Schizophrene Störungen

Kapitel 1

Symptome schizophrener Störungen

A. Jablensky

1 Definition der Schizophrenie durch ihre Symptome 4
1.1 Diagnose 4
1.2 Ist die Schizophrenie eine Krankheitseinheit? 5

2 Übersicht über die Symptome 10
2.1 Klassifikation und Häufigkeit 10
2.2 Psychotische Symptome ersten Ranges 12
2.3 Prodromale und residuale Basissymptome 17
2.4 Denk-, Sprach- und Kommunikationsstörungen 18
2.5 Bewegungsstörungen: katatone Phänomene 20
2.6 Störungen des Affekts und der Stimmung 22
2.7 Negative Symptome und Defizite 24
2.8 Andere Symptome 27

3 Reduktion der Varianz: Gruppieren und Schichten 28
3.1 Gruppieren auf der Basis klinischer Konzepte 28
3.2 Gruppieren durch statistische Methoden 30
3.3 Gruppieren durch die Bildung von Familienclustern 33

4 Verlauf der Symptomatik 35
4.1 Schizophrenie bei Erwachsenen 35
4.2 Pathoplastische Einflüsse auf die Ausgestaltung der Symptome . 38

5 Symptome und Gehirnfunktion 41
5.1 Neurokognitive und neurobiologische Korrelate 41
5.2 Korrelationsstudien: gegenwärtige Begrenzungen und Ausblick auf die Zukunft 44

6 Literatur 46

Übersetzung: M. und K. Schwarz

1 Defintion der Schizophrenie durch ihre Symptome

1.1 Diagnose

Klinische Diagnose

Ein Jahrhundert nach der Erstbeschreibung der diagnostischen Entität der Dementia praecox ist die Schizophrenie noch immer ein „epigenetisches Rätsel“ (Gottesman u. Shields 1982). Ihre Diagnose erfordert eine sorgfältige Analyse der von den Patienten geschilderten subjektiven Erlebnisse, der Vorgeschichte und des Verlaufs der Symptome, weiterhin die Beobachtung des Verhaltens und (in einem geringen Umfang) die Beurteilung von prämorbider Entwicklung, Persönlichkeitszügen und familiärem Hintergrund. Jüngste Forschungen hoben Kandidatenmarker, wie z. B. neurokognitive Defizite, Besonderheiten der Gehirnmorphologie und neurochemische Abweichungen hervor, jedoch besitzt gegenwärtig keine dieser Variablen die für einen diagnostischen Test erforderliche Sensitivität und Spezifität. Im wesentlichen bleibt die Schizophrenie eine klinische Entität, die durch ihre Symptome und deren Verlauf definiert wird. Die Existenz einer spezifischen Krankheit (oder von Krankheiten), die dieser klinischen Entität zugrunde liegt, ist eine Arbeitshypothese, deren endgültiger Beweis oder Widerlegung noch aussteht, obwohl die Verbindung zwischen Schizophrenie und Störungen des Gehirns nicht länger in Zweifel gezogen wird.

Polymorphismus schizophrener Symptome

Die Symptome der Schizophrenie entstammen allen Bereichen der Psychopathologie und zeigen ein außergewöhnliches Ausmaß interindividueller Variation. Das diagnostische Konzept der Schizophrenie ist ein Sammelbegriff für klinische Bilder, die so unterschiedliche Erscheinungsformen wie die schleichende Entwicklung des klinischen Mangelsyndroms („clinical poverty syndrome“; Wing u. Brown 1970) oder die expansive wahnhafte Beschäftigung mit kosmischen Themen umfassen. Der Polymorphismus ihrer Manifestationen (fälschlicherweise auch als Heterogenität bezeichnet) ist ein wesentliches Merkmal der Schizophrenie und eine hartnäckige Herausforderung für jede Theorie, die eine in ihrem Wesen einheitliche Natur dieser Störung behauptet.

Symptome als diagnostische Kriterien

Die Einführung expliziter Diagnosekriterien in die Psychiatrie, deren jüngste Versionen in der ICD-10 (WHO 1992) und dem DSM-IV (APA 1994) enthalten sind, stellte einen wesentlichen Fortschritt dar, durch den semantische Variationen und Bias-Effekte aufgrund selektiver Betonung spezieller Manifestationen der Schizophrenie in unterschiedlichen „Denkschulen“ reduziert wurden.

– Ziele expliziter Diagnosekriterien

Mit den Diagnosekriterien für Schizophrenie, die seit Feighner et al. (1972) eingeführt wurden, sollten zumindest 3 verschiedene, nicht vollständig kompatible Ziele erreicht werden:

1. Patientengruppen mit ähnlicher Prognose (z. B. ungünstiges Behandlungsergebnis) zu identifizieren,
2. eine „erbliche“ diagnostische Kategorie zu definieren und
3. eine frühzeitige Diagnosestellung und Behandlung zu ermöglichen.

