



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Defizitäre Spindelaktivität bei gesunden Erstgradangehörigen
schizophrener Patienten: intermediärer Phänotyp der
Schizophrenie**

Autor: Manuel Schlipf
Institut / Klinik: Zentralinstitut für seelische Gesundheit Mannheim (ZI)
Doktorvater: Prof. Dr. M. Deuschle

Die Schizophrenie ist eine Erkrankung mit noch weitgehend ungeklärter Ätiologie und mit einem komplexen und variablen Krankheitsbild, welches Symptome in den Bereichen Denken, Wahrnehmen, Ich-Erleben, Affektivität, Motorik und Kognition umfasst. Jüngst wurde ein Schlafspindeldefizit für Schlafspindeln über 12 Hz bei Schizophrenie beschrieben. Schlafspindeln sind charakteristische oszillatorische Aktivitäten im Elektroenzephalogramm des Non Rapid Eye Movement (NREM)-Schlafs. Sie entstehen in einem Netzwerk reziproker thalamocortikaler Neuronenverbindungen, wobei dem Nucleus reticularis thalami eine zentrale Rolle in der Spindelgenerierung zugeschrieben wird. Schlafspindeln sind durch einen hohen Grad an Vererbbarkeit gekennzeichnet und bleiben intraindividuell über einen langen Zeitraum stabil. Es werden zwei Arten von Schlafspindeln unterschieden: Schnelle Spindeln haben eine Frequenz über 12 Hz, langsame Spindeln unter 12 Hz. Den Schlafspindeln wird eine wichtige Bedeutung für Gedächtnis und Lernen zugeschrieben. Bisher ist nicht bekannt, ob das Spindeldefizit bei Schizophrenie eine Folge des chronischen Krankheitsprozesses oder der Medikation der Patienten ist oder auf neurobiologische (genetische) Aspekte der Erkrankung zurückzuführen ist. Die funktionelle Bedeutung des Unterschieds der beiden Spindelarten ist noch weitgehend ungeklärt. Zudem ist nicht bekannt, ob das Spindeldefizit mit den kognitiven Defiziten bei Schizophrenie assoziiert ist.

In der vorliegenden Studie wurden bei zwölf Patienten mit Schizophrenie, zehn gesunden Angehörigen ersten Grades schizophrener Patienten sowie zehn gesunden Kontrollprobanden schnelle und langsame Schlafspindeln im NREM-Schlaf untersucht und Patienten und Kontrollen zudem bezüglich ihres kognitiven Leistungsprofils charakterisiert.

Bei Angehörigen ersten Grades schizophrener Patienten, welche gesund und folglich unmediziert waren, wurde eine verminderte Dichte schneller Spindeln gefunden. Die Dichte der langsamen Spindeln war bei den schizophrenen Patienten nicht vermindert. In der Patientengruppe wurden möglicherweise erste Hinweise auf eine Assoziation zwischen einer niedrigen Dichte von langsamen Spindeln und kognitiven Defiziten gefunden.

Diese Ergebnisse unterstreichen die Bedeutung des Spindeldefizits bei der Schizophrenie, indem sie erstmals dessen neurobiologische Natur belegen. Weiterhin stützt das Spindeldefizit die These, dass der Nucleus reticularis thalami für die Krankheitsmechanismen der Schizophrenie eine Bedeutung hat. Die Ergebnisse eines selektiven Defizits schneller Spindeln legen außerdem nahe, dass zwischen schnellen und langsamen Schlafspindeln ein funktioneller Unterschied besteht.

Da man sich vorstellt, dass die Pathophysiologie eines einzelnen charakteristischen, biologischen Merkmals der Erkrankung einfacher zu verstehen sein dürfte als die komplexe Erkrankung selbst, ist die Identifizierung solcher Merkmale, welche als intermediäre Phänotypen bezeichnet werden, in die Aufmerksamkeit der Forschung gerückt. Ein intermediärer Phänotyp erfüllt idealerweise folgende Kriterien: Er ist mit der Erkrankung assoziiert, ist vererblich, wird innerhalb betroffener Familien gemeinsam mit der Erkrankung vererbt, kommt bei nicht erkrankten Angehörigen häufiger vor als bei der Allgemeinbevölkerung und ist unabhängig von der Erkrankungsphase. Der Befund reduzierter Spindelaktivität bei schizophrenen Patienten und gesunden Erstgradangehörigen legt nahe, dass es sich hierbei um einen intermediären Phänotypen der Schizophrenie handeln könnte. Dieses würde die Möglichkeit eröffnen, durch weitere Untersuchungen von Pathophysiologie und Genetik des Spindeldefizits wichtige Krankheitsmechanismen in Zukunft besser zu verstehen. Ebenso könnte

weitere Forschung untersuchen, ob das Spindeldefizit krankheitsspezifisch für die Schizophrenie ist, ob es beeinflussbar ist und ob, falls möglich, eine Normalisierung der Spindeln mit einer klinischen Verbesserung einhergeht und somit einen therapeutischen Ansatzpunkt darstellen könnte.