die Symbole sollten die Funktion des Raumes widerspiegeln z.B. ein Bett am Schlafraum
- viele persönliche Gegenstände, die der Patient als seine identifiziert

- den Patienten so häufig wie möglich mit seinem Namen ansprechen und sich wenn nötig jeden Tag selbst neu vorstellen, auch den Namen von Mitpatienten häufig fallen lassen
- Bewohner bitten, sich gegenseitig bei kleineren Verrichtungen zu helfen
- Patienten in den Spiegel sehen lassen
- Fotos aus der Vergangenheit aufstellen lassen und den Patienten ab und zu fragen, wer auf den Fotos zu sehen ist und sich eine kleine Anekdote dazu anhören

ROT in der Gruppe sollte ca. einmal pro Woche in einem festen Rahmen stattfinden und von einer therapeutischen Kraft geleitet werden. Grundsatz ist wieder eine Zusammenkunft mit dem Alltag. Es gibt keine direkten Vorgaben, wie dieses zu geschehen hat. Man kann eine aktuelle Zeitung zusammen lesen oder sich gegenseitig vorlesen lassen und darüber diskutieren, gegenseitig kleine Geschichten aus der Vergangenheit austauschen oder eine Gemeinschaftsaufgabe lösen, wie z.B. ein Rätsel.

Als kritische Anmerkung zum Thema ROT ist zu erwähnen, dass diese Therapieform, vor allem, wenn höhere kognitive Prozesse angesprochen werden, wie bei der Gruppentherapie, leicht zu Überforderungen führen kann und die Mitglieder mit Frustration und Scham reagieren lässt, vor allem, wenn es unterschiedliche Schweregrade der Demenz innerhalb einer Gruppe gibt. Es ist also darauf zu achten, dass es nicht zu einer Überforderung kommt und die Wirkung auf jeden Patienten beobachtet wird und im Team besprochen wird. Bei rein informativen Elementen der ROT ist dies weniger zu befürchten.

Wie auch bei der Verhaltenstherapie sind die besten Erfolge in frühen Stadien der Erkrankung zu erwarten. Patienten, die ihr Zimmer nicht mehr finden, weil sie ihren Namen vergessen haben, erinnern sich leider auch nicht mehr an den Teddybären, der mit liebevoller Absicht an der Zimmertür angebracht wurde.

### **Die Validation**

„Jedes Verhalten, einerlei, wie sonderbar es ist, hat eine Bedeutung“. Validation ist ein Begriff aus dem Englischen und wird direkt übersetzt mit „Bestätigung“. Geprägt wurde er durch die amerikanische Sozialarbeiterin Naomi Feil. Nach diesem Prinzip bestätigt man die verwirrte Person in ihrem Erleben und in ihren Gefühlen, anstatt sie zu korrigieren, was ihrer Meinung nach ohnehin erfolglos ist. Nachdem sie in den 60er Jahren Erfahrungen mit der oben beschriebenen ROT gesammelt hatte und überwiegend festgestellt hatte, dass die Resultate oft unbefriedigend waren, versuchte sie einen neuen gegensätzlichen Ansatz zu finden. Sie war der Meinung, dass die Verwirrheitszustän-

de dementer Menschen ihren Sinn haben und ihre Ursache in unbewältigten Konflikten innerhalb der Vergangenheit haben. Körperliche und biologische Erklärungsmodelle lehnte sie eher ab oder schenkte ihnen keine Beachtung. Sie war der Meinung, dass sich demente Menschen in die Vergangenheit zurückziehen um diese Konflikte zu bearbeiten, um vergangene Freude erneut zu erleben, um momentan negative Empfindungen auszublenden und mit angenehmen Erinnerungen zu füllen, in der die Betroffenen noch Kompetenzen hatten.

Sie teilte die Betroffenen in vier Gruppen oder Stadien ein: Stadium 1: leichte Verwirrtheit, Stadium 2: zeitliche Verwirrtheit, Stadium 3: wiederholte Bewegungen, Stadium 4: Vegetieren. Sie hielt ihre Methode für die ersten drei Stadien für gleich gut geeignet. Studien belegen, dass wohl vor allem Menschen vom 2. und 3. Stadium davon profitieren. Für jedes Stadium gibt es ausführliche Handlungsanweisungen, hier beschränke ich mich auf einige praxisrelevante und allgemeine Punkte.

#### Allgemeine Richtlinien für Betreuer von verwirrten Menschen im Rahmen von 24 Stunden Validation

Man sollte dem Patienten nicht widersprechen. Der Patient hat sich zurückgezogen in eine eigene Welt, in der beispielsweise die eigene Mutter noch lebt und er bei dieser Zuflucht sucht. Er möchte fliehen aus seiner misslichen Lage und flüchtet in die Vergangenheit. Leider realisieren die Patienten durchaus, dass die Mutter nicht anwesend ist und sehnen die Person herbei und werden dadurch oftmals traurig und verzweifelt. Es empfiehlt sich nun, dem Betroffenen Fragen zu stellen und sich mit der Beziehung auseinander zu setzen, die er zu seiner Mutter hatte. Man soll nach der Biografie seiner Mutter fragen, wie sie aussah, wie ihr Wesen war und was sie besonders ausmachte. Die Fragen sollen mit „Wie“, „Was“, „Wo“ oder „Wann“ beginnen, also eine eher beschreibende Antwort verlangen.

Gehen Sie bei den Reaktionen auf die Gefühle ein, die aus den Äußerungen der Bewohner sprechen. Die emotionale Botschaft, die hinter augenscheinlich wirren Bemerkungen stehen, die der Patient macht, ist nicht immer einfach zu entschlüsseln und bedarf einiges an Erfahrung und Interpretationsvermögen. Kritisch sei hier angemerkt, dass die Botschaften, die in der Literatur zu finden sind, manchmal auch etwas weit hergeholt klingen und oftmals auch die Fantasie mit ins Spiel bringen. Der Satz eines Patienten: „Ich muss noch den Garten umgraben“, wird in der Literatur beispielsweise mit dem Gefühl der Nutzlosigkeit übersetzt. Es bie-

tet sich also Stoff zur Kontroverse. Achten Sie auf die Mimik und Gestik der Patienten, die meist unmissverständlich zu interpretieren sind. Suchen Sie eine Erklärungsmöglichkeit für wirre Sätze oder unsinnige Worte in der Lebensgeschichte des Patienten. Studieren Sie seine Biografie. Nutzen Sie die Möglichkeiten der nonverbalen Kommunikation: Sprechen Sie die Sinne der Menschen an. Arbeiten Sie mit allem, was Ihnen zur Verfügung steht. Ein Lächeln, ein freundlicher Blick, ein sanftes Berühren, ein kräftiger Händedruck, eine warme Umarmung. Es ist vieles erlaubt, was im ersten Moment unkonventionell erscheint. Keinesfalls sollten solche Aktionen aber den Eindruck erwecken, man spielt mit einem Kleinkind. Die eigene und die Würde des Patient ist oberstes Gebot. Sprechen Sie die Sprache des Betroffenen, benutzen Sie seine Redensarten, seine Vokabeln und Ausdrucksweise, der Patient wird sich besser verstanden fühlen und besser reagieren. Idealerweise sprechen Sie seinen Dialekt. Manchmal kann es helfen, den Kranken mit seinem Vornamen anzusprechen. Imitieren Sie seine Bewegungen, soweit es das Umfeld zulässt. Der Patient wird zumindest nachfragen, warum Sie das machen und sich im Idealfall Gedanken über das eigene Verhalten machen. Das Imitieren sollte mit Vorsicht vorgenommen werden es ist z.B. auch dadurch zu erreichen, dass man die Bewegung nur andeutet.