Enge Definitionen wie die Research Diagnostic Criteria (RDC; Spitzer et al. 1978), das DSM-III (APA 1980) und das DSM-III-R (APA 1987), er-

reichten erfolgreich das 1. Ziel einfach deswegen, weil sie vorausgehende Chronizität als ein Diagnosekriterium einschlossen. Hinsichtlich des 2. Ziels sind die Ergebnisse widersprüchlich: Die enge DSM-III-Definition führte zu einer höheren Erblichkeit in Zwillingsstudien, jedoch nicht in Adoptions-, Familien- oder Kopplungsstudien, wo höhere Erblichkeit mit einer weiter gefaßten Definition erzielt wurde. Hinsichtlich des 3. Ziels erlauben uns die vorliegenden Forschungsergebnisse nicht zu unterscheiden, ob die Wahl zwischen engen und weiten Kriterien und die damit zusammenhängende Rate von falsch-positiven und falsch-negativen Diagnosen mit besseren oder schlechteren Ergebnissen der Frühinterventionen bei beginnender psychotischer Krankheit verbunden ist.

– monothetische und polythetische Verfahren

Es wird inzwischen allgemein akzeptiert, daß kein Einzelsymptom für die Stellung der Diagnose Schizophrenie absolut notwendig ist und daß jede Untergruppe von Symptomen aus einer akzeptierten Liste für die Diagnose ausreichend sein kann (diese Klassifikationsmethode wird polythetisch genannt im Gegensatz zum monothetischen Verfahren, welches das Vorliegen von mindestens einem strengen Indikator verlangt) (Sokal 1974). In der Praxis bedeutet die polythetische Definition der schizophrenen Symptomatik, daß Patienten dieser diagnostischen Kategorie zugeordnet werden können, ohne daß sie ein einziges Symptom gemeinsam haben.

Die Symptomchecklisten, die in den aktuellen Diagnosekriterien für Schizophrenie enthalten sind (Tabelle 1), behandeln Symptome als wechselseitig austauschbar, so daß das Vorliegen von einem oder zwei beliebigen Symptomen ausreichen würde, um das Kriterium zu erfüllen. Dementsprechend ist die Übereinstimmung zwischen verschiedenen, gegenwärtig gebräuchlichen operationalen Definitionen der Schizophrenie nicht ideal. Der Anteil der Patienten, die von den verschiedenen Diagnosesystemen übereinstimmend als schizophren diagnostiziert werden, kann enttäuschend gering sein, und dies ist nicht nur zwischen verschiedenen Diagnosesystemen der Fall, sondern auch innerhalb desselben Systems, da unterschiedliche Untergruppen von Symptomen für die Diagnose angewendet werden können (McGorry et al. 1992).

– polydiagnostischer Ansatz

Im polydiagnostischen Ansatz, vorgeschlagen von Berner u. Katschnig (1984), werden alternative Gruppen von Diagnosekriterien auf denselben Patienten angewandt, um so eine Kerngruppe zu identifizieren, die allen Kriterien genügt; der praktische Wert dieses Verfahrens ist noch unsicher.

1.2 Ist Schizophrenie eine Krankheitseinheit?

Kritik des Konzepts

Kraepelins Positionen

Die Behauptung, daß klinisch so unterschiedliche Bilder wie Hebephrenie, Katatonie und paranoide Psychose irgendetwas gemeinsam haben könnten, hat von Beginn an eine lebhafte Debatte hervorgerufen. Hoche (1912) verglich Kraepelins Theorie mit der Jagd nach einem Phantom. Gegen Ende seiner Karriere änderte Kraepelin selbst seinen Standpunkt und räumte ein, daß die Schizophrenie, statt eine Krankheit zu sein,

