

## Teilnehmer einer Gentherapie-Studie gestorben

### Zusammenhang mit der Behandlung?

**vbe.** Anfang April hatte die Gentherapie endlich wieder einmal mit einer positiven Nachricht Schlagzeilen gemacht. Einem internationalen Forscherteam mit Schweizer Beteiligung war es gelungen, im Rahmen einer Studie zwei junge Männer und einen Knaben mit Septischer Granulomatose mittels Gentherapie von schweren Infektionen zu heilen – die Septische Granulomatose ist eine angeborene lebensbedrohliche Immunschwäche. Doch nun hat der deutsche Studienleiter Dieter Hoelzer von der Universitätsklinik Frankfurt an einem Kongress in Wiesbaden bekannt gegeben, dass einer der beiden Männer am 10. April gestorben ist. Am 5. April, als die an der Studie beteiligten Forscher an einer Pressekonferenz noch ein mehrheitlich positives Bild ihrer Arbeit zeichneten, lag der Proband offenbar schon auf der Intensivstation der Universitätsklinik Düsseldorf. Man sei jedoch erst nach der Pressekonferenz von den behandelnden Ärzten über den kritischen Zustand des Patienten informiert worden, sagt Marion Ott, die gemeinsam mit Hoelzer den deutschen Arm der Studie leitet.

### Umfangreiche Untersuchungen

Nach einer Zahnoperation hatte sich zunächst der Kiefer des 28-jährigen Probanden entzündet. Diese Entzündung schien besiegt, als plötzlich eine akute Dickdarmentzündung diagnostiziert wurde, in deren Verlauf es schliesslich zu einem Durchbruch der Darmwand kam. Laut der vorläufigen klinischen Diagnose starb der Patient an der anschliessenden Blutvergiftung und dem damit einhergehenden Versagen mehrerer Organe. Umfangreiche klinische, molekular- und zellbiologische Untersuchungen sollen nun klären, warum der Patient so schwer erkrankt und schliesslich gestorben ist – und vor allem, ob sein Tod in irgendeiner Weise mit der rund zwei Jahre zuvor bei ihm durchgeführten Gentherapie in Zusammenhang steht.

So ist es theoretisch möglich, dass durch den Einbau des übertragenen Gens – einer intakten Kopie des für die Immunschwäche verantwortlichen fehlerhaften Gens – an zufälligen Stellen des Erbguts der behandelten Zellen ein krankhafter Prozess in Gang gesetzt wurde; ein solcher Vorgang spielte möglicherweise bei drei Leukämie-Erkrankungen eine Rolle, die vor einigen Jahren nach einer Pariser Gentherapie-Studie aufgetreten waren. Dies hätte laut Reinhard Seger vom Universitätskinderhospital Zürich schwerwiegende Folgen für die in beiden Studien verwendeten retroviralen Genfähnen. Bisher gebe es aber keinerlei Hinweise auf einen solchen kausalen Zusammenhang, betont der Mediziner.

Wahrscheinlicher ist, dass die Gentherapie nicht effizient genug war, den Immundefekt der Patienten also nur bedingt beheben konnte. Denn nur etwa die Hälfte der weissen Blutkörperchen der Patienten trug nach der Therapie eine intakte Genkopie und konnte somit Krankheitserreger bekämpfen. Dies reichte möglicherweise nicht aus, wenn der Körper mit einer grossen Menge Erreger konfrontiert sei, meint Seger. Laut Ott könnte die Wirkung der Therapie inzwischen aber auch nachgelassen haben. So sei denkbar, dass die Zahl der intakten weissen Blutkörperchen zurückgegangen sei, sagt die Hämatologin. Alternativ könne das eingebrachte Gen in den Blutkörperchen nicht mehr abgelesen worden sein, so dass diese ihre Funktion in der Immunabwehr nicht länger erfüllt hätten. Ott weist ausserdem darauf hin, dass ein Darmdurchbruch immer – auch bei Personen ohne chronische Immunschwäche – lebensbedrohlich ist. Es besteht also auch die Möglichkeit, dass es gar keinen Zusammenhang zwischen der Vorgeschichte des Patienten und seinem plötzlichen Tod gibt.

### Studie vorläufig gestoppt

Nachdem die ersten drei Probanden dank der Gentherapie ein Jahr und länger symptomfrei gewesen waren, hätten in Frankfurt noch in diesem Jahr weitere Patienten mit Septischer Granulomatose gentherapeutisch behandelt werden sollen. Nach dem Todesfall wurde die Studie jedoch vorläufig gestoppt, mindestens bis zum Abschluss der Untersuchungen in etwa einem Monat. Vor weiteren Behandlungen müsse erst die Sicherheit des Therapieansatzes geklärt werden, so Ott. Die Ärztin gibt jedoch zu bedenken, dass der Zustand mancher Patienten auf der Warteliste sehr ernst ist. Fehlt ein geeigneter Knochenmarkspender, ist die Gentherapie derzeit ihre einzige Hoffnung.

