

Psychiatrische und Psychotherapeutische Klinik

Lehrstuhl für Psychiatrie und Psychotherapie

Adresse

Schwabachanlage 6
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8534166
Fax: +49 9131 8534862
www.psychiatrie.uk-erlangen.de

Direktor

Prof. Dr. med. Johannes Kornhuber

Ansprechpartnerin

Sandra Pauker
Tel.: +49 9131 8534166
Fax: +49 9131 8534862
direktion-psych@uk-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- Depressionen
- Demenzen
- Suchtstörungen
- Klinische Neurochemie und neurochemische Demenzdiagnostik
- Medizinische Versorgungsforschung
- Klinische Sensorik
- Sensorische Wahrnehmung
- Molekulare Psychiatrie

Struktur des Lehrstuhls

Professuren: 4
Beschäftigte: 248
• Ärzte: 36
• Wissenschaftler: 29
(davon drittmittelfinanziert: 14)
• Promovierende: 83

Klinische Versorgungsschwerpunkte

- Depressionen
- Gedächtnisstörungen
- Demenzen
- Schizophrenien
- Suchterkrankungen
- Angsterkrankungen

Forschung

Die Forschung nutzt ein breites methodisches Spektrum und reicht von der klinisch orientierten Grundlagenforschung über die klinische Forschung bis zur Versorgungsforschung.

Depressionen

Sphingolipide sind essenzielle Bestandteile der Membran von Nervenzellen und regulieren den Signalfluss zwischen Neuronen. Den Zusammenhang zwischen Sphingolipiden und affektiven Störungen konnten wir in translationalen präklinischen und klinischen Studien weiter untersuchen. Förderung: DFG, BMBF, IZKF. In einer randomisiert-kontrollierten multizentrischen Studie (StudieKuS) zur Untersuchung der Wirksamkeit einer Bouldertherapeutischen Intervention (BPT) bei Menschen mit Depression zeigte sich BPT als der KG deutlich überlegen und nicht inferior zur kognitiven Verhaltenstherapie, die Verbesserungen sind über mindestens 1 Jahr stabil, die Digitalisierung des Manuals wurde vorbereitet. Förderung: OH-DO-KWAN-Stiftung.

Demenzen

Im Rahmen der klinisch orientierten Grundlagenforschung zum Thema Demenzen erfolgten weitere Studien zum besseren Verständnis des β -Amyloidstoffwechsels und der Beteiligung systemischer immunologischer Prozesse. So konnte gezeigt werden, dass Astrozyten möglicherweise nicht nur an der Clearance von Amyloid-Beta-Peptiden (A β) bei der Alzheimer-Krankheit (AD) beteiligt sind, sondern unabhängig von BACE1 N-terminal verkürzte A β Peptide zu produzieren. Eine mögliche Protease für die Erzeugung und den Abbau von A β -x ist Cathepsin B (CatB). Zellkulturexperimente unserer Studie zeigten, dass nicht-lysosomales CatB die Produktion von A β -x in Astrozyten vermittelte. Der Abbau von A β -x wurde hingegen durch lysosomales CatB in H4-Neurogliomzellen jedoch nicht in primären Astrozyten durchgeführt. Diese Ergebnisse unterstreichen die Notwendigkeit von Organellen-Targeting bei der Arzneimittelentwicklung zur Förderung des A β -Abbaus. In einer weiteren Studie wurde untersucht, inwieweit Mikrovesikel im Liquor eine Alzheimer-Erkrankung widerspiegeln und sich damit möglicherweise zur Diagnostik eignen. Mittels Durchflusszytometrie konnte hierbei gezeigt werden, dass ihr Gehalt an Tau-Protein und APP bei Alzheimer-Patienten verglichen mit Kontrollpersonen signifikant reduziert war. Dabei zeigte die Gesamtzahl an Mikrovesikeln bzw. die Expression anderer Antigene keine Unterschiede zwischen den Vergleichskohorten. Ein weiteres, BMBF-gefördertes Verbundvorhaben („NADIM“) verfolgt in Kooperation mit den Firmen INVIGATE GmbH, Quantum Analysis GmbH, Immunotools GmbH und Cytecs GmbH die Entwicklung eines diagnostischen Systems, das auf der Identifikation von aus dem Gehirn in das Blut rezirkulierenden Phagozyten beruht und somit einen neuartigen, zell- und blutbasierten Ansatz in der Demenzdiagnostik verfolgt. Kern des Vorhabens ist hierbei der Nachweis phagozytierter, intrazellulär vorliegender Biomarker der Neurodegeneration. In dem bundesweiten, multizentrischen RCT DemWG wird die Wirkung einer komplexen psychosozialen Intervention auf Krankenhausesweisungen, Stürze, kognitive Fähigkeiten, Lebensqualität sowie psychische und Verhaltensauffälligkeiten bei Menschen mit Demenz und MCI in ambulant betreuten Wohngemeinschaften (abWGs) untersucht. Die komplexe Intervention besteht dabei aus den drei Bausteinen A) Fortbildung des Pflege- und Betreuungspersonals in abWGs, B) Fortbildung der zuständigen Hausärztinnen und Hausärzte und C) nicht-pharmakologische, multimodale Gruppenintervention MAKs-mk+. Kooperationspartner: Institut für Public Health und Pflegeforschung (IPP) der Universität Bremen. Förderung: Innovationsfonds des G-BA. In dem auf fünf Jahre angelegten „Digitalen Demenzregister Bayern (digiDEM Bayern)“ wird seit 2019 der Langzeitverlauf von Menschen mit MCI sowie leichter bis moderater Demenz untersucht. Das Projekt ist eine Kooperation mehrerer Partner der FAU. Förderung: Bayerisches Staatsministerium für Gesundheit und Pflege. In dem RCT „MAKS-s“ wird ein speziell für Menschen mit schwerer Demenz entwickeltes, multimodales, psychosoziales Trainingsprogramm auf seine Wirkungen untersucht. Förderung: GKV Spitzenverband. In dem RCT „Stoppt die

Demenz“ werden zwei computerisierte, kognitive Trainingsprogramme zur Beeinflussung der MCI-Symptomatik untersucht. Kooperationspartner: TH Nürnberg, genesis Systems gGmbH. Förderung: Reinhard Frank-Stiftung. In der Beobachtungsstudie „Care 4All (Ambient Assisted Living)“ wird der Einsatz eines sozialen Assistenzroboters innerhalb einer multimodalen psychosozialen Gruppentherapie für Menschen mit leichter bis mittelschwerer Demenz erprobt. Die Einbindung der Therapieteilnehmer und Therapeut*innen sorgt für eine stetige Erweiterung des Funktionsumfangs des Roboters. Kooperationspartner: HTW Dresden, Universitätsklinikum Dresden, Carus Consilium Dresden, Cognitec Systems GmbH und Cultus Dresden. Förderung: Europäischer Fonds für regionale Entwicklung der EU.

Suchtstörungen

In translationalen Studien wurde die Rolle der Sphingolipide und ihrer regulatorischen Enzyme bei der Entstehung von Alkoholsucht untersucht. Dabei konnte eine zentrale Rolle der Ceramide im Gehirn nachgewiesen werden. In den emotionalen Zentren des Gehirns, wie dem Hippocampus und der Amygdala, regulieren einzelne Ceramide nicht nur den Alkoholkonsum, sondern auch angst- und depressionsassoziiertes Verhalten. Die lokale Ceramid-Konzentration wird dabei durch eine Vielzahl unterschiedlicher Enzyme reguliert. Es konnte gezeigt werden, dass die Aktivität der sauren Sphingomyelinase auch bei der Entstehung der Kokainsucht in Verhaltensmodellen an Ratten und Primaten eine wichtige Rolle spielt. Die Veränderungen weisen darauf hin, dass auch Lipidsysteme bei der Suchtentstehung eine molekulare Plastizität aufweisen, wie sie für normale Lernprozesse typisch ist. Weitere an der Suchtentstehung beteiligte Enzyme sind die neutrale und saure Ceramidase. Speziell für die neutrale Ceramidase konnte eine hirngebietsspezifische Rolle bei unterschiedlichen Lernprozessen nachgewiesen werden. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass die neutrale Ceramidase im Blut ein guter Prädiktor für die kognitive Leistungsfähigkeit bei Ratten und Primaten ist. In weiteren Studien konnte die Rolle der 2D:4D Fingerlängen, des Neuroimmunregulators TANK und der Leptin- oder Testosteron-Werte im Blut als Risikofaktoren für die Alkoholsucht bestätigt und erweitert werden. Zudem wurden in präklinischen Tests neue Pharmakotherapien untersucht. Dabei wurden vielversprechende Ergebnisse bei der Alkohol-Trinkmengenreduktion für den FKBP51 Inhibitor SAFit2 gefunden. Förderung: DFG

Klinische Neurochemie und neurochemische Demenzdiagnostik

Die Analyse der Liquor zerebrospinalis (CSF) bietet hervorragende diagnostische Möglichkeiten bei einer Vielzahl von neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen. Seit mehreren Jahren ist das Labor für Klinische Neurochemie und Neurochemische Demenzdiagnostik ein international anerkanntes Zentrum für neurochemische Diagnostik der neuro-degenerativen Krankheiten. Das Labor wurde 2020 nach ISO 15189, trotz der Pandemieumstände für weitere fünf Jahre erfolgreich re-akkreditiert. Das Labor beschäftigte sich weiter mit der Entwicklung und Validierung neuer Biomarker

für die Neurodegeneration, einschließlich potenzieller Biomarker aus dem Blut. Der im Labor entwickelte und im vorherigen Forschungsbericht (2019) ausführlich beschriebene Erlangen-Score-Interpretationsalgorithmus wurde weiter validiert und schließlich als Routinetool für diagnostische Anwendungen aufgenommen. Zu diesem Zweck wurde die vollständige Automatisierung des Algorithmus auf die Labor EDV Plattform (Swisslab) umgesetzt. Der Erlangen-Score-Algorithmus wurde auch in den offiziellen S1-Leitlinien "Lumbalpunktion und Liquordiagnostik" der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (AWMF-Nr.: 030/141) empfohlen. Nach dieser Entwicklung haben mehrere Zentren in Deutschland beschlossen, den Algorithmus für ihre routinemäßige Verwendung zu übernehmen. Der Laborleiter setzt seine Aufgaben als Mitglied des erweiterten Vorstands der Deutschen Gesellschaft für Klinische Neurochemie und Liquordiagnostik (DGLN e. V.) fort, und der Vorstand der Gesellschaft nahm unser Angebot an, die nächste Jahrestagung der Gesellschaft im Mai 2021 in Erlangen zu organisieren (voraussichtlich als eine virtuelle Veranstaltung). Das Labor setzt seine Koordinierungsaufgaben im Rahmen des internationalen interzentralen Eignungsprüfungsschemas für das Biobanking von CSF-Biomarkern fort.

Medizinische Versorgungsforschung

In Kooperation mit dem Interdisziplinären Schmerzzentrum wird die Versorgungssituation von Kopfschmerzpatient*innen im Langzeitverlauf untersucht. Die Auswertung der Routinedaten enthält Verläufe über einen Zeitraum von 5 Jahren. In Kooperation mit dem MDK Bayern wurde eine für Bayern repräsentative Verlaufsuntersuchung zur Situation pflegender Angehöriger begonnen, um neben den Versorgungsbedarfen erstmalig die positiven Erlebnisse bei häuslicher Pflege zu erforschen. Förderung: Leifheit-Stiftung.

Klinische Sensorik

Während sensorische Informationen wie Tasten, Sehen und Hören normalerweise über den Thalamus als „Tor zum Bewusstsein“ primär prozessiert werden, weist das olfaktorische System eine Besonderheit auf: Es projiziert teilweise ohne thalamische Filterung direkt ins limbische System. Diese Besonderheit machen wir uns zu Nutzen von Anhedonie, die Unfähigkeit Freude zu empfinden, mit olfaktorischen Mitteln zu untersuchen. Anhedonie kann als schwerwiegendes Symptom bei einer Depression auftreten, und sie definiert weiterhin den Subtyp der melancholischen Depression. Es konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einer melancholischen Depression ein verändertes Geruchserleben besitzen (Clepce et al. 2010). Bei depressiven Patienten zeigt das limbische System morphologische Veränderungen und es ist damit auch eine Schlüsselstruktur für die Genese von Depressionen. Mit spezifischen Erkenntnissen über die Prozessierung von olfaktorischen Informationen soll eine Grundlage für das Design eines geruchs-basierten Anhedonie-Tests gebildet werden. Unsere abgeschlossene Studie an 61 Probanden zeigt eindeutig, dass sich durch Darbietung von Gerüchen effektiv Erinnerungen auslösen lassen, und dass diese Erinnerungen effizient mit Hilfe unseres Prüfalgorithmus hinsichtlich Hedonik und Intensität beurteilt werden können. Die Korrelation der Hedonik eines Geruches mit der Hedonik der Erinnerung führten wir auf eine gelernte affektive Bewertung eines Geruches zurück: Ist ein Geruch durch Erfahrungen bereits positiv besetzt, so nehmen wir diesen auch als angenehmer wahr. Zur weiteren Validierung werden in einer laufenden Studie depressive und anhedone Patienten versus gesunde Kontrollprobanden mit unserem olfaktorischen Anhedonie-Test untersucht. Anhedonie stellt

bei psychiatrischen Erkrankungen ein diagnoseübergreifendes Phänomen dar. Somit könnte der olfaktorische Ansatz unserer Testentwicklung für eine Vielzahl von Erkrankungen potenziell relevant sein.

Sensorische Wahrnehmung

Ein Schwerpunkt unserer Arbeit sind multisensorische Integrationsstudien im Hinblick auf die Nahrungsmittelwahrnehmung. Derzeit arbeiten wir am Thema der olfaktorisch-visuellen Integration während der Nahrungsmittelaufnahme in verschiedenen Lebensphasen im Rahmen des BMBF-Clusters Enable. Hier untersuchen wir den Einfluss des Lebensalters auf sensorische Integrationsprozesse, sowie den Einfluss eines Produkt-Labels auf die sensorische Wahrnehmung mithilfe funktioneller Bildgebung. Olfaktorisch-trigeminale Interaktionen sind vor allen Dingen im Hinblick auf die Maskierung unangenehmer Geruchseindrücke von Bedeutung. In einem fMRT-Experiment untersuchten wir das Maskierungsverhalten eines Eukalyptol-Ammoniak-Gemisches. Ziel war, den unangenehmen Ammoniakgeruch mithilfe des frischen Eukalyptol-Geruchs zu maskieren. Es zeigte sich, dass die olfaktorische Komponente des Ammoniak zwar überdeckt werden konnte, nicht jedoch die trigeminale Komponente. Diese wurde durch die Zugabe von Eukalyptol sogar verstärkt. Diese Verstärkung der trigeminalen Komponente spiegelte sich auch in der Aktivierung typischer Teile des Schmerzsystems des menschlichen Gehirns - der Insula und des sekundären somatosensorischen Kortex - wider. Außerdem sind wir Mitglied im Global Consortium for Chemosensory Research (GCCR), welches sich für den Einfluss einer SARS-CoV-2-Infektion auf die chemischen Sinne interessiert. Es wurde ein Fragebogen erstellt, der die subjektive Einschätzung des Geruchs- und Geschmackssinnes, aber auch der trigeminalen Wahrnehmung während der Infektion abfragt. Es zeigte sich, dass eine SARS-CoV-2-Infektion zu einer starken Beeinträchtigung des Geruchs- und Geschmackssinnes führt und dass der Verlust des Geruchs- und Geschmackssinnes während der Pandemie als alarmierendes Symptom einer Infektion zu verstehen ist.

Molekulare Psychiatrie

Synaptische Übertragung spielt eine zentrale Rolle in der Funktion des Nervensystems. Es hängt vom dynamischen Zusammenspiel der synaptischen Proteine und Lipide ab. Störungen der Freisetzung der synaptischen Botenstoffe sind oft die ersten Anzeichen von Nervenkrankheiten und von psychischen Leiden, was für eine besondere Vulnerabilität der Präsynapse für pathologische Einflüsse spricht. In den vergangenen Jahren haben wir uns der Erforschung der molekularen Mechanismen, die die Freisetzung der synaptischen Botenstoffe steuern und Integrität der Synapsen aufrechterhalten, gewidmet. In Zusammenarbeit mit Prof. Heine (Mainz) zeigten wir, dass alternatives Spleißen der präsynaptischen Kalziumkanäle, welches ihre Verankerung und molekulare Mobilität in der präsynaptischen aktiven Zone beeinflusst, auch entscheidend für die Plastizität der Freisetzung ist. Förderung DFG FE1335/3. Ferner haben wir eine neue Rolle von Gerüstprotein CtBP1 in der Wiederaufnahme der präsynaptischen Vesikel postuliert. Förderung DFG GRK 2162, IZKF J74. Es wurden Studien innerhalb des deutschen Forschungsverbundes GeNeRARE (German Network for RASopathy Research) fortgeführt. Förderung BMBF GENERARE. Weiterhin wurde eine neue Rolle für das Gerüstprotein Bassoon in der Kontrolle der präsynaptischen Proteinhomöostase aufgedeckt. Es hat sich herausgestellt, dass Bassoon direkt mit Proteasom interagiert und seine katalytische Aktivität inhibiert. In Zusammenarbeit mit Prof. Friese (Hamburg) konnten im

Tiermodell der amyotrophen Lateralsklerose neuroprotektive Effekte einer pharmakologischen Proteasom Aktivierung sowie einer Bassoon Inaktivierung bestätigt werden. Förderung DFG FE 1335/1

Lehre

Die Psychiatrische und Psychotherapeutische Klinik beteiligt sich mit Pflicht- und Wahlfächern an der curricularen Lehre der Medizin und Logopädie. Besonders hervorzuheben sind die interdisziplinären Querschnittsfächer EKM, Q9 (klinische Pharmakologie/Pharmakotherapie) und Q10 (Prävention und Gesundheitsförderung) sowie das Wahlpflichtfach Sexualmedizin. Mit „let’s talk about sex – die Sexualanamnese praktisch lernen“ veranstaltet die Klinik seit 2019 zudem ein interprofessionelles Wahlfach gemeinsam mit Studierenden der Psychologie und PflegeschülerInnen. In den letzten Jahren wurde das Simulationspatienten-Programm weiter ausgebaut. Studierende üben das Handeln in schwierigen Situationen mit agitierten, affektlabilen, abweisenden und unkooperativen Patienten. Außerdem wurden die Objective structured clinical examinations (OSCE) Stationen zur validen Prüfung von Kommunikations- und Untersuchungskompetenzen entwickelt. Im Rahmen der durch die Corona-Pandemie angestoßenen Digitalisierung der Lehre wurde klassische Vorlesung durch Videokonferenz-gestützte Fallbesprechungen nach dem Konzept des blended-learning ersetzt. Das Praktikum konnte durch die Mitarbeit von professionellen Schauspielern als „Video-Sprechstunde“ ebenfalls vollständig digitalisiert werden. Die curriculare Lehre im Fach Medizinische Psychologie und Medizinische Soziologie im vorklinischen Studienabschnitt umfasst eine Grundlagenvorlesung, einen Kursus und ein Seminar. Im Berichtszeitraum erzielten die Erlanger Medizinstudierenden den Rangplatz 1 im schriftlichen Teil des Ersten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung im Vergleich zu allen anderen deutschen Universitäten/Hochschule mit gleichem Prüfungsformat (Multiple-choice). Es werden Bachelor- und Masterarbeiten sowie medizinische und naturwissenschaftliche Promotionen betreut.

Ausgewählte Publikationen

Baldeiras I, ..., Lewczuk P. Erlangen Score as a tool to predict progression from mild cognitive impairment to dementia in Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*, 2019;11(1):2.

Zoicas, I., ..., Kornhuber, J., (2020) Ceramides affect alcohol consumption, depressive-like and anxiety-like behavior in a brain region- and ceramide species-specific way in male mice. *Addiction Biology* 25: e12847.

Parma V et al. (2020) More than smell. COVID-19 is associated with severe impairment of smell, taste, and chemesthesis. *Chemical Senses* 2020 Oct 9;45(7):609-622.

Kratzer, A., ..., Graessel, E. (2020). The DemWG study: reducing the risk of hospitalisation through a complex intervention for people with dementia and mild cognitive impairment (MCI) in German shared-housing arrangements: study protocol of a prospective, mixed-methods, multicentre, cluster-randomised controlled trial. *BMJ Open*, 10(12), e041891.

Karg N, ..., Luttenberger K. (2020) Boulderung psychotherapy is more effective in the treatment of depression than physical exercise alone: results of a multicentre randomised controlled intervention study. *BMC Psychiatry*. 12;20(1):116.

Ivanova D., ..., Fejtova A. (2020). CtBP1-Mediated Membrane Fission Contributes to Effective Recycling of Synaptic Vesicles. *Cell Rep* 30, 2444-2459 e2447.

Internationale Zusammenarbeit

Prof. G. Schumann, Institute of Psychiatry Psychology and Neurology, King's College London, London: Großbritannien,

Prof. M. Filip, Institute of Pharmacology, Polish Academy of Sciences, Krakau: Polen,

Prof. M. Barros, Primate Center, University of Brasilia, Brasilia, Brasilien,

Dr. Z. Hassan, Centre for Drug Research, Universiti Sains Malaysia, Penang: Malaysia,

Prof. H. Zetterberg, Sahlgrenska Academy, Mölndal: Schweden