Tabelle 1. Symptome als Bestandteil der Definitionskriterien für Schizophrenie

Diagnostische Kriterien	Wahn	Halluzinationen	Erstrangsymptome	Denk- und Sprechstörungen	Negative Symptome	Andere Symptome
Research Diagnostic Criteria (RDC; Spitzer et al. 1978)	Kontroll- oder Beeinflussungswahn; bizarre oder multiple Wahnideen (leibbezogen, religiös, nihilistisch, Größenideen oder andere), länger als 1 Woche andauernd; jeden Typs, wenn länger als 1 Woche von Halluzinationen begleitet	Nichtaffektive verbale, zum Betroffenen gesprochen; jeden Typs, ganztägig über mehrere Tage oder intermittierend über mehr als 1 Monat	Gedankenausbreitung, -eingebung oder -entzug; das Verhalten oder die Gedanken fortlaufend kommentierende Stimme; 2 oder mehr dialogisierende Stimmen	Ausgeprägte formale Denkstörungen, begleitet von abgeflachtem oder unangemessenem Affekt; Wahn oder Halluzinationen jeden Typs oder grob desorganisiertes Verhalten		
DSM-III-R (APA 1987)	Bizarre (vollkommen abwegige) Wahnideen über mehr als 1 Woche	Vorherrschendes Stimmenhören (ganztätgig über mehrere Tage oder mehrmals pro Woche über mehrere Wochen), Inhalt ohne erkennbaren Zusammenhang mit Depression oder gehobener Stimmung	Stimme, die fortlaufend das Verhalten oder die Gedanken der Person kommentiert; 2 oder mehr dialogisierende Stimmen	Inkohärenz oder ausgeprägte Lockerung der Assoziation	Abgeflachter oder grob unangemessener Affekt	Katatones Verhalten
DSM-IV (APA 1994)	Wahn anhaltend über einen erheblichen Teil der Zeitspanne von 1 Monat (oder weniger, falls erfolgreich behandelt); nur 1 Wahnsymptom erforderlich, wenn bizarren Typs	Halluzinationen	Stimme, die fortlaufend das Verhalten oder die Gedanken der Person kommentiert	Desorganisierte Sprechweise, häufiges Entgleisen oder Zerfahrenheit	Affektive Verflachung, Alogie, Willensschwäche	Grob desorganisiertes oder katatones Verhalten
ICD-10 (WHO 1993)	Kontroll- oder Beeinflussungswahn, Gefühl des Gemachten, bezogen auf Körper- oder Gliederbewegungen oder bestimmte Gedanken, Tätigkeiten oder Empfindungen; anhaltender Wahn anderer Art	Anhaltende Halluzinationen jeder Modalität, täglich über mehr als 1 Monat auftretend, begleitet von Wahnideen ohne affektiven Inhalt oder von anhaltenden überwertigen Ideen	Gedankenlautwerden, -eingebung, -entzug oder -ausbreitung; Wahnwahrnehmung	Neologismen, Gedankenabreißen oder Einschiebungen in den Gedankenfluß; Inkohärenz, Vorbeireden	Apathie, Sprachverarmung, Verflachung oder Inkongruenz emotionaler Reaktionen	Katatones Verhalten: Erregung, Haltungsstereotypien, wächserne Biegsamkeit, Negativismus, Mutismus, Stupor

auch als eine dem Menschen eigentümliche Reaktion auf höchst verschiedene Formen von Noxen (Kraepelin 1920) gesehen werden könnte. Die vielgestaltige Natur der Symptome und Verhaltensweisen, die von der Diagnose Schizophrenie umfaßt werden, bleibt weiterhin im Fokus der Kritik.

Kritik am Konzept der Krankheitseinheit

Moderne Kritiker des Konzepts bringen 3 Hauptargumente vor.

1. Dem Konzept fehlt wegen des Polymorphismus seiner wesentlichen Merkmale die Kohärenz – ein Kritikpunkt, den derzeit niemand zu bestreiten scheint.
2. Mit dem Stellen der Diagnose Schizophrenie können keine anderen Attribute (auf biologischer oder Verhaltensebene) vorausgesagt werden.
3. Eine genetische Grundlage, die spezifisch für Schizophrenie wäre, konnte nicht nachgewiesen werden, und die Befunde von Familienstudien (inklusive der Ergebnisse von Zwillings- und Adoptionsstudien) und ebenso die von genetischen Kopplungsstudien sind vollständig kompatibel mit alternativen Erklärungsmodellen.

Alternative Perspektiven

Die Lösungsvorschläge der Kritiker sind

1. die Schizophrenie in kleinere, enger definierte Syndrome zu untergliedern, die getrennte genetische und pathophysiologische Grundlagen haben könnten,
2. die gegenwärtige Nosologie durch ein wiederaufgewärmtes Konzept der Einheitspsychose zu ersetzen oder
3. das Konzept insgesamt aufzugeben, da es nicht mehr als eine „soziale Konstruktion“ (Sarbin 1990) oder einen „wissenschaftlichen Wahn“ (Boyle 1990) darstellt.

Relevanz des Konzepts

Obwohl jedes der oben genannten kritischen Argumente etwas für sich hat, sind merkliche Vorteile der Alternativvorschläge kaum zu erkennen. Sowohl Strategien der Untergliederung als auch der Zusammenfassung sind verfolgt worden, z. B. durch die Kleist-Leonhard-Schule (Leonhard 1995) bzw. durch die psychobiologische Schultradition (Meyer 1958), ohne daß dadurch wesentliche Fortschritte des wissenschaftlichen Verständnisses der Schizophrenie hätte gewonnen werden können. Radikale Kritiker, die einer Demontage des Konzepts das Wort reden, haben bisher kein plausibles Alternativmodell vorbringen können, das den subjektiven Erlebnissen und Verhaltensweisen, die wir als schizophren bezeichnen, oder den konsistenten Beobachtungen, daß 1% der Bevölkerung im Laufe ihres Lebens eine solche Störung entwickelt, Rechnung trägt.

