

GENETIK DES GEDÄCHTNISSES

Wie gut funktioniert unser Gedächtnis? Wissenschaftler sind den Genen auf der Spur, die diese Frage mitentscheiden. Sie könnten dadurch neue Perspektiven für die Behandlung von Gedächtnisstörungen gewinnen. Von Susanne Haller-Brem

Spätestens in der Schule wird es offensichtlich: Längst nicht jedes Gedächtnis funktioniert gleich gut. Aus Studien mit eineiigen Zwillingen ist bekannt, dass die Fähigkeit, sich an Lerninhalte oder an zurückliegende Ereignisse zu erinnern, etwa zur einen Hälfte durch die Umwelt bedingt ist, zur anderen genetisch beeinflusst wird. Ein Forscherteam um Dominique de Quervain und Andreas Papassotiropoulos von der Abteilung für psychiatrische Forschung der Universität Zürich ist nun jenen Genen auf der Spur, die mitentscheiden, wie gut das Gedächtnis eines Menschen funktioniert.

Ob man sich den Namen seines Forschungspartners auf Anhieb merken könne, sei ein guter Gedächtnistest, meint Dominique de Quervain schmunzelnd. Und er stellt auch gleich klar, dass die gegenwärtige Forschung nur möglich sei, weil er – der Hirnforscher – und der Genetiker Andreas Papassotiropoulos sich vor einigen Jahren zusammengeschlossen haben. «Wir arbeiten beide am gleichen Institut und haben bei einem Gespräch schnell gemerkt, dass uns die gleichen Fragen interessieren, deren Lösungen aber nur im Team möglich sind», erzählt de Quervain, Leiter der Forschungsgruppe «Gedächtnis».

Vor gut einem Jahr hat das Zürcher Team nun ein erstes Gen entdeckt, das eng mit der Gedächtnisfähigkeit zusammenhängt. Dieses sogenannte Serotonin 2a-Rezeptor-Gen kommt beim gesunden Menschen in zwei Varianten vor. Deren Genprodukte – die Rezeptoren – regulieren die Wirkung des Botenstoffs Serotonin im Gehirn und unterscheiden sich lediglich durch einen einzigen Aminosäure-Baustein in Position 452. Bei Tests an rund 350 jungen, gesunden Personen zeigte sich, dass die Träger der Histidin-Variante in Position 452 im Vergleich zu jenen mit der Tyrosin-Variante eine rund 20 Prozent bessere Gedächtnisleistung

haben. «Unser Ziel ist es nun, möglichst viele in der Natur vorkommende genetische Varianten zu identifizieren, die das menschliche Gedächtnis massgeblich beeinflussen», so Andreas Papassotiropoulos, Inhaber einer SNF-Förderungsprofessur. «Dadurch gewinnen wir neue Einblicke in die Funktionsweise des Gedächtnisses, und dies ermöglicht eventuell neue Wege zur Behandlung von Gedächtnisstörungen.» Gemäss de Quervain lassen sich aber nicht optimale genetische Konstellationen problemlos mit Übung und guten Lerntechniken wettmachen, denn Umweltfaktoren sind zur Hälfte an der Gedächtnisleistung beteiligt.

EMOTIONAL ERINNERN

Das menschliche Gedächtnis kann mit einem elektronischen Speicher verglichen werden, der es erlaubt, Informationen festzuhalten und es ermöglicht, dieses Wissen wieder abzurufen. Der Speicher sind die Nervenzellen, die untereinander neue Verbindungen, sogenannte Synapsen, knüpfen. Die Informationsspeicherung ist zudem von der Neubildung von Proteinen abhängig. De Quervain illustriert dies an einem Beispiel: Wenn man sich eine Telefonnummer nur vorübergehend merken will, geschieht dies über Stromkreisläufe, die sich kurzfristig am Leben erhalten. Will man sich aber am nächsten Tag auch noch an die Nummer erinnern, so müssen neue Proteine gebildet werden, respektive neue Verbindungen zwischen Nervenzellen geknüpft werden. Aus Tierexperimenten ist bekannt, dass durch die Hemmung der Proteinsynthese nur noch das Aufnehmen ins Kurzzeitgedächtnis möglich ist; die langfristige Verankerung kann nicht mehr stattfinden.