## INHALT

### Forschung und Technik

Einige Augenblicke im «Leben» eines Virus	63
Neudatierung des Vulkanausbruchs auf Thera	63
Gicht – eine alte Volkskrankheit	65

### Mensch und Arbeit

Immer mehr Ausländer arbeiten in China	68
--	----

Verantwortlich für «Forschung und Technik»:  
Redaktion Wissenschaft  
redaktion.wissenschaft@nzz.ch

## Wo Psychoanalyse und Hirnforschung sich einig sind

### Zum 150. Geburtstag von Sigmund Freud

Von Mark Solms

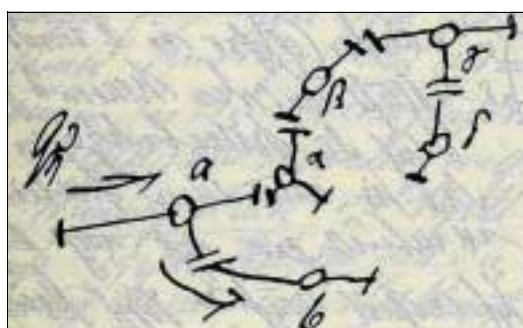
Am 6. Mai jährt sich der Geburtstag von Sigmund Freud zum 150. Mal. In den zwei Jahrzehnten vor diesem Jubiläum haben die Neurowissenschaften – für viele unerwartet – eine ganze Reihe von Freuds allgemeinen Aussagen über die Funktion des Geistes bestätigt.

Die wissenschaftliche Karriere von Sigmund Freud begann, lange bevor er jenen psychologischen Ansatz entwickelte, der ihn weltberühmt machen sollte; der am 6. Mai 1856 in Freiberg in Mähren geborene Freud hatte in Wien Medizin studiert und sich anschliessend von Kapazitäten seiner Zeit zum Neuroanatom und Neurologen ausbilden lassen. Die Neurowissenschaften aufzugeben, fiel ihm keineswegs leicht. Doch die Hirnforschung seiner Zeit verfügte nicht über die nötigen Methoden, um jene Funktionen des Gehirns aufzuklären, die ihn interessierten – Funktionen wie Bewusstsein, Träume, Gefühle und Motivation.

### Der seelische Apparat

Nur widerstrebend gestand sich Freud ein, dass er für die Analyse dieser Funktionen rein psychologische Methoden entwickeln musste, wenn sie überhaupt empirisch untersucht werden sollten. Das Ergebnis war die Psychoanalyse. Doch Freud war überzeugt, dass das Objekt der psychoanalytischen Forschung – der «seelische Apparat» – eines Tages über sein physisches Organ, das Gehirn, wissenschaftlich zugänglich sein würde und dass die psychologischen und physiologischen Herangehensweisen dann miteinander kombiniert werden müssten.

In den vergangenen Jahrzehnten wurden in der Hirnforschung nun endlich Methoden entwickelt, die es erlauben, jene komplexen geistigen Funktionen zu untersuchen, die Freud interessierten. Tatsächlich gibt es heute fast keinen



Freuds Entwurf der neuronalen Verschaltungen, die zu Verdrängung führen.

Aspekt des Geistes mehr, der nicht untersucht werden kann. Bildgebende Verfahren wie die funktionelle Magnetresonanztomographie und die Positronenemissionstomographie erlauben uns sogar, einem lebenden Gehirn buchstäblich beim Arbeiten zuzuschauen.

Wir verfügen heute also über zwei unabhängige – und potenziell konkurrierende – wissenschaftliche Beschreibungen von Bewusstsein, Träumen, Gefühlen und dergleichen. Sind diese zwei Datensätze nun widersprüchlich? Lag Freud so falsch, dass wir all seine allgemeinen Schlussfolgerungen aufgeben und schlicht von vorne beginnen sollten? Wenn wir uns erlauben, die grosse Menge an Fehlinformationen ausser acht zu lassen, die das Verhältnis dieser historisch getrennten Disziplinen immer noch prägt, ist die Antwort ein ausdrückliches Nein.