#### Kritik an der Validation

Wenn man sich mit der Literatur beschäftigt, lässt man sich gerne mitreißen und faszinieren von den theoretischen Grundlagen, die der Validation zugrunde liegen. Diese haben mit Sicherheit auch ihre Berechtigung; die Prinzipien und humanistischen Ansätze der Validation sind ohne Frage umsetzbar und schaden dem Patienten nicht, aber man sollte auch keine allzu großen Erwartungen an den Patienten und vor allem nicht an sich selbst haben. Der Grundsatz, dass die Demenz nicht heilbar ist und es einzig und allein um eine Verbesserung der Lebensqualität geht, muss stets im Bewusstsein sein und schützt vor Frustration beim Pflegenden.

#### **Basale Stimulation**

Der Begriff der basalen Stimulation wurde ursprünglich von Prof. Dr. Andreas Fröhlich geprägt, der diese Methode für behinderte Kinder einsetzte. Weiterentwickelt und übertragen in die Erwachsenenpflege wurde sie von der Krankenschwester Christel Bienstein. Das Prinzip beruht darauf, dass Menschen ihre Umwelt mit allen fünf Sinnen wahrnehmen können und nach Möglichkeit auch sollten. Geschieht dies nicht, kommt es zu einer Verarmung der Wahr-

nehmung und zu einem Orientierungsverlust. Deshalb ist es auch wichtig, darauf zu achten, die Sinne abwechselnd zu nutzen, um eine völlige Erfassung der Umwelt zu gewährleisten. Innerhalb der Klinik oder einer Einrichtung für ältere und demente Menschen werden sehr häufig nur wenige Sinne wirklich regelmäßig genutzt. Dies sind meist die Augen und Ohren, allenfalls noch der Geschmacksinn. Geruchs- und Tastsinn werden meist völlig stiefmütterlich behandelt. Ziel ist es also, den Menschen mit allen seinen Sinnen am Leben teilhaben zu lassen.

#### Definition Taktile Abwehr

Alle unbekanntes Sinnesreize, die auf einen Menschen einwirken, vor allem, wenn sie plötzlich, unvorbereitet und besonders stark sind, oder in schneller Abfolge sich verändern, verursachen eine taktile Abwehr. Das ist ein allgemein gültiges Phänomen. Bei gesunden und orientierten Menschen liegen die taktile Abwehr und ihr Gegenpol, die menschliche Neugier, in einem gesunden Gleichgewicht; nicht so bei verwirrten oder nicht näher beschriebenen Hirnschäden.

Setzt die taktile Abwehr ein, wehrt der Patient mit der Hand oder dem ganzen Arm ab oder gibt Laute von sich, die seinen Unwillen zum Ausdruck bringen. Von daher gilt es die oben genannten Auslöser zu vermeiden, in dem man schnelles, hektisches und punktuell Handeln direkt am Patient vermeidet und ihn jederzeit über den bevorstehenden Handlungsstrang informiert. Ein häufiges Beispiel ist das Benutzen von kühlem Hautdesinfektionsmittel bei Injektionen ohne vorherige Warnung. Das Argument, der Patient kenne das allmorgendliche Ritual bereits seit Jahren, gilt in diesem Fall nicht, denn wir haben es mit Demenzen zu tun und es könnte sein, dass es für den Patient jeden Morgen das erste Mal ist. Das heißt, er erschreckt sich jeden Morgen aufs Neue und wird lernen, dass das Betreten der Schwester mit Unangenehmem verbunden ist und sich in taktile Abwehr begeben.

#### Autostimulation- ein Hilferuf? Oder doch ein Pflegefehler?

Jede Pflegekraft kennt dieses Verhalten: Ältere und demente Menschen liegen im Bett, zerran an der Bettdecke, zerpfücken ganze Großpackungen an Windeln, reißen sich Haare raus, spielen mit ihren Ausscheidungen oder kratzen am Nachttisch, bis sie vor Erschöpfung einschlafen oder die Schwester ihnen alles aus ihrer Reichweite räumt. Diese Menschen tun das, weil es sonst niemand tut. Sie erleben die Welt nur noch in einem kleinen Radius, haben keine Anreize mehr und keine angenehmen

Sinneserlebnisse mehr wie beispielsweise einen schönen Duft. Also schreiten sie zur „Selbsthilfe“.

Der Kreativität sind in der basalen Stimulation kaum Grenzen gesetzt, abgesehen von personellen und zeitlichen natürlich.

Folgend einige Beispiele:

- anregende Ganzkörperwaschungen, mit duftenden Waschzusätzen
- Spaziergänge an der frischen Luft, auch im Winter, denn Kälte wirkt belebender als Wärme
- Einreibungen mit Lotionen
- Duftbrunnen mit ätherischen Ölen, Parfüms
- Igelbälle, Sisalbürsten
- Vibrierende elektrische Geräte wie Zahnbürste und Rasierapparat
- Leuchtende Farben und lebendige Bilder
- Senso- und Genussgruppen
- Mitarbeit bei der Nahrungszubereitung, Mitarbeit im Gartenbereich
- Kontakt zu Kindern und Tieren ermöglichen
- Lieblings Speisen und -getränke besorgen
- Gemeinsames Betrachten von Fotos und Bildern aus der Vergangenheit
- Geschichten erzählen lassen
- Musik mit Bewegung kombinieren, Lieder singen

Dies sind nur wenige von unzähligen Möglichkeiten, die zur Verfügung stehen. Manche sind nur im häuslichen oder im Heimbereich und mit entsprechend viel Zeit möglich. Man kann Angehörige und Bekannte involvieren, die häufig dankbar sind für Ideen. Noch zu erwähnen ist, dass darauf zu achten ist, dass die Hörgeräte funktionieren und Brillen die nötige Dioptrienzahl aufweisen.

#### **Pflegerische Aspekte bei demenziellen Erkrankungen**

Im Zentrum der somatischen Pflege bei demenzten Menschen, vor allem in den späteren Stadien, stehen die Prophylaxen. Hierzu gehören: Pneumonie-, Obstipations-, Dekubitus-, Thrombose- und Kontrakturenprophylaxe. Des Weiteren:

- Besondere Beobachtung der Haut, vor allem im Intimbereich, der durch Inkontinenz stark belastet sein kann
- Ausreichende Flüssigkeits- und Nahrungsaufnahme gewährleisten, evt. bilanzieren
- Gewichtskontrolle, zur Ödemerkenung
- Versorgung von bestehenden Decubiti
- Evtl. Versorgung von Kathetern und Magensonden
- Mobilisierung aus prophylakt. Gründen
- Medikamenteneinnahme überwachen
- Fußpflege
- Vitalwertkontrolle inklusive Blutzucker und Diabetes-Management

### **Die Unterstützung betreuender Angehöriger**

Die Diagnose einer Demenz verändert nicht nur das Leben des Betroffenen, sondern auch das seines gesamten Umfeldes einschneidend und langfristig. Angehörige müssen sich nicht nur um pflegerische und organisatorische Dinge kümmern, sondern auch mit enormer psychischer Belastung fertig werden.

Die Erkrankung führt nicht nur zu einem deutlichen körperlichen Abbau, sondern auch zu einer Wesensveränderung. Der seit langem bekannte und vertraute Mensch wird hilflos und schwierig, evtl. sogar launisch und aggressiv. Das tut weh und ist nur schwer zu verkraften. Professionelle Unterstützung ist von Nöten, damit die Familien nicht alleingelassen werden und sie sich in optimaler und geschulter Weise um den Betroffenen kümmern können. Nur ca. 13% der Angehörigen nehmen fremde Hilfe in Anspruch.