Unsere ersten zwei bis drei Lebensjahre sind von frühkindlicher Amnesie geprägt. «Die Kleinkinder wissen zwar sehr wohl, was sie vor ein bis zwei Tagen gemacht haben, doch ein



Wie die alten Griechen: de Quervain und Papassotiropoulos



opoulos diskutieren beim Spazieren ihre Forschung.

Transfer des Erlebten ins Langzeitgedächtnis findet noch nicht statt», erklärt de Quervain. Mit zunehmendem Alter nimmt die Leistungsfähigkeit des Gedächtnisses enorm zu und flacht bereits nach dem 20. Lebensjahr wieder ab. Neben dem Alter spielen aber auch Gefühle eine wichtige Rolle: Erfahrungen mit emotionalem Inhalt bleiben besser im Gedächtnis haften.

Dass akuter Stress – respektive die dadurch freigesetzten Glucocorticoide – die Erinnerung bei Ratten gravierend beeinträchtigt, hat de Quervain bereits vor sechs Jahren an der Universität Irvine in Kalifornien nachweisen können. Vor vier Jahren – mittlerweile an der Abteilung für Psychiatrische Forschung der Universität Zürich tätig – gelang de Quervain dieser Nachweis auch beim Menschen. Zudem konnte er zeigen, dass sich eine Stunde nach Verabreichung von 25 mg Cortison, das im Blut umgehend zum körpereigenen Hormon Cortisol umgewandelt wird, der Blutfluss in der Region des mediotemporalen Hirnlappens drastisch vermindert. Da diese Struktur für den Abruf von Informationen sehr wichtig ist, lassen sich stressbedingte Abrufdefizite damit erklären. Darüber hinaus wird vermutet, dass ein Teil der Gedächtnisprobleme, die mit chronischem Cortisolüberschuss einhergehen, wie beispielsweise bei Morbus Cushing, ebenfalls auf Abrufdefizite zurückzuführen sind. Doch interessanterweise kann sich Cortisol auch gedächtnisverbessernd auswirken – indem es die Abspeicherung begünstigt. «Noch Jahre nach einer verpatzten Prüfung mit Black-out kann man sich bestens an eine solche Situation erinnern. Am Beispiel des Stresshormons Cortisol wird offensichtlich, wie unsinnig es ist, generell zu sagen, eine Substanz verbessere oder verschlechtere das Gedächtnis», sagt de Quervain.

Dass auch ein zu gutes Gedächtnis Probleme bereiten kann, mag erstaunen. Doch genau dies ist bei der Posttraumatischen Belastungsstörung der Fall. Diese Krankheit erhält sich sozusagen durch jahre- bis jahrzehntelange «flashbacks» am Leben, und das erlittene Trauma wird immer wieder aufgefrischt. Aufgrund früherer Forschungsergebnisse, die zeigten, dass Cortisol die Gedächtnisleistung behindert, vermutete das Team um de Quervain und Papassotiropoulos, dass sich bei Trauma-

patienten ein erhöhter Spiegel dieses Stresshormons positiv auswirken könnte. In ihrer jüngsten Arbeit gelang es ihnen, traumatische Erinnerungen mit Cortisol zu dämpfen. Die zusätzliche Verabreichung eines Beta-Rezeptorenblockers kurz nach einem traumatischen Ereignis mildert das Geschehene ebenfalls. Da die Adrenalin/Noradrenalin-Rezeptoren dafür verantwortlich sind, dass emotionale Dinge besser gespeichert werden als neutrale Informationen, macht eine Blockierung dieser Rezeptoren Sinn. Wenn sich allerdings eine Posttraumatische Belastungsstörung bereits etabliert hat, helfen Beta-Blocker nicht mehr.