### Unterhalb der Bewusstseinschwelle

Freuds erste (und zu seiner Zeit kontroverseste) Schlussfolgerung war, dass ein Grossteil unserer geistigen Aktivität unterhalb der Bewusstseinschwelle passiert; dass Bewusstsein – nicht zu verwechseln mit der Seele – eine Funktion ist, die nur mit einem Teil der Hirnaktivitäten verknüpft ist. Tatsächlich sind in den letzten Jahrzehnten des 20. Jahrhunderts verschiedene Neurowissenschaftler zu demselben Ergebnis gekommen. Sie konnten zeigen, dass etwa die Wahrnehmung, das Urteilsvermögen, das Lernen und der Wille – um nur einige zu nennen – grösstenteils unbewusst arbeiten. Dies ist inzwischen so allgemein akzeptiert, dass man sich fragen kann, warum wir überhaupt «bewusst» sind.

Freud stellte sich dieselbe Frage, und er kam zu dem Schluss, dass das Bewusstsein für das Fühlen zuständig sei; auch dies wurde Ende des 20. Jahrhunderts von führenden Neurowissenschaftlern wie Antonio Damasio von der University of Iowa bestätigt. Die Funktion des Bewusstseins, so folgerten sie, sei es zuallererst, eine geeignete Situation zu evaluieren – erfüllt sie unsere physiologischen Bedürfnisse, so wird sie als angenehm empfunden. Damasio, der ursprünglich kein Interesse an der Psychoanalyse hatte, erklärte deshalb 1999, dass «Freuds Einsichten in die Natur des Affekts mit den jüngsten neurowissenschaftlichen Ansichten übereinstimmen».

Freud glaubte, dass unsere physiologischen Bedürfnisse durch Triebe an den Geist weitergegeben werden, die er als die Motoren aller seelischen Aktivitäten ansah. Dies ist eine weitere von



Sigmund Freud 1938 an seinem Schreibtisch im Londoner Exil.

Freuds kontroversesten Thesen, nämlich dass wir Menschen – nicht weniger als Schimpansen und andere Affen – Tiere sind und dass deshalb auch wir von evolutionären Kräften geformt sind. Die schockierende Folgerung daraus ist, dass wir alle vornehmlich von Instinkten angetrieben werden, die keinen anderen Zweck haben, als unsere Chancen auf eine erfolgreiche Paarung zu verbessern; alles andere ist nur Detail. Dies ist die Basis von Freuds berühmter Behauptung, alle seelischen Funktionen könnten letztlich auf die Sexualität reduziert werden.

Die modernen Neurowissenschaften haben die Gültigkeit des Konzepts vom Menschen als Tier bestätigt. Und sie gehen sogar noch weiter. Neurochemie und Neuroanatomie zeigen nicht nur, dass wir etwa mit Schimpansen ein Netzwerk von Hirnstrukturen teilen, das grundlegenden Instinkten dient, sondern, dass wir dieselben primitiven neuronalen Systeme auch mit allen anderen Säugetieren bis hinunter zu den Schweinen, Ratten und Kaninchen gemeinsam haben. Die Triebkräfte, die unser Gehirn steuern, unterscheiden sich also nicht grundlegend von denen, die das geistige Leben (und damit auch die Gefühle) unserer Haus- und Nutztiere bestimmen – wir Säugetiere sind alle durch einen Kernsatz instinktiver und somit emotionaler Mechanismen verbunden.

Im Zentrum dieser Mechanismen steht ein System, das der Hirnforscher Jaak Panksepp von der Bowling Green State University in Ohio das «Suchsystem» getauft hat; andere nennen es das «Wunschsystem», das «Belohnungssystem» oder das «Selbststimulationssystem». Dieses System – mit dem Botenstoff Dopamin als Vermittler – funktioniert in fast derselben Weise wie die seelische Kraft, die Freud «Libido» nannte. All unsere Bedürfnisse – nach Essen, Trinken, Wärme und Sex und an was auch immer man sonst noch Geschmack finden kann – machen sich durch dieses System bemerkbar. Und das System behandelt sie nicht nur alle gleich, sie lassen sich sogar gegeneinander austauschen.

Die Macht des Suchsystems ist wahrlich beängstigend: Implantiert man Versuchstieren Elektroden in die entsprechende Hirnregion und ermöglicht ihnen so, das Suchsystem über einen Schalter direkt zu stimulieren – ohne dass ihre körperlichen Bedürfnisse tatsächlich befriedigt werden –, so tun sie dies so ausdauernd und aus-

### Mark Solms – Freuds geistiger Enkel

**vbe.** Mark Solms hat an der Witwatersrand University in Johannesburg Neuropsychologie studiert. In den Neurowissenschaften vermisst der Südafrikaner jedoch den ganzheitlichen Blick auf die Seele. Diesen findet er in der Psychoanalyse; er studiert Freuds Schriften und beginnt selbst eine psychoanalytische Therapie. Seit 1986 versucht Solms, in seiner Forschung beide Ansätze miteinander zu kombinieren – manche nennen ihn deshalb den geistigen Enkel Freuds –, und hat zu diesem Zweck auch die Fachzeitschrift «Neuro-Psychoanalysis» mitbegründet. Solms ist Professor für Neuropsychologie an der University of Cape Town in Südafrika, Gastprofessor für Neurochirurgie an der St. Bartholomew's and the Royal London School of Medicine und Direktor des Arnold Pfeffer Center for Neuro-Psychoanalysis am Psychoanalytischen Institut New York; jeden Monat verbringt er eine Woche in London, eine Woche in New York und zwei Wochen in Südafrika. Dort führt er nebenbei noch das Weingut seiner Familie.

schliesslich, dass sie buchstäblich an den Rand des Hungertods kommen. Es ist deshalb nicht überraschend, dass alle Formen der Abhängigkeit ihren Einfluss auf unseren Geist über genau dieses Suchsystem ausüben (wie unter anderem Nora Volkow vom National Institute on Drug Abuse in Bethesda, Maryland, im Jahr 2002 gezeigt hat).

Laut Freud ermöglichen uns höhere regulatorische Strukturen, die sich – vermittelt durch die Anleitung Erwachsener – während der Kindheit entwickeln, diese unersättlichen vergnügungssüchtigen Kräfte zu kontrollieren. Tatsächlich stimmt auch dieses letzte Freudsche Konzept fast perfekt mit den jüngsten neurowissenschaftlichen Befunden überein. Was den Menschen von niederen Säugetieren unterscheidet, ist nämlich nicht ein weniger tierisches Wesen, sondern die ungewöhnlich starke Ausprägung hemmender Kontrollmechanismen im Vorderhirn. Sind diese Kontrollmechanismen ausser Kraft, etwa durch Verletzungen in der entsprechenden Hirnregion, dann ist das «Gleichgewicht zwischen unserem zivilisierten Verhalten und unseren tierischen Neigungen» verloren, wie es in einem berühmten Fallbericht heisst.

In den letzten Jahren hat sich zudem herausgestellt, dass schwere Geisteskrankheiten wie Wahnvorstellungen und Halluzinationen bei Schizophrenie durch eine ganz ähnliche Verschiebung des Kräftegleichgewichts zwischen instinktgetriebenen und hemmenden Kontrollmechanismen des Gehirns charakterisiert sind: Kennzeichen solcher psychotischen Zustände ist eine übermässige Aktivität im Belohnungszentrum des Gehirns bei gleichzeitig verminderter Aktivität in den Kontrollregionen.

Noch stärkere Unterstützung erfuhr Freuds Modell 1997, als zwei Neurowissenschaftler (Allen Braun vom National Institute of Health in Bethesda und ich selbst) unabhängig voneinander entdeckten, dass dieselbe Verschiebung des Kräftegleichgewichts auch für das Träumen charakteristisch ist. Die Enthemmung des primitiven Kerns unseres Gehirns während des Schlafs war schliesslich die Basis von Freuds These, dass die Interpretation von Träumen den «Königsweg zum Verständnis des unbewussten Geistes» darstelle.

### Korrekturbedarf bei den Details

In allen grundsätzlichen Punkten ist das Bild des arbeitenden «seelischen Apparates», das die moderne Hirnforschung ergeben hat, also auffallend gut vereinbar mit demjenigen, das Freud erstmals vor gut hundert Jahren mit rein psychologischen Methoden entworfen hat. Natürlich gilt dies nicht gleichermassen für alle Einzelheiten seines Bildes; viele Details in Freuds Modell bedürfen heute beträchtlicher Erweiterung und Korrektur, andere sind schlicht falsch. So sind beispielsweise jene Phänomene, die Freud durch einen einheitlichen Mechanismus namens «Verdrängung» erklärte – die frühkindliche Amnesie, die posttraumatische Amnesie und das Nichterinnern von Träumen –, tatsächlich Produkte dreier völlig verschiedener Mechanismen, von denen nur einer so funktioniert wie von ihm postuliert.

Aber kann man überhaupt mehr erwarten? Freud scheint dazu bestimmt, für die kognitiven Neurowissenschaften jene Rolle zu spielen, die Darwin für die molekulare Genetik spielt: Aus der Ferne erkannte er die grundlegenden Gesetze, nach denen der Geist arbeitet; die Details aber können erst von seinen geistigen Urenkeln erforscht werden, da zuvor technologische Fortschritte notwendig waren.

Aus dem Englischen von vbe.