Das Angebot besteht aus Gesprächsgruppen, Internetforen, Beratungsstellen und Selbsthilfegruppen. Es gibt Kurse und Therapiegruppen für pflegende Angehörige, Kurzzeitpflegeplätze und Tagesstätten. Als letzte Station folgt meist das Pflegeheim, wenn die Familie die Betreuung des Kranken nicht mehr bewerkstelligen kann. Dies ist bei vielen Angehörigen mit Scham- und Schuldgefühlen besetzt. Zu Unrecht, denn die Betreuung oder die Pflege kann ganze Familien oder gar einen Einzelnen an die Grenzen physischer und psychischer Belastungen bringen. Sich dieses einzugestehen, ist kein Zeichen von Aufgabe.

Eine überregionale Anlaufstelle für Betroffene und Angehörige ist die  
Deutsche Alzheimer Gesellschaft e.V.  
Kantstraße 152,  
10623 Berlin  
Telefon : 030/31 50 57 33, Fax :030/1 50 57 35  
Internet: [www.deutsche-alzheimer.de](http://www.deutsche-alzheimer.de)

Marc Schalber

### **Borderline-Störung**

#### Zur Behandlung im stationären Setting

Noch vor wenigen Jahren galt die Borderline-Störung (BPS) als eine chronisch verlaufende, schwierig zu behandelnde Störung mit hohen Suizidraten. Die Diagnostik war unscharf und abhängig davon, welcher therapeutischen Schule der jeweilige Behandler angehörte. Die Grundlagenforschung war im Vergleich zu anderen, ähnlich relevanten psychiatrischen Störungsbildern wenig entwickelt. Dabei leiden fast 2% der erwachsenen Bevölkerung unter Borderline-Störungen, der Anteil im Jugendalter

derline-Störungen, der Anteil im Jugendalter scheint noch höher zu sein.

Erst Anfang der neunziger Jahre wurde mit der „**Dialektisch Behavioralen Therapie**“ (DBT) von Marsha Linehan (Seattle/USA) ein störungsspezifisches Behandlungskonzept entwickelt, dessen Wirksamkeit empirisch abgesichert werden konnte. Eine der zentralen Vorgaben der DBT ist die Annahme, dass Borderline-Patientinnen primär unter Störungen der Emotionsregulation leiden. M. Linehan postulierte, dass diese Patientinnen sensitiver sind gegenüber auslösenden Reizen, dass die Emotionen stärker und ausgeprägter sind und dass die Rückbildung der emotionalen Erregung auf Normalniveau deutlich länger dauert. Die DBT zielt daher folgerichtig primär auf die Verbesserung der Emotionsregulation indem sog. „Skills“, also spezifische Fertigkeiten vermittelt werden, welche die Patientin befähigen, besser mit Hochstress-Situationen umzugehen, ihre Gefühle frühzeitig wahrzunehmen und zu modulieren und erfolgreicher mit Mitmenschen umzugehen.

Im Nachklang der ersten therapeutischen Erfolge der DBT setzte ein mittlerweile recht umfangreicher Forschungsprozess ein, der insbesondere die neurobiologischen Grundlagen von Störungen der Emotionsregulation bei Borderline-Patientinnen im Blickpunkt hat. Die klinischen Annahmen von M. Linehan konnten experimentell weitgehend bestätigt werden.

Heute gliedert man die **Symptomatik** der Borderline-Patientinnen in fünf Dimensionen:

1. Störungen der Affektregulation
2. Störungen der Impulskontrolle
3. Kognitive Störungen
4. Störungen im zwischenmenschlichen Bereich
5. Störungen der Identität

Es gilt mittlerweile als gesichert, dass einige Areale des zentralen Nervensystems, die bei der Emotionsregulation eine maßgebliche Rolle spielen, strukturell und funktionell verändert sind. Dies betrifft insbesondere die Amygdala, den Hippokampus, Gebiete des präfrontalen Kortex und des vorderen Cingulum. Auf neuroendokrino-logischer Ebene gibt es Hinweise für Störungen des serotonergen Systems und der HPA-Achse sowie des Opiat-Systems.

Ursächlich wird derzeit (wie bei den meisten psychiatrischen Störungsbildern) ein Zusammenwirken von genetischen Faktoren und belastenden Erfahrungen in der Kindheit und Jugend angenommen. Viele (aber bei weitem nicht alle) Patientinnen berichten über schwere

Missbrauchserfahrungen und leiden unter deren Folgen (Alpträume, dissoziative Symptome, Hypersensitivität, Flashbacks usw.). Ob das sehr schlecht ausgeprägte Selbstwertsystem nun Folge des Traumas ist, oder seine Wurzeln anderweitig findet, ist unklar. Sicher ist, dass fast alle Patientinnen sich als minderwertig, nicht achtenswert und unzulässig erleben. Die meisten meiden daher soziale Herausforderungen aus Angst vor Versagen und fühlen sich in (gesunden) Gruppen oft äußerst unwohl. Hinzu kommt eine ausgeprägte Angst davor, verlassen zu werden und alleine zu sein. Gerade das Zusammenspiel so widersprüchlicher Selbstkonzepte macht es für die Patientinnen oft schwierig, das Zusammenleben mit ihren Mitmenschen harmonisch zu gestalten. Die meisten Beziehungen sind sehr anstrengend und oft auch von Gewalt geprägt. Die „sozialen Karrieren“ der Borderline-Patientinnen entwickeln sich folgerichtig meistens nicht entsprechend ihrer intellektuellen Leistungsfähigkeit, was wiederum zu Frustrationen und zur Verstärkung negativer Selbstbilder führt.

### **Die Therapie**

Als multimodales Therapiekonzept integriert die DBT ein weites Spektrum an therapeutischer Methodik und berücksichtigt die jeweilige individuelle Ausgestaltung der Borderline-Symptomatik. Das theoretische Konzept basiert auf einer biosozialen Entstehungstheorie, auf den Gesetzen der Lerntheorie und der Verhaltenstherapie sowie des ZEN. Letzterer vermittelt insbesondere die Kunst des Annehmens schweren Leides und erlittener Traumatisierung und balanciert damit die stark auf Veränderung drängenden verhaltenstherapeutischen Prozesse.

### **Ambulante DBT**

Schon aus ökonomischen Gründen sollte die DBT zunächst ambulant angeboten werden. Obgleich mittlerweile sechs kontrolliert randomisierte Studien vorliegen, die eine Überlegenheit der ambulanten DBT gegenüber herkömmlichen, unspezifischen Behandlungen nachweist, bedarf es noch einiger Klärungsprozesse mit den Kostenträgern, bis die Finanzierung der ambulanten DBT gewährleistet wird. Dies liegt insbesondere daran, dass zeitgleich Einzeltherapie, Gruppentherapie, Telefon-Krisenintervention und Supervisionsgruppen finanziert werden müssten. Eine Gruppe von niedergelassenen Kollegen im Darmstädter Raum konnte im Rahmen eines Modellprojektes mittlerweile über 60 Borderline-Patientinnen behandeln und die stationären Aufnahmen dabei drastisch reduzieren. Es gilt also als gesichert, dass ambulante DBT auch in Deutschland sowohl gute

therapeutische Ergebnisse zeigt, als auch wesentlich kosteneffektiver ist, als traditionelle Behandlung mit häufigen stationären Aufnahmen.

### **Stationäre DBT**

Gerade weil die ambulante Behandlung gegenwärtig von den Kassen noch nicht finanziert wird, und weil es zudem noch zu wenig gut ausgebildete DBT-Therapeuten gibt, eröffnet sich mit der stationären DBT eine zwar teure aber sehr effektive Alternative.

### Rahmenbedingungen und Struktur

Ähnlich wie bei der stationären Behandlung von Essstörungen, Angsterkrankungen oder Zwangsstörungen hat es sich als sinnvoll erwiesen, Patientinnen mit BPS auf Spezialstationen zusammenzuführen. Das Behandlungsteam kann somit Erfahrungen sammeln und die Patientinnen können von Mitpatientinnen lernen. Von entscheidender Bedeutung ist, wie unter ambulanten Behandlungsbedingungen auch, dass eindeutig zwischen Vorbereitungs- und Therapiebedingungen unterschieden wird. Primäres Ziel während dieser Phase ist neben der Diagnostik die Klärung der gegenwärtigen Notlage und die Motivation der Patientin, sich für die Behandlung (Stufe I) zu entscheiden. Um Missverständnissen vorzubeugen: Die Motivationsklärung während der Vorbereitungsphase erfordert hohe therapeutische Kompetenz und geschulte Therapeuten. Der spätere Therapieverlauf, Compliance und Sicherheit der Patientin hängt in entscheidendem Maße von der Qualität der Vorbereitungsphase ab.

Übergreifendes Ziel ist, eine professionelle Arbeitsatmosphäre zu kreieren. Das heißt in erster Linie ein Umfeld zu schaffen, das funktionales Verhalten verstärkt und dysfunktionales Verhalten löscht oder negativ sanktioniert.

Die Regeln der DBT gelten in gleichem Maße für Patientinnen wie für das Team. Wir bringen den Patientinnen bei, auch affektiv belastende Situationen nicht zu bewerten, sondern zu beschreiben, das heißt zu trennen zwischen Beobachtung und Interpretation. Daher gilt auch für jedes Teammitglied, auf bewertende Urteile oder Deutungen zu verzichten. Termini wie „agieren“, „manipulieren“ oder „spalten“ werden in der DBT grundsätzlich nicht benutzt. Genaue Beobachtungen der Verhaltensebene beinhalten wesentlich mehr Information und schützen vor Machtgefälle. Wann immer möglich, werden strukturelle Entscheidungen für die Patientinnen transparent gemacht.

## **Hierarchische Gliederung der Behandlungsziele im stationären und teilstationären Setting**

- I. Aufbau von Überlebensstrategien zur Bewältigung suizidaler Verhaltensmuster
- II. Aufbau von Therapiecompliance an Stelle von therapieschädigenden Verhaltensmustern
- III. Befähigung zur ambulanten Therapie
  - a.) Aufbau von Fertigkeiten zur Bewältigung von akutem ambulanten Problemverhalten
  - b.) Aufbau von Fertigkeiten, um Hospitalisierung und Behandlungsverlängerung zu verhindern
  - c.) Aufbau von Fertigkeiten, um die Wahrscheinlichkeit einer Wiederaufnahme zu verringern

### I. Aufbau von Überlebensstrategien zur Bewältigung suizidaler Verhaltensmuster

Die vordringlichste Aufgabe im stationären Bereich ist sicherlich die Bewältigung suizidaler Krisen. Wann immer suizidale Handlungsimpulse auftreten, sind diese also vorrangig zu behandeln. Die therapeutischen Interventionen orientieren sich an den Vorgaben, wie sie für die ambulante Einzeltherapie geschildert wurden.

Die Bearbeitung suizidaler Krisen im stationären Setting im Besonderen birgt große Vorteile und große Nachteile: Die Vorteile lassen sich weitgehend unter dem Aspekt der Sicherheit zusammenfassen: Natürlich ist das Risiko, einen Suizidversuch zu unternehmen oder zu vollenden unter stationären Bedingungen geringer als wenn die Patientin alleine zu Hause ist. Der Zugang zu Medikamenten oder Waffen ist schwieriger, es gibt Ansprechpartner und Beobachter, die rasch reagieren können.

Andererseits besteht die erhebliche Gefahr, durch Aufmerksamkeit, Zuwendung oder auch durch „Einsperren“ suizidale Krisen zu verstärken und damit Teufelskreise zu initiieren, die schlecht zu durchbrechen sind, zu langen Liegezeiten und Hospitalisierung führen. Den Ausweg aus diesem Dilemma bieten genaue Verhaltensanalysen. Nur so kann man klären, ob die Suizidgedanken unmittelbar an Auslöser gekoppelt sind oder ob sie durch Konsequenzen aufrechterhalten werden. Aktive Hilfestellung bei der Vermeidung der Auslöser bzw. bei der Problemlösung ist in ersterem Fall anzuraten, Entkoppelung von verstärkenden Konsequenzen und dysfunktionalem Verhalten in letzterem.

### II. Aufbau von Therapiecompliance an Stelle von therapieschädigenden Verhaltensmustern

Zu den therapiegefährdenden Verhaltensweisen, wie sie auch im ambulanten Setting auftre-

ten können, kommen unter stationären Bedingungen zwei Kategorien hinzu:

1. Verhaltensweisen, die Mitpatientinnen daran hindern, von der Therapie zu profitieren
2. Verhaltensweisen, die die Grenzen der Institution überschreiten

1. Mitpatientinnen störende Verhaltensweisen: Zunächst sei nochmals darauf hingewiesen, dass entgegen weit verbreiteter Vorurteile Borderline-Patientinnen sich häufig gegenseitig sehr gut verstehen und sich ausgesprochen gut und kompetent unterstützen können. Kommt es zu Schwierigkeiten oder Streitigkeiten, so ist es sicherlich nicht erstes Ziel, diese Konflikte zu vermeiden, sondern die Fähigkeit, mit Konflikten umzugehen, zu verbessern. Die Problemzonen im Umgang mit Mitpatientinnen gliedern sich wieder in zwei Kategorien: Probleme, die aus engen und zu dichten Beziehungen entstehen und Probleme, die aus Streitigkeiten und Feindseligkeiten entstehen.

Zur ersten Kategorie gehören das Erzählen von traumatischen Ereignissen, Inhalten von Flashbacks oder Alpträumen. Da gleichfalls traumatisierte Patientinnen durch diese Inhalte häufig stark labilisiert werden, jedoch in den Anfangsphasen häufig Schwierigkeiten haben, sich gegen Erzählungen dieser Art zu verwehren, ist während des stationären Aufenthaltes jede Kommunikation über traumatische Inhalte untersagt. Ein klassischer, weil unauflösbarer Konflikt ergibt sich auch aus der vertrauensvollen Mitteilung, „du, ich vertraue dir jetzt an, dass ich mich nach Entlassung töten werde, und ich vertraue auf deine Freundschaft und darauf, dass du dies niemandem mitteilen wirst.“ Was immer die ins Vertrauen gezogene Mitpatientin auch unternehmen wird, sie wird von Schuldgefühlen geplagt sein. Die Stationsregel lautet daher: „Wann immer Sie von einer Patientin erfahren, dass sie konkrete Suizidabsichten mit sich trägt, so sind Sie verpflichtet, dies dem Team zu melden.“ Die adäquate Antwort auf diese Mitteilung wäre also: „Nachdem du mir dies mitteilst und du weißt, dass ich es melden muss, gehe ich davon aus, dass du genau diese Meldung beabsichtigst.“

2. Verhaltensweisen, die die Grenzen der Institution überschreiten

Jede Institution, die psychotherapeutische Behandlung anbietet, organisiert sich in Regeln. Diese dienen primär dazu, den reibungslosen Ablauf zu gewährleisten und komplexe Kommunikationsabläufe zu vereinfachen. In der DBT gilt: „Jede Regel ist dazu da, um Ausnahmen zu begründen.“ Das heißt, es gilt, eine Balance zwischen rigider Einhaltung der Strukturen und individueller Flexibilität zu wahren. Verhaltens-

weisen, welche diese Balance stören, können sowohl vom Team, als auch vom Patienten als auch von den Mitpatienten ausgehen. Je nach Stil des Hauses besteht die primäre Gefahr in zu rigiden und starren Strukturen, die den Patienten auch noch „zu deren Wohl“ verkauft werden, oder in zu flexiblen, weichen Strukturen, die wenig Klarheit geben und Gelegenheit zu unnötigen, pseudodemokratischen langfädigen Diskussionen anreichern. Jede Station sollte sich jedoch klare und transparente „Grundregeln“ geben. Diese beinhalten den Umgang mit Drogen und Alkohol auf Station, den Umgang mit Fremdaggressivität, sowie den Umgang mit suizidaler Kommunikation.

### III. Befähigung zur ambulanten Therapie:

a.) Aufbau von Fertigkeiten zur Bewältigung von akutem ambulanten Problemverhalten

Die Schlüsselfrage, die sich jeder Mitarbeiter und die Patientin vergegenwärtigen müssen lautet: „Weshalb wird die Patientin gegenwärtig stationär behandelt und nicht ambulant?“

Die Klärung dieser so einfachen Frage ist häufig schwierig und komplex. Sie steht am Beginn jeder Therapie (Stufe I). Als akutes ambulantes Problemverhalten werden alle Bedingungen beschrieben, die eine effektive ambulante Behandlung derzeit verunmöglichen. Dies kann etwa daran liegen, dass die Patientin in ihrem Umkreis keinen kompetenten Therapeuten findet oder dass der jeweilige Therapeut sich nicht mehr in der Lage sieht, mit ihr weiter zu arbeiten. Bisweilen sind die selbstschädigenden Verhaltensmuster so schwerwiegend (z.B. Blutentnahmen bei niedrigen Hämoglobin-Werten), dass behördliche Auflagen eine stationäre Behandlung erzwingen, manchmal wird das Verhalten der Patientin von ihrer Wohngruppe nicht mehr toleriert. Eine Vielzahl unterschiedlicher Gründe also, die eine Vielzahl unterschiedlichster Lösungen bedingen. Immer aber sollte der primäre Behandlungsfokus so gewählt werden, dass nach Beendigung der Therapie die ambulante Behandlung entweder eingeleitet oder fortgesetzt werden kann. Es erscheint also wenig hilfreich, mit einer Patientin, die in ihrer Umgebung keinen ambulanten Therapeuten findet, der bereit und kompetent ist, mit Borderline - Patientinnen zu arbeiten, unter stationären Bedingungen die Bearbeitung von traumatischen Erfahrungen einzuleiten oder an Selbstschädigungen zu arbeiten.

b) Aufbau von Fertigkeiten, um Hospitalisierung und Behandlungsverlängerung zu verhindern

Tendenzen, die stationäre Behandlung zu verlängern, sind verständlich und eher die Regel als die Ausnahme. Der stationäre Rahmen bildet für Borderline-Patientinnen (leider) häufig

ideale Bedingungen: Professionelle Helfer, die auch auf schwierige interaktionelle Muster nicht mit Beziehungsabbruch drohen, Schutz vor Alleinsein, verständnisvolle Mitpatientinnen, Schutz vor Leistungs-Anforderungen, häufig die Bestätigung negativer Selbsteinschätzung „Ich bin der letzte Dreck, ich bin anders als alle anderen, ich bin völlig verrückt.“; Gerade weil diese Bedingungen so ideal sind, muss diese Gefahr von Anfang an benannt werden. Die Patientin muss über Lerngesetze, Verstärker und Kontingenzmanagement aufgeklärt werden, um so frühzeitig mit ihr zusammen dieser Tendenz gegen zu steuern. Bisweilen erscheint es sinnvoll, die Behandlung zu verlängern: Immer dann und nur dann, wenn die Patientin sich stark bemüht, ihre Entlassung vorzubereiten. Als Beispiele wären Arbeitsbelastungsversuche anzuführen oder die stufenweise Erprobung des nächtlichen Aufenthaltes zu Hause oder in Hotels. Sicherlich kontraindiziert (aber leider sehr häufig), sind Behandlungsverlängerungen, die an eine Verschlechterung der Symptomatik gekoppelt werden.

c) Aufbau von Fertigkeiten, um die Wahrscheinlichkeit einer Wiederaufnahme zu verringern

Wie bereits ausgeführt, liegt die Wahrscheinlichkeit für eine Borderline-Patientin, nach stationärer Behandlung im nächsten Jahr erneut aufgenommen zu werden, im Schnitt bei 80%. Eine Analyse der jeweiligen Umstände, die zu den stationären Aufenthalten geführt haben, gehört daher bereits in die Stufe I der Therapieplanung und sollte die Wahl des Behandlungsfokus spätestens in Stufe III der stationären Behandlung, also während der Vorbereitung auf die Entlassung, prägen.

### **Stand der Forschung**

Die Wirksamkeit dieses stationären DBT-Behandlungskonzeptes wurde an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie Freiburg im Rahmen einer kontrollierten Studie überprüft. Verglichen mit Patientinnen in einer Wartegruppe zeigten die behandelten Patientinnen vier Wochen nach Entlassung signifikante Verbesserungen in allen psychopathologisch relevanten Dimensionen. Die mittleren Effektstärken lagen bei 0.8, was für einen starken Effekt spricht.

Zwei Jahre nach Entlassung zeigten sich diese Effekte als weitgehend stabil. So hoffnungsfroh dies klingen mag, muss man jedoch anmerken, dass lediglich etwas mehr als die Hälfte der behandelten Patientinnen von dieser (ersten) stationären Behandlungsphase profitiert. Derzeit wissen wir noch wenig über Prädiktorvariablen für den Therapieerfolg. Es ist eine der

Forschungsaufgaben, die sich unser Team am ZI gestellt hat, diese Prädiktorvariablen zu erfassen und die Behandlung insbesondere für die Non-Responder zu verbessern.

Martin Bohus

**Prof. Dr. Martin Bohus** ist seit Oktober 2003 Ärztlicher Direktor der Klinik für Psychosomatik und Psychotherapeutische Medizin. Er tritt damit die Nachfolge von Prof. Dr. Dr. Heinz Schepank an,



der 1998 emeritiert wurde. Er ist Ordinarius für Psychosomatische Medizin an der Fakultät für Klinische Medizin Mannheim der Universität Heidelberg. Prof. Bohus kommt aus Freiburg, wo er an der Klinik von Prof. Dr. Berger seit 1992 als Oberarzt tätig war. Seine Forschungsschwerpunkte sind u.a. die Psychotherapieforschung und die Borderline-Persönlichkeitsstörung. Seit 1997 leitete er mehrere DFG-Projekte, 2002 wurde Freiburg in Kooperation mit dem Biozentrum der Universität Basel von der Borderline Personality Research Foundation (BPDRF) unter Leitung von Eric Kandel als einziges europäisches „Center of Excellence“ zur Erforschung von Pathologie und Behandlung der Borderline-Störung ausgewählt. Die Forschung zielt auf die Integration klinischer und neurobiologischer sowie neurophysiologischer Untersuchungen zur Affektregulation.

## Wenn wir nicht vergessen können ...

Die Rolle von Gedächtnisstörungen bei der Posttraumatischen Belastungsstörung

Traumatische Ereignisse wie z. B. das Zugunglück von Eschede, die Flugschaukatastrophe von Ramstein oder das Bergbahnunglück am Kitzsteinhorn führen bei Personen, die einer solchen Erfahrung ausgesetzt sind, oft zu lang anhaltenden negativen psychischen Folgeerscheinungen. Solche Traumatisierungen, die insbesondere in Zusammenhang mit Kriegen wie z. B. dem Vietnamkrieg beschrieben worden sind, können jedoch auch nach Vergewaltigung, nach schweren Operationen oder z. B. bei Personen, die im Rettungsdienst tätig sind, auftreten. Dauern diese negativen Folgen eines Traumas länger als einen Monat an, so spricht man von einer posttraumatischen Belastungsreaktion. Diese ist gekennzeichnet durch das ungewollte Wiedererleben der traumatischen Situation, durch die Vermeidung von Reizen, die mit dem Erlebten zusammenhängen und durch eine andauernde Übererregung, wie z. B. Schlafstörungen, Reizbarkeit oder übertriebene Wachsamkeit.

### Aktueller Stand der Forschung

Die Forschung im Bereich der posttraumatischen Belastungsstörung (PBS) beschäftigt sich zunehmend mit der Frage, warum manche Menschen nach einem traumatischen Ereignis eine solche Belastungsreaktion entwickeln, andere dagegen nicht. Aufgrund zahlreicher Untersuchungen geht man heute davon aus, dass veränderte Gedächtnis- und Lernprozesse eine wesentliche Rolle spielen. Dabei wird vor allem eine Abspaltung von unbewussten und bewussten Erinnerungen an das traumatische Ereignis angenommen, und zwar in dem Sinne, dass Betroffene sich nicht oder nicht an alle Einzelheiten des Traumas erinnern können, zugleich aber die traumatische Situation wie vor ihrem inneren Auge wiedererleben und so denken, fühlen oder handeln, als wären sie wieder in dieser traumatischen Situation (sog. Flashbacks). Es wird vermutet, dass sich das unbewusste Traumagedächtnis aufgrund von Lernprozessen während und in der Folge des traumatischen Erlebnisses herausgebildet und verfestigt hat. Aufgrund des entstandenen Gedächtnisnetzwerkes können Reize, die mit dem Trauma in Verbindung stehen, eine automatische Angstreaktion auslösen.

## Eigene Untersuchungen

Am Lehrstuhl für Neuropsychologie (Prof. Dr. Herta Flor) wurden zwei Untersuchungen durchgeführt, die sich mit dem bewusst zugänglichen Traumagedächtnis sowie den unbewussten traumatischen Erinnerungen und deren Verarbeitung im Gehirn beschäftigten. Untersucht wurden hierfür 15 gesunde Kontrollprobanden, welche niemals ein traumatisches Ereignis erlebt hatten und 30 Opfer der Flugschaukatastrophe in Ramstein (1988), wovon etwa die eine Hälfte eine posttraumatische Belastungsreaktion aufwies und die andere Hälfte keine oder nur sehr wenige Beschwerden berichtete.

In der ersten Studie wurden den Probanden auf einem Computerbildschirm Fragen zu ihrem erlebten Trauma, anderen Unglücken sowie neutralen Ereignissen präsentiert. Nach einer Pause von vier Sekunden folgte die Darbietung fünf verschiedener Antwortalternativen, von denen die Personen die ihrer Meinung nach richtige Antwort per Tastendruck auswählen mussten. Während der gesamten Untersuchung wurden das Elektroenzephalogramm (EEG), die Herzrate sowie die Hautleitfähigkeit, ein Maß für die Erregung der Probanden abgeleitet. Es zeigte sich, dass Opfer der Ramsteinkatastrophe mit einer posttraumatischen Belastungsreaktion keine Veränderungen im bewussten Traumagedächtnis aufwiesen, was sich an der zu Traumatisierten ohne PBS vergleichbaren Summe richtiger Antworten auf traumaspezifische Fragen sowie der ebenso vergleichbaren Reaktionszeit zeigte (siehe Abbildung 1). Im EEG zeigte sich darüber hinaus eine rechtsseitig reduzierte Gehirnmotivität für beide traumatisierten Untersuchungsgruppen verglichen mit den gesunden Kontrollprobanden. Dieser Effekt kann als Hinweis auf ein intaktes explizites, bewusst zugängliches Gedächtnis in beiden Gruppen gewertet werden, da sie offensichtlich weniger kortikale Energie aufwenden mussten, um die Fragen bezüglich des Flugtages in Ramstein zu beantworten. Im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden wiesen Probanden mit einer posttraumatischen Belastungsreaktion jedoch eine generell reduzierte Gehirnmotivität auf. Möglicherweise führt die von diesen Patienten berichtete Übererregung (Schlaflosigkeit, Reizbarkeit, erhöhte Schreckhaftigkeit), die sich auch in einem bedeutsam erhöhten Ruhepuls zeigt, zu einer generellen Reduktion der Gehirnmotivität.

In der zweiten Untersuchung nahmen die gleichen Probanden an einem Lernexperiment teil. Während dieser klassischen Lernaufgabe, die man auch als Konditionierung bezeichnet, wird ein ehemals neutraler Reiz (z. B. ein Ton; konditionierter Reiz) mit einem unangenehmen Reiz (z. B. ein elektrischer Reiz; unkonditionierter Reiz) gemeinsam dargeboten. Durch diese Paarung erwirbt der ehemals neutrale Reiz die Qualitäten des aversiven Reizes, d. h. er wird unangenehmer und erregender wahrgenommen (konditionierte Reaktion). Dies zeigt sich auch in den körperlichen Reaktionen, wie etwa einer schnelleren Herzrate, erhöhten Hautleitfähigkeit, verstärkten Schreckreaktion sowie einer veränderten Gehirnmotivität. Wird der ehemals neutrale Reiz nicht mehr von dem aversiven Reiz gefolgt, sondern wiederholt alleine dargeboten, verlieren die Probanden die oben beschriebene Reaktion wieder. Der neutrale Reiz besitzt dann keinen Signalcharakter mehr, d. h. er kündigt den aversiven Reiz nicht mehr an und verliert dadurch wieder seine aversive Qualität.

Insgesamt wird angenommen, dass sich PBS-Patienten durch eine veränderte Konditionierbarkeit im Sinne eines schnelleren und stärkeren

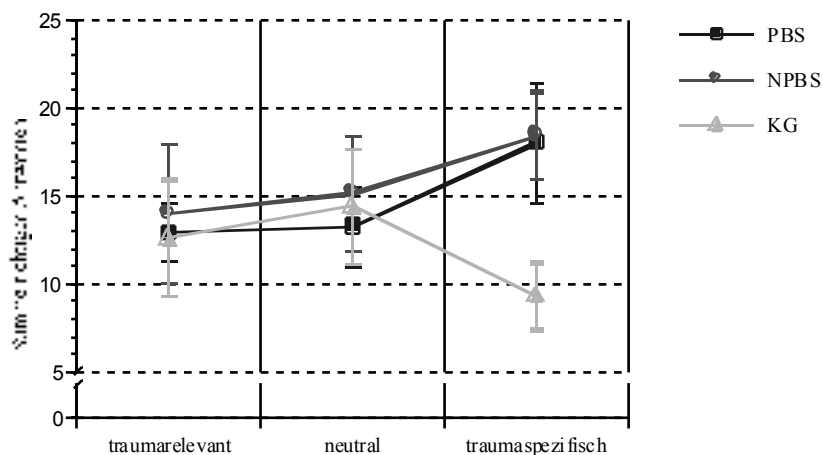


Abbildung 1: Anzahl korrekter Antworten auf die Fragen zu dem erlebten Trauma, anderen Katastrophen (traumarelevant) und neutralen Ereignissen bei Patienten mit posttraumatischer Belastungsreaktion, Traumatisierten ohne posttraumatische Belastungsreaktion (NPBS) und gesunde Kontrollen (KG)

ren Lernprozesses sowie ein verzögertes Verlernen auszeichnen. Diese Annahme wurde in der zweiten Untersuchung überprüft. Dabei wurden den Probanden als neutrale Reize geometrische Figuren (Kreis und Raute) und als aversiver Reiz ein Bild des Flugzeugunglückes gezeigt. Dabei wurde die Raute immer von einem Ramstein-Bild gefolgt, der Kreis jedoch nie, so dass die Reaktionen auf den Kreis und die Raute, im Sinne einer sog. differentiellen konditionierten Reaktion, verglichen werden konnten. Die Untersuchung gliederte sich in drei

Die Untersuchung gliederte sich in drei verschiedene Phasen: die erste Phase diente der Gewöhnung der Probanden an die dargebotenen Reize, d. h. alle dargebotenen Reize wurden unabhängig voneinander einige Male gezeigt. In der zweiten Phase, der sogenannten Akquisitions- oder Lernphase, wurde ein neutraler Reiz (Raute) immer mit dem Ramstein-Bild gepaart, wobei der zweite neutrale Reiz (Kreis) nie von diesem Bild gefolgt wurde. Schließlich folgte eine sogenannte Extinktions- oder Lösungsphase, in welcher beide neutralen Reize (Raute und Kreis) einzeln dargeboten wurde. In dieser Phase wurde das Ramsteinbild nie gezeigt.

In der Lernphase zeigten alle Probanden, d.h. traumatisierte Personen mit und ohne posttraumatische Belastungsreaktion sowie gesunde Kontrollprobanden, eine konditionierte Reaktion auf den ersten neutralen Reiz (Raute) und zwar sowohl hinsichtlich der Hautleitfähigkeit, der Schreckreaktion und der Gehirnaktivität. Jedoch schätzten nur Patienten mit einer posttraumatischen Belastungsreaktion die Raute in der Lernphase immer unangenehmer und erregender ein. Möglicherweise fand bei den Patienten nicht nur auf der körperlichen Ebene eine unangenehme Verarbeitung der mit dem Ramstein-Bild gepaarten Raute statt, sondern sie nahmen diese – im Gegensatz zu Traumatisierten ohne Belastungsreaktion und gesunden Kontrollprobanden – als Bedrohung wahr. Diese Erklärung stimmt mit Befunden überein, dass kognitive Faktoren, wie z. B. die Interpretation der eigenen Symptome und der Folgen des traumatischen Ereignisses, in der Entwicklung und Aufrechterhaltung der posttraumatischen Belastungsreaktionen eine wichtige Rolle spielen.

Wie bereits in früheren Studien wurde bei Patienten mit posttraumatischer Belastungsreaktion auch in der vorliegenden Studie ein verzögertes Verlernen der konditionierten Reaktion festgestellt und zwar sowohl bezüglich der Hautleitfähigkeit als auch hinsichtlich der subjektiven Bewertung der Raute. Darüber hinaus überschätzten diese Patienten in der Lösungsphase der Untersuchung die Wahrscheinlichkeit, dass nach der Raute das Ramstein-Bild dargeboten wird, obwohl in dieser Phase nie ein Ramstein-Bild gezeigt wurde. Dies legt nahe, dass Patienten mit einer posttraumatischen Belastungsreaktion die einmal gelernte Verbindung zwischen einem (eigentlich) neutralen und einem aversiven Reiz langsamer verlernen. Dieser Befund stimmt mit Berichten von Patienten überein, dass auch noch Jahre nach dem traumatischen Erlebnis eine Vielzahl von Reizen eine starke Angstreaktion auslösen kann.

## **Mütterliches Rauchen in der Schwangerschaft:** Risikofaktor für eine ADHS des Kindes?

Tabak rangiert nach Angaben der WHO auf Platz vier der gefährlichsten Gesundheitsrisiken weltweit. An den Folgen des Tabakkonsums sterben jährlich etwa 4,9 Millionen Menschen, in Deutschland allein 145.000. Unter den schädlichen Folgen leiden nicht allein die aktiven Raucher, auch das Passivrauchen ist mit einem erheblichen Gesundheitsrisiko verbunden.

### **Rauchen in der Schwangerschaft**

Eine besondere Form stellt die indirekte Exposition im Mutterleib dar, hauptsächlich bedingt durch das mütterliche Rauchen in der Schwangerschaft. Auf diesem (indirekten) Weg raucht derzeit in Deutschland jedes fünfte Ungeborene mit. Zu den gesicherten medizinischen Konsequenzen zählen pränatale Wachstumsstörungen, erhöhte Fehl-, Tot- und Frühgeburtsraten sowie ein geringeres Geburtsgewicht. Ebenfalls erhöht ist das Risiko des plötzlichen Kindstods, von Atemwegserkrankungen sowie das Allergie-, Asthma- und Leukämierisiko. Weniger bekannt, und zum Teil auch umstritten, sind dagegen Berichte über langfristige Folgen des mütterlichen Rauchens für die *psychische Entwicklung* des Kindes. Hier wird v.a. ein gehäuftes Auftreten externaler Störungen (wie aggressives, dissoziales und hyperkinetisches Problemverhalten) diskutiert.

### **Macht Rauchen Verhaltensprobleme?**

Im Rahmen der Mannheimer Risikokinderstudie wurde der Zusammenhang des mütterlichen Rauchens in der Schwangerschaft mit Verhaltensproblemen des Kindes 1. in seinem Entwicklungsverlauf beschrieben, 2. auf seine Spezifität überprüft, und 3. gegenüber dritten Variablen (wie z.B. Bildung der Eltern, postnatale Tabakexposition) abgegrenzt.

Die Mannheimer Risikokinderstudie ist eine prospektive Längsschnittstudie, in der die Entwicklung von 362 Kindern (184 Mädchen, 178 Jungen) der Geburtsjahrgänge 1986-88 in mehreren Erhebungswellen begleitet wurde. Als Risikofaktoren wurden organische Belastungen (prä- und perinatale Komplikationen) und psychosoziale Belastungen (bei Geburt bestehende ungünstige familiäre Lebensverhältnisse) erfasst. Im Alter von drei Monaten, 2, 4 ½, 8 und 11 Jahren wurden der elterliche Tabakkonsum, Kennwerte der kognitiven und sozial-emotionalen Entwicklung des Kindes sowie Merkmale der familiären Umwelt erhoben.

Der mütterliche Tabakkonsum während der Schwangerschaft wurde im Rahmen eines standardisierten Interviews mit der Mutter bei der Ersterhebung im Alter von drei Monaten des Kindes erfragt. Rund 26% der Mütter gaben an, in der Schwangerschaft geraucht zu haben. Davon rauchten 9% bis zu 5 Zigaretten pro Tag, bei 7% lag die Rate des täglichen Konsums zwischen 6 und 10 Zigaretten, bei 8% zwischen 11 und 20 und bei 2% bei mehr als 20 Zigaretten. Für die vorliegende Untersuchung wurden alle in der Schwangerschaft rauchenden Mütter zu einer Gruppe zusammengefasst und einer Gruppe nichtrauchender Mütter gegenübergestellt.

Das elterliche Rauchverhalten während der postnatalen Entwicklung des Kindes wurde bei allen Erhebungen im Rahmen eines standardisierten Interviews mit den Eltern erfragt. Die Konsumdaten zeigen, dass der Anteil der Raucherinnen unter den Müttern nach der Geburt wieder deutlich anstieg und sich bis zum Alter von 11 Jahren des Kindes auf einem Niveau von ca. 40% einpendelte. Besonders drastisch fiel die Zunahme der starken Raucherinnen (> 20 Zig/die) von 2% auf ca. 10% aus. Unter den Vätern lag die Raucherquote - im Entwicklungsverlauf weitgehend stabil - bei knapp 50% mit einem im Vergleich zu den Müttern deutlich höheren Anteil starker Raucher (ca. 20-25%).

### **Die Ergebnisse**

Die Studie zeigt, dass im gesamten Entwicklungsverlauf bis 11 Jahre die kognitive Leistungsfähigkeit (gemessen als Gesamt-IQ) von Kindern rauchender Mütter durchschnittlich 5-7 Punkte unter demjenigen der Vergleichsgruppe lag. Neben einer verminderten kognitiven Leistungsfähigkeit fanden sich bei den Kindern rauchender Mütter auch vermehrt Beeinträchtigungen der sozial-emotionalen Entwicklung. So zeigten Kinder dieser Gruppe eine höhere Zahl externaler Verhaltensprobleme als die Kinder der Vergleichsgruppe. Dieser Unterschied war ebenfalls schon frühzeitig, ab dem Alter von 2 Jahren, nachweisbar. Nur geringfügig erhöht war dagegen die Zahl internaler Auffälligkeiten. Ein signifikanter Unterschied ergab sich erst im späteren Verlauf der Entwicklung mit 8 und 11 Jahren.

Für die Beurteilung der Spezifität des Zusammenhangs ist eine Betrachtung auf der Symptomebene besonders aussagekräftig. Hier zeigte sich, dass die drei Leitsymptome einer ADHS, Unaufmerksamkeit, Impulsivität und Hyperaktivität, zu denjenigen Symptomen zählten, die am engsten mit dem Rauchen in der Schwangerschaft verknüpft waren. Weniger enge Beziehungen bestanden dagegen zu den

Leitsymptomen einer Störung des Sozialverhaltens (SSV, wie z.B. aggressives oder oppositionelles Verhalten).

Rauchen in der Schwangerschaft geht mit einer Reihe dritter Faktoren einher, die ihrerseits den Zusammenhang mit Entwicklungsproblemen des Kindes erklären können. Unter den rauchenden Müttern unserer Stichprobe waren zahlreiche psychosoziale Belastungsfaktoren signifikant häufiger vertreten als in der Vergleichsgruppe: bei Geburt alleinerziehend, anamnestische Belastungen wie Herkunft aus zerrüttetem Elternhaus oder Delinquenz, niedriges Bildungsniveau, Einkommensarmut oder frühe Elternschaft. Keine bedeutsamen Unterschiede zwischen den Gruppen bestanden dagegen hinsichtlich geburtsmedizinischer Merkmale.

In einem engen Zusammenhang mit dem mütterlichen Rauchen vor der Geburt des Kindes standen auch die Raucherfahrungen des Kindes nach der Geburt. Etwa 80% der Mütter, die in der Schwangerschaft geraucht hatten, setzten den Tabakkonsum bis zum Alter von 11 Jahren ihres Kindes fort, während ca. 20% der Mütter, die nicht geraucht hatten, nach der Schwangerschaft mit dem Rauchen (wieder) begannen. Ähnlich lagen die Verhältnisse bei den Vätern: ca. 70% der Väter, deren Partnerin in der Schwangerschaft geraucht hatte, rauchten während der gesamten Entwicklungszeit des Kindes.

Um den spezifischen Zusammenhang des Rauchens in der Schwangerschaft mit Entwicklungsproblemen des Kindes zu bestimmen, wurde der Einfluss mit dem mütterlichen Rauchen kovariierender dritter Variablen kontrolliert. Bezüglich der abhängigen Variable Anzahl von ADHS-Symptomen im Alter von 11 Jahren leistete Rauchen in der Schwangerschaft auch dann noch einen signifikanten Beitrag zur Varianzaufklärung. Ein völlig anderes Bild ergab sich dagegen für die abhängige Variable Anzahl von SSV-Symptomen mit 11 Jahren. Hier verblieb nach Kontrolle dritter Variablen kein bedeutsamer Beitrag des mütterlichen Rauchens. Der Zusammenhang mit dem Rauchen in der Schwangerschaft ließ sich vollständig durch chronische Belastungen der Familie, niedriges Bildungsniveau und anamnestische Belastungen der Eltern sowie postnatales Rauchen der Mutter aufklären.

### **Was bedeutet das?**

Die erhobenen Befunde stehen im Einklang mit einer Vielzahl jüngerer Studien aus dem angelsächsischen Raum, die ebenfalls durchgängig über einen Zusammenhang des mütterlichen Rauchens in der Schwangerschaft mit Entwick-

lungsauffälligkeiten des Kindes berichtet haben. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie ergänzen und erweitern den bisherigen Erkenntnisstand, indem sie zeigen, dass 1. die berichteten Zusammenhänge auch im deutschsprachigen Raum nachweisbar sind, 2. Rauchen in der Schwangerschaft in spezifischer Weise das Risiko für eine spätere ADHS des Kindes erhöht und 3. dieser Zusammenhang nicht durch eine Reihe dritter Faktoren erklärt werden kann, die mit dem Rauchen in der Schwangerschaft einhergehen und ihrerseits als Risikofaktoren für eine ADHS gelten können.

Damit liefert die vorliegende Studie empirische Evidenz für eine mögliche kausale Rolle der pränatalen Tabakrauchexposition für eine ADHS Symptomatik des Kindes. Allerdings ist bis heute ungeklärt, welche biologischen Mechanismen für eine schädliche Wirkung des Tabakrauchs auf die Verhaltensentwicklung des Kindes verantwortlich sind. Aufgrund der bekannten neuromodulatorischen Wirkung des Nikotins und der Bedeutung der Katecholamine für die Ätiologie der ADHS werden Störungen in der Entwicklung der katecholaminergen Neurotransmission als mögliche Erklärung diskutiert. Die daraus abgeleitete Hypothese, die pränatale Nikotinexposition stünde in einem engeren Zusammenhang mit einer vor allem dopaminerg vermittelten Symptomatik einer ADHS (Unaufmerksamkeit), konnte jedoch nicht eindeutig gestützt werden. Rauchen in der Schwangerschaft leistete zur Vorhersage des Symptoms Unaufmerksamkeit mit 11 Jahren auch nach Kontrolle kovariierender Faktoren einen geringen, aber statistisch signifikanten Beitrag. Dagegen verfehlte der spezifische Erklärungswert des mütterlichen Rauchens für das Symptom Hyperaktivität das Signifikanzniveau, während er für das Symptom Impulsivität absolut am höchsten ausfiel. Hier bedarf es weiterer Untersuchungen, um Zusammenhängen zwischen Nikotinexposition und ADHS auf der Symptomebene nachzugehen.

Als ein weiteres Indiz für die kausale Interpretation eines Zusammenhangs gilt der Nachweis einer Dosis-Wirkungsbeziehung. In mehreren Studien ließ sich zeigen, dass das Risiko einer kindlichen Verhaltensstörung mit der Intensität des Tabakkonsums anstieg. Die Gruppe der Raucherinnen unserer Untersuchung war jedoch zu klein, um diesen Nachweis schlüssig führen zu können. Genauere Analysen auf der Basis der Anzahl konsumierter Zigaretten zeigen allerdings, dass die gefundenen Zusammenhänge schon bei einem niedrigen Tabakkonsum (bis 5 Zig/die) zu belegen waren. Die vorliegende Untersuchung leistet einen weiteren Beitrag zur Klärung der Frage, ob dem mütterli-

chen Rauchen in der Schwangerschaft eine kausale Rolle bei der Entstehung kindlicher Verhaltensprobleme zukommt. Auch wenn sich die Hinweise für eine exogen-toxische Wirkung verdichten, verdient eine Reihe „konkurrierender“ Erklärungen Beachtung. So ist beispielsweise die Bedeutung genetischer Faktoren, die in der Ätiologie der ADHS als zentral gelten, zu diskutieren, da Mütter mit einer ADHS in der Gruppe rauchender Mütter mutmaßlich überrepräsentiert sind. Zu berücksichtigen ist ferner der Einfluss anderer teratogener Substanzen (insbesondere Alkohol), die häufig zusammen mit Tabak konsumiert werden.

### **Fazit**

Nach allem kann jedoch mütterliches Rauchen während der Schwangerschaft als unabhängiger Risikofaktor für eine Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) des Kindes angesehen werden. Mögliche Erklärungen für diesen Zusammenhang sind in der schädigenden Wirkung des Nikotins auf das sich entwickelnde Gehirn des Fötus zu suchen. Da schon der Konsum geringer Tabakmengen mit späteren Verhaltensproblemen des Kindes einherging, liefert dieser Befund weitere empirische Evidenz für die Notwendigkeit des Rauchverzichts in der Schwangerschaft. Dies zu erreichen und zu unterstützen, ist eine wichtige Aufgabe der primären Prävention.

Martina Pitzer, Manfred Laucht