AUSLÖSCHEN DER IDENTITÄT

Heute haben wir gute Chancen, achtzig oder neunzig Jahre alt zu werden. Diese demografische Entwicklung hat auch ihre Schattenseiten, denn mit zunehmendem Alter erhöht sich die Wahrscheinlichkeit, an Alzheimer oder einer anderen Form der Demenz zu erkranken. Während die äusserst selten vorkommende familiäre Form von Alzheimer bereits 40-Jährige betrifft, kommt die häufige, sporadische Form der Alzheimer-Demenz ab 70 Jahren vor und ist nicht erblich. Rund ein Fünftel der 80-Jährigen leiden heute an Alzheimer. Die auffälligste Veränderung im Gehirn sind Eiweissablagerungen, die sogenannten Amyloid-Plaques. In der Nähe dieser Plaques finden sich viele abgestorbene Hirnzellen – die Ursache des fortschreitenden geistigen Abbaus, der schliesslich innerhalb weniger Jahre zur Auslöschung der Identität führen kann. Gemäss Papassotiropoulos entsteht die sporadische Alzheimer-Krankheit aus einer Kombination von Umwelteinflüssen und genetischen Risikofaktoren. Letzteren ist Papassotiropoulos auf der Spur.

Im Rahmen des menschlichen Genomprojektes hat man nicht nur rund 30 000 Gene identifiziert, sondern zudem herausgefunden, dass sich zwei Menschen im Durchschnitt an jedem tausendsten Baustein im Genom unterscheiden. Molekularbiologen nennen diese natürlichen Varianten SNPs (abgekürzt nach dem Englischen «Single Nucleotide Polymorphism»). Wenn solche genetischen Varianten – wie das Beispiel des Serotonin 2a-Rezeptorgens zeigt – die Gedächtnisfähigkeit beeinflus-

WENN DIE REICHEN REICHER WERDEN

sen können, so könnten darin doch auch Risikofaktoren für Krankheiten liegen. Das dachte sich zumindest Papassotiropoulos. Deshalb begann er nach SNPs zu suchen, die mit der Alzheimer-Krankheit zusammenhängen könnten. Ein Gen aus dem Cholesterinstoffwechsel im Gehirn (das sogenannte CYP46-Gen) stand dabei im Vordergrund.

In zwei unabhängigen Untersuchungen in Zürich und Südeuropa wurden daraufhin je ungefähr hundert klinisch diagnostizierte Alzheimer-Patienten auf die vermutete genetische Variabilität untersucht. Um auf einfache Weise den Einfluss von Umweltfaktoren wie Ernährung, soziale Schicht oder Bildung gering zu halten, dienten zumeist die gesunden Partner der Patienten und Patientinnen als Kontrolle. Beide Untersuchungen bestätigten den Verdacht, dass ein SNP bei Alzheimer-Patienten tatsächlich gehäuft auftritt. Doch wie sich dies genau auf die Krankheit auswirkt, weiss man derzeit noch nicht. Papassotiropoulos betont jedoch, «dass das nur ein Faktor unter vielen ist und eine solche Genvariante allein nichts Determinierendes hat». Trotzdem könnten solche genetischen Profile aber künftig von Nutzen sein. So liessen sich beispielsweise andere Risikofaktoren wie etwa die Ernährung frühzeitig verändern. Vor allem aber könnten Medikamente gezielter auf Patienten zugeschnitten werden, glaubt er. «Falls solche Risikoprofile aber dereinst erstellt werden, muss der Persönlichkeits- und Datenschutz des Patienten klar geregelt sein, gerade auch gegenüber den Versicherungen», betonen die Zürcher Hirnforscher.

KONTAKT Dr. Dominique de Quervain, quervain@bli.unizh.ch, Prof. Andreas Papassotiropoulos, papas@bli.unizh.ch, Leiter der Forschungsgruppen «Gedächtnis» und «Klinische Genetik», Abteilung für Psychiatrische Forschung der Universität Zürich

ZUSAMMENARBEIT Laboratory for Neurogenetics, Bethesda/USA; University of California, Irvine/USA

FINANZIERUNG Schweizerischer Nationalfonds, National Center for Competence in Research (NCCR) «Neuronal Plasticity and Repair», Hartmann-Müller-Stiftung, Helmut-Horten-Stiftung EMDO-Stiftung, Stiftung für Wissenschaftliche Forschung der Universität Zürich, EU DIADEM Programm, Roche Research Foundation

Welche Konsequenzen hat es für die Wirtschaft, wenn die Reichen reicher und die Armen ärmer werden? Zürcher Ökonomen untersuchen, wie sich die ungleiche Verteilung von Einkommen auf das Wirtschaftswachstum auswirkt. Von Sabine Witt

Als die Wachstumsaussichten für die Schweizer Wirtschaft im Jahre 2004 bekannt gegeben wurden, sorgte das für einigen Wirbel: Die Prognose lautete auf Stagnation. Sind die Schweizer zu saturiert? Haben sie einfach keine Lust mehr zu konsumieren und damit die Wirtschaft auf Wachstumskurs zu halten? Neuere empirische Untersuchungen zeigen, dass das Wachstum einer Volkswirtschaft unter anderem von der Verteilung der Einkommen abhängt – ein Aspekt, der bislang unberücksichtigt blieb. Je nach Portemonnaie werden andere Güter nachgefragt. Ärmere Leute kaufen billigere Güter als reiche. Leute mit hohem Einkommen hingegen sind bereit, für viel Geld Luxusgüter zu erwerben. Eine grosse kaufkräftige Schicht ist nötig, damit es sich für Unternehmen lohnt, teure Produkte und die entsprechenden Technologien überhaupt zu entwickeln. Doch auch die schmalen Geldbeutel generieren Gewinne. Unternehmen optimieren ihre Produktionsprozesse, um die Herstellungskosten zu senken und die Produkte oder Dienstleistungen auch bei der Masse der weniger wohlhabenden Käuferinnen und Käufer absetzen zu können.

Dass die Verteilung der Einkommen mit wirtschaftlicher Innovation und Wachstum zusammenhängt, liegt auf der Hand. Wie diese Faktoren zusammenwirken, ist jedoch noch nicht geklärt. Mit dieser Frage beschäftigen sich die Zürcher Makroökonom Josef Zweimüller und Reto Foellmi. Sie untersuchen, wie sich die ungleiche Verteilung der Einkommen auf das Wirtschaftswachstum, die Grösse und Struktur des Aussenhandels und die «Unvollkommenheit des Marktes» auswirken. Aus ihren theoretischen Arbeiten sollten sich praktisch anwendbare Instrumente zur Wirtschaftssteuerung ableiten lassen.

In Entwicklungsländern ist die krasse Ungleichheit zwischen einer grossen Zahl an extrem armen Menschen und einer hauchdünnen reichen Schicht der grösste Hemmschuh für die wirtschaftliche Entwicklung. Das belegen wissenschaftliche Studien. «Für reichere Länder ist die Sache weniger klar», meint Reto Foellmi. In den USA beispielsweise wiesen gerade Bundesstaaten mit höherer Ungleichheit im Verlauf des 20. Jahrhunderts die höchsten Wachstumsraten auf. Allerdings sei es schwierig, zwischen Ursache und Wirkung zu unterscheiden. Wachstumsschübe sind häufig mit steigender Ungleichheit verbunden. Eine Kausalität lasse sich deshalb nicht einfach nachweisen, betont Foellmi. Die Forscher wollen deshalb die Mechanismen zwischen Wachstum und Ungleichheit besser verstehen.

Die Einkommensschere zwischen Reich und Arm hat sich seit Beginn der Industrialisierung vor rund zweihundert Jahren in den Industrieländern immer mehr geschlossen. Erst in den vergangenen drei Jahrzehnten weist der Trend wieder in die andere Richtung, besonders dramatisch in den USA. Während Ende der Siebzigerjahre das reichste Prozent der Bevölkerung acht Prozent des nationalen Einkommens einstrich – was Verhältnissen in Frankreich entsprach –, konzentrierten sich Ende der Neunzigerjahre in den Händen von einem Prozent der Topverdiener 14,6 Prozent des Gesamteinkommens. In Frankreich blieb das Verhältnis stabil.

Die sich verschärfende Ungleichheit führen die Ökonomen nicht alleine auf den Abbau des Sozialstaates seit den Achtzigerjahren zurück. Stärker ins Gewicht fallen zum einen die wachsende Nachfrage nach hoch qualifizierten Arbeitskräften, die höhere Löhne