Transkulturelle Stabilität von Inzidenz und Klinik

Der vielleicht überzeugendste Befund, daß es sich bei der Schizophrenie nicht um ein artifizielles Konstrukt handelt, ist in der relativen Invarianz des klinischen Bildes und der Inzidenz in verschiedenen Populationen und über die Zeit hinweg zu finden. Feldforschungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) haben gezeigt, daß Patienten, die zu dem diagnostischen Konzept passen, in über 20 Populationen und Kulturen verläßlich identifiziert werden können und daß die Inzidenz dieser Störungen im Bereich zwischen 1,8–4,2 pro 10 000 Einwohnern der Risikopopulation pro Jahr liegt (WHO 1973, 1979; Jablensky et al. 1992). Ver-

gleichsstudien, die sich auf Krankenhausarchive und auf eine Reanalyse von Kraepelins eigenen Fallgeschichten stützen (Jablensky et al. 1993; Jablensky u. Woodbury 1995), führten zu dem Schluß, daß die psychopathologischen Bilder, die um die Jahrhundertwende zum 20. Jh. als Dementia praecox und heute als Schizophrenie klassifiziert werden, im wesentlichen gleichartig sind. Das ubiquitäre Auftreten und die auffallende Konstanz der Manifestationen der Schizophrenie inmitten allgemeiner menschlicher Verschiedenheit führten zu der Vermutung, daß sie auf irgendeine direkte Weise mit den „Arteigentümlichkeiten" des Homo sapiens in Verbindung stehen (Crow 1997).

Gibt es eine Basisstörung?

Historische Modelle

Es hat viele Versuche gegeben, einen gemeinsamen Nenner für die verwirrende Vielfalt der Äußerungsformen der Schizophrenie zu finden. Die grundlegende Störung wurde in einer Schwäche der Triebfeder des Willens und einem Verlust der inneren Einheit geistiger Aktivitäten (Kraepelin 1919), in einer strukturellen Lockerung der Assoziation (Wernicke 1900; Bleuler 1911), einer Schwäche des Bewußtseins (Berze 1914), einer innerpsychischen Ataxie (Stransky 1904) und einem Verlust des vitalen Realitätskontaktes (Minkowski 1927) gesucht. Obwohl intuitiv reizvoll, ersetzten solche Beschreibungen doch nur eine Beschreibungsebene durch eine andere.

Neue Modelle

Neuere Versuchte, grundlegendere Störungen zu definieren, beziehen theoretische Modelle mit ein, die es erlauben, überprüfbare Vorhersagen zu machen. In solchen Modellen wird angenommen, daß es sich bei der Schizophrenie im wesentlichen um eine kognitive Störung handelt, die aus einem neurointegrativen Defekt (Meehl 1990), einer neurokognitiven Vulnerabilität (Zubin u. Spring 1977; Nuechterlein et al. 1990) oder aus einer Fehlverschaltungsstörung, die die multimodalen Assoziationskortizes und die Basalganglien betrifft (Frith 1992; Hemsley 1994), herrührt. Die aus solchen theoretischen Modelle ableitbaren Vorhersagen sind gegenwärtig Ausgangspunkt für eine beträchtliche Fülle empirischer Forschung.

Es bleibt eine offene Frage, ob sich eine einzige Basisstörung oder eine Causa prima für die Symptome der Schizophrenie wird finden lassen. Es ist möglich, daß die primären genetischen, physiologischen und kognitiven Defizite vielfältiger Art und untereinander nur lose verbunden sind, obwohl sie letztlich eine „gemeinsame Endstrecke" haben. Es ist ebenso möglich, daß die primären Defizite nicht intrinsisch pathologischer Natur sind, sondern lediglich strukturelle und funktionelle Extremvarianten darstellen. Ihre Interaktion, additiven oder nichtlinearen Typs, könnte die zu diagnostizierenden Symptome hervorrufen, während subklinische Manifestationen bei ansonsten gesunden Individuen nachweisbar wären. Es existieren einigermaßen überzeugende vorläufige Forschungsergebnisse, die die im Entstehen begriffene Forschungsagenda entlang dieser Orientierungslinien unterstützt, mit Kandidatenmarkern des pathogenetischen Prozesses im Bereich der Aufmerksamkeits- und Gedächtnisfunktionen, der Gerhirnmorphologie und -physiologie.

Validität des klnischen Konstrukts

Zusammenfassend ist festzustellen, daß wir nicht wissen, ob die Schizophrenie einen einzigen Prozeß mit pleiotropen Manifestationen auf dem Niveau der Gehirnorganisation darstellt oder aber eine Ansammlung von aetiologisch unverbundenen, aber interagierenden Prozessen. Ihre Manifestationen passen insgesamt nicht klar in eines der aktuellen Krankheitsmodelle, einschließlich solcher mit multifaktoriellem Ansatz, wie sie üblicherweise mit Krebserkrankungen, ischämischer Herzerkrankung oder Diabetes in Verbindung gebracht werden. Vorläufig basiert die Validität des klinischen Konstrukts Schizophrenie auf einer polythetischen Logik in dem Sinne, daß wir als Schizophrenie irgendeine gemeinsam auftretende Untergruppe von Manifestationen in folgenden Bereichen bezeichnen:

- charakteristische Symptome,
- charakteristische Verlaufs- und Ergebnismuster,
- charakteristische Gehirnmorphologie und Neurochemie,
- charakteristisches neurokognitives Leistungsprofil,
- charakteristische genetische Assoziationen.

Das Schlüsselwort „charakteristisch“ bezieht sich hier auf interne Konsistenz und Diskriminationsfähigkeit gegenüber Abnormalitäten, die mit anderen Störungen oder klinischen Konstrukten assoziiert sind.

Warum soll man Symptome untersuchen?

Bei Fehlen einer identifizierbaren Basisstörung und validierter biologischer Marker wird das klinische Konzept der Schizophrenie zusammengehalten durch die Stärke der empirischen Evidenz, daß ihre vielfältigen Facetten ein weitgefaßtes Syndrom mit einer gewissen inneren Kohäsion und einer charakteristischen Entwicklung im Verlauf der Zeit bilden. Diese Evidenz ist weder abschließend noch statisch und muß ggf. revidiert werden, wenn neue Konzepte und Technologien aus den Bereichen der Molekulargenetik, der Kognitionswissenschaften oder der bildgebenden Verfahren neue Perspektiven hinsichtlich Krankheitsverursachung und Gerhirnfunktion hervorbringen. Die Erstellung der auf Kognitionstheorien basierenden „Top-down“-Modellen muß ergänzt werden durch einen „Bottom-up“-Ansatz, der die reliable und valide Beschreibung der Symptome und klinischen Zeichen einschließt, die ihrerseits die Bausteine des ganzen Gebäudes darstellen.

Funktionelle Psychopathologie

Jedoch sollte das Studium der Symptome nicht länger ausschließlich deskriptiv bleiben. Die Zuordnung der klinischen Phänomenologie zu spezifischen Fehlfunktionen des Gehirns (und umgekehrt) ist im Begriff, Realität zu werden, und die daraus resultierende „funktionelle Psychopathologie“ (van Praag 1993) kann die gegenwärtige Nosologie wesentlich umgestalten. Die Zergliederung der Schizophrenie in klinische Phänotypen mit spezifischen neurokognitiven oder neurophysiologischen Grundlagen wird allmählich in der psychiatrischen Genetik als ein erfolgversprechender Ansatz angesehen, verbunden mit wachsendem Zweifel, ob die diagnostischen Kategorien des DSM-IV oder der ICD-10 im humanen Genom enkodiert sind.

Wie das „Schizophrene“ in den Symptomen zu fassen ist

Ich-Psychopathologie

Die Symptome der Schizophrenie beziehen sich auf eigentlich alle Bereiche psychischer Funktionen. Das Charakteristikum, das sie von anderen psychischen Störungen unterscheidet, ist die durchdringende Weise, in der sie sich auf die innerste Wahrnehmung des Selbst und der äußeren Welt auswirkt. Scharfetter (1983) prägte den Begriff der Ich-Psychopathologie und schlug vor, die Schlüsselsymptome der Schizophrenie in 5 psychopathologische Bereiche von Ich-Störungen zu gruppieren: Vitalität, Aktivität, Konsistenz, Demarkation und Vitalität.

Manifestationen der Schizophrenie und ihre Erfassung

Ganz allgemein lassen sich die Manifestationen der Schizophrenie in 2 Großkategorien aufteilen: abnorme subjektive Erlebnisse und objektive beobachtbare Störungen des Verhaltens und der Leistung. Die charakteristisch „schizophrene“ Qualität der subjektiv erlebten Symptome läßt sich nur mit einer phänomenologischen Analyse fassen (Jaspers 1948), die auf den Selbstberichten der Patienten beruht, seien sie spontan hervorgebracht oder mit den Mitteln klinischer Interviews wie dem *Present State Examination* (*PSE*; Wing et al. 1974, 1990) eruiert.

Ein gemeinsamer Nenner für viele der charakteristischen subjektiven Symptome ist darin zu finden, daß bei ihnen Störungen des Bedeutungsbewußtseins vorliegen, bei denen die normalen Kategorien kognitiv bewußten Erfassens – nämlich Zeit, Raum und Kausalität – zerfallen oder von einem durchdringenden wahnhaften Bewußtsein der Verknüpftheit zwischen objektiv unabhängigen Ereignissen, Personen und Intentionen verdrängt werden (der Patient weiß, daß es eine Bedeutung hat, weiß jedoch nicht, worin diese besteht) (Gruhle 1915). Bei einem dieser Symptome, der Wahnwahrnehmung, werden die individuellen Wahrnehmungsinhalte von ihrem natürlichen Kontext losgelöst und erhalten Eigenschaften, die anders sind als die, die sie bei Bestehenbleiben des normalen Kontextes haben (Matussek 1952). In diesem Beispiel legt die phänomenologische Analyse die Hypothese einer zugrundeliegenden neurokognitiven Dysfunktion (Unfähigkeit, im Arbeitsgedächtnis den Kontext aufrecht zu halten) nahe, die ihrerseits empirischer Überprüfung zugänglich ist.

2 Übersicht über die Symptome

2.1 Klassifikation und Häufigkeit

Verfahren zur Klassifikation der Symptome

Verschiedene Verfahren sind vorgeschlagen worden, um die vielfältigen Symptome und klinischen Zeichen der Schizophrenie zu klassifizieren (Cutting 1995). Bleuler (1911) führte die Unterscheidung zwischen Grund- und akzessorischen Symptomen ein. Die Grundsymptome (Lokkerung der Assoziation, Ambivalenz und Autismus) sind, zumindest in einem minimalen Ausprägungsgrad, bei jedem Fall einer schizophrenen Erkrankung anzutreffen und sind daher für die Diagnose notwendig. Die akzessorischen Symptome, wie Halluzinationen, Wahnideen und katatone Symptome, sind zwar wesentlich augenfälliger als die Grundsymptome, aber nicht notwendig für die Diagnose. Wenn jedoch klar identi-

fizierbare Grundsymptome fehlen, können akzessorische Symptome für die Diagnosestellung ausreichend sein.

Andere Verfahren der Gruppierung von Symptomen berücksichtigen die Positiv-negativ-Unterscheidung (s. unten) oder die zeitliche Abfolge der Symptome (prodromal, akut und residual). Allerdings stellen weder Bleulers Unterscheidung zwischen Grund- und akzessorischen Symptomen noch das Positiv-negativ-Schema oder das der zeitlichen Abfolge präzise Klassifikationen dar, die auf expliziten Prinzipien und Regeln basieren. Daher werden im folgenden Überblick Symptome entsprechend psychopathologischer Dimensionen gruppiert, beginnend mit solchen, die im phänomenologischen Sinne subjektiv sind und fortschreitend zu solchen, die objektiver Beobachtung und Messung zugänglich sind.

Die häufigsten Symptome

Abbildung 1 zeigt Häufigkeitsprofile für 44 psychotische und affektive Symptome von 1288 schizophrenen, mehrheitlich ersterkrankten Patienten, die im Rahmen der Zehnländerstudie der WHO untersucht wurden (Jablensky et al. 1992). Die Gruppenprofile der Patienten aus Entwicklungsländern (Indien, Nigeria, Kolumbien) sind denen aus entwickelten Ländern (Tschechische Republik, Dänemark, Irland, Japan, Rußland, Großbritannien und USA) bemerkenswert ähnlich.

Tabelle 2 listet die 15 am weitesten verbreiteten Symptome und deren Häufigkeit während der Indexepisode und 2 Jahre später auf, bezogen

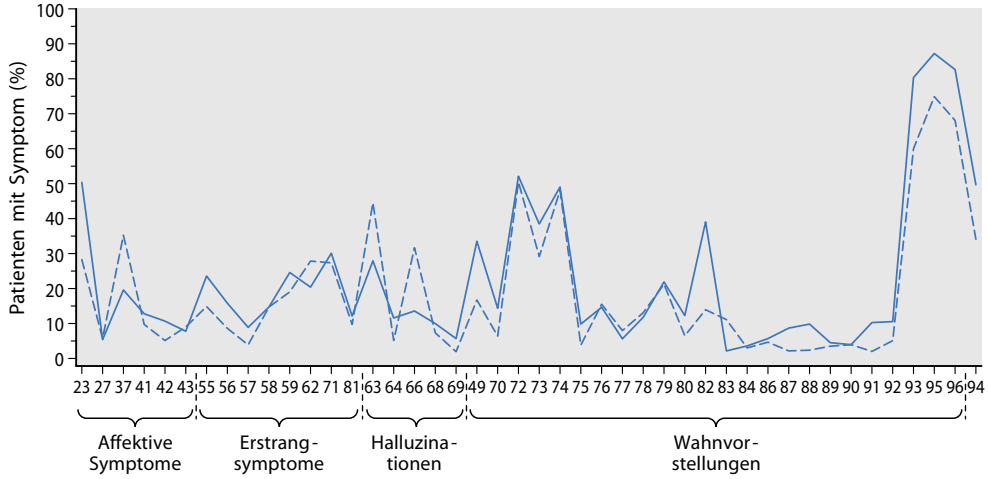


Abb. 1.
Häufigkeit von 44 ausgewählten Symptomen bei 551 Patienten aus Entwicklungsländern (*gestrichelte Linie*) und 737 Patienten aus entwickelten Ländern (*durchgezogene Linie*), die alle die ICD-Catego-Kriterien für Schizophrenie erfüllen. Daten der Zehnländerstudie über Schizophrenie der WHO (Jablensky et al. 1992). *Affektive Symptome: 23* depressive Verstimmung; *27* morgendliche Depression; *37* Früherwachen; *41* expansive Stimmung; *42* psychomotorische Anspannung; *43* überwertige Ideen und Handlungen. *Erstrangsymptome: 55* Gedankeneingebung; *56* Gedankenausbreitung; *57* Gedankenlautwerden; *58* Gedankenentzug; *59* Gedankenlesen; *49* Wahnstimmung. *Halluzinationen: 62* Stimmen bei dritter Person; *63* auf das Subjekt gerichtete Stimmen; *64* dissoziative Halluzinationen; *66* optische Halluzinationen; *68* olfaktorische Halluzinationen; *69* Geruchswahn; *70* andere Halluzinationen. *Wahnvorstellungen: 71* Kontrolle; *72* Beziehung; *73* wahnhafte Fehldeutung; *74* Verfolgung; *75* Unterstützung; *76* überwertige Fähigkeiten; *77* überwertige Identität; *78* religiös; *79* paranormal; *80* körperliche Kraft; *81* fremde Mächte; *82* primärer Wahn; *83* subkulturelle Überzeugungen; *84* krankhafte Eifersucht; *86* sexuell; *87* grotesk; *88* Schuld; *89* Erscheinung; *90* Depersonalisation; *91* hypochondrisch; *92* Untergang; *93* Wahnsystem; *94* Ausweichen; *95* Eingenommensein von Wahnideen oder Halluzinationen; *96* Ausleben von Wahnideen

Tabelle 2.
Die 15 häufigsten Symptome in einer Kohorte von 811 schizophrenen Patienten, untersucht im Rahmen der WHO International Pilot Study of Schizophrenia (WHO 1979)

Symptom	Häufigkeit (%) während der psychotischen Indexepisode	Häufigkeit (%) bei der Zweijahresnachuntersuchung
Beziehungsideen	55,1	18,0
Mißtrauen	60,0	25,2
Beziehungswahn	50,3	14,2
Verfolgungswahn	48,1	12,7
Akustische Halluzinationen	43,8	11,6
Verbale akustische Halluzinationen	37,9	10,7
Stimmen, die zum Patienten sprechen	36,3	9,4
Wahnstimmung	47,5	10,5
Gedankenübertragung	33,5	7,4
Reduzierte Sprachproduktion	17,5	12,9
Abgeflachter Affekt	51,0	27,1
Apathie	30,4	18,8
Fehlende Krankheitseinsicht	82,7	42,5
Inadäquate Symptombeschreibung	67,2	25,2

auf 811 schizophrene Patienten, die in der International Pilot Study of Schizophrenia der WHO (1973) untersucht wurden. In den meisten klinischen Stichproben ergibt sich ein tendenzielles Überwiegen der relativ unspezifischen psychotischen Symptome wie Halluzinationen und Wahnideen (d. h. akzessorische Symptome im Verständnis Bleulers) und der negativen Symptome wie z. B. abgeflachter Affekt, Apathie und Verlangsamung. Sie sind jedoch vermischt mit Kernsymptomen wie Wahnstimmung und Gedankenübertragung, für die eine relative Spezifität behauptet wurde.

2.2 Psychotische Symptome ersten Ranges

Definition

Kurt Schneider (1950, 1957) stellte die These auf, daß 9 Gruppen von Symptomen ein entscheidendes Gewicht in der Differentialdiagnose zwischen Schizophrenie und affektiven Psychosen haben und bezeichnete diese als Symptome 1. Ranges. Diese Symptomgruppen sind die folgenden:

- Gedankenlautwerden,
- dialogische Stimmen,
- kommentierende Stimmen,
- leibliche Beeinflussungserlebnisse,
- Gedankenentzug und andere Denkstörungen,
- Gedankenausbreitung,
- Wahnwahrnehmungen und
- jedes andere Gefühl des „Gemachten“ in bezug auf Willensbildung, Handlungsimpulse und Gefühle (jeweils erlebt als verursacht durch eine von außen kommenden Kraft).

Schneider anerkannte die empirische Herkunft der Erstrangsymptome und merkte an, daß ihnen eine gemeinsame Struktur fehlte (obgleich er zugab, daß einige von ihnen als ein Konturverlust des Ich beschrieben werden könnten) und daß sie keine theoretischen Implikationen für das Verständnis der Schizophrenie hätten.

Akzeptanz der Schneiderschen Konzeption

Das Konzept der Symptome 1. Ranges, das deutschsprachigen Psychiatern seit den 1940er Jahren vertraut war, wurde v. a. durch die englische Übersetzung der 5. Auflage der *Klinischen Psychopathologie* (Schneider 1950), veröffentlicht 1959, durch die Arbeit von Fish (1967) und durch die International Pilot Study of Schizophrenia (WHO 1973) international zugänglich. Gegenwärtig sind die Symptome 1. Ranges, explizit oder implizit, in den RDC (Spitzer et al. 1978), dem DSM-III und seinen Nachfolgern (APA 1980, 1987, 1994) und in der ICD-10 (WHO 1992, 1993) aufgenommen. Ihre internationale Akzeptanz seit den 1960er Jahren war möglicherweise auf die Schärfe ihrer Definition sowie auf die Überzeugung, daß sie verläßlich festgestellt werden könnten, zurückzuführen.

Varianten – Mellor

Es gibt mehrerer Modifikationen in der Darstellung der Symptome 1. Ranges (Tabelle 3). Mellors Liste (Mellor 1970) enthält Definitionen, die mit denen von Schneider weitgehend übereinstimmen und die durch Falldarstellungen illustriert werden. Daten über die Häufigkeit und das gemeinsame Auftreten der Symptome in einer Stichprobe von 173 schizophrenen Patienten werden angeführt. Die 10. Auflage des *PSE*, Teil der *Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry* (*SCAN*; Wing et al. 1990) beinhaltet ein halbstrukturiertes klinisches Interview, ein Glossar von Definitionen und Ratingregeln für 11 Symptome 1. Ranges, aber weder die Zusammensetzung der Liste noch die Definitionen des Glossars stimmen vollständig überein mit denen von Mellor.

– PSE-Catego

Der *PSE*-Catego-Algorithmus (diagnostische Kategorien; Wing et al. 1974), angewandt in den transkulturellen Studien der WHO, definiert eine Kernklasse der Schizophrenie (S+), die charakterisiert ist durch das Vorliegen von mindestens 3 von 6 Erstrangsymptomen Schneiders oder, bei deren Fehlen, durch das gleichzeitige Vorhandensein von anderen, nichtaffektiven Halluzinationen oder Wahnideen.

– Koehler

Bei der Überprüfung der Abgrenzungskriterien von Schneiders Symptomen schlug Koehler (1979) vor, die Symptome 1. Ranges als 3 phänomenologische Kontinua (Wahn, Passivität und Sinnestäuschung) neu zu fassen. Jedes Symptom kann dabei unterteilt werden in eine enge und eine weite Form. Ein von O'Grady (1990) zusammengestellter klinischer Fragebogen kombiniert Mellors Erstrangsymptome mit den Eng-weit-Dichotomien.

Kritik des Konzepts

Wie gut bewährt sich das Konzept der Erstrangsymptome in klinischer Praxis und Forschung? Wie häufig treten Erstrangsymptome bei schizophrenen Patienten auf und wie spezifisch sind sie für die Schizophrenie? Kritik an der diagnostischen Nützlichkeit der Erstrangsymptome wurde angestoßen durch die überzogene Behauptung einer pathognomonischen Bedeutung [vornehmlich in der britischen und amerikanischen Literatur (s. Andreasen u. Flaum 1994)] sowie durch das Fehlen ausreichender

Tabelle 3.
Vergleich zwischen 3 Definitionen von Schneiders Erstrangsymptomen

Mellor (1970)	Koehler (1979)	SCAN* (Wing et al. 1990)
	Wahnkontinuum	
	Wahnstimmung	Wahnstimmung
	Wahnidee in Verbindung mit oder hervorgerufen von einer Wahrnehmung	
Wahnwahrnehmung	Wahnwahrnehmung	Wahnwahrnehmung
Leibliches Beeinflussungserleben (körperliche Passivität)	*Passivitätskontinuum*	
„Gemachte" Impulse (Antrieb)	Passiv-Gestimmtheit	„Gemachte" Impulse
„Gemachte" Willensakte	Allgemeine Beeinflussungserlebnisse	Aufgehobene Handlungskontrolle
Gedankeneingebung	Spezifische Beeinflussungserlebnisse	Gedankeneingebung
„Gemachte" Gefühle	Beeinflussungserlebnisse im Sinne der Depersonalisation	Aufgehobene Affektkontrolle
	„Positive" Entfremdungserlebnisse	
Gedankenentzug	„Negativ-aktive" Entfremdungserlebnisse (inklusive Gedankenentzug)	Gedankenentzug
Gedankenausbreitung (Diffusion)	„Negativ-passive" Entfremdungserlebnisse (inklusive Gedankenausbreitung)	Gedankenausbreitung
	Sinnestäuschungs-Kontinuum	
Kommentierende Stimmen	Pseudohalluzinatorische Stimmen (kommentierend, dialogisierend, Gedankenlautwerden)	Kommentierende Stimmen; Gedankenlautwerden; Gedankenechos
Dialogisierende Stimmen; Gedankenlautwerden („écho de la pensée")	Halluzinierte Stimmen (kommentierend, dialogisierend, Gedankenlautwerden)	
		Halluzinationen anderer Sinnesmodalitäten

* Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry

Evidenz (nach heutigen Maßstäben) für die Reliabilität und Validität dieser Symptome in Schneiders eigenen Schriften (Boyle 1990; Crichton 1996).

Sind psychotische Symptome 1. Ranges pathognomonisch?

In bezug auf die pathognomonische Bedeutung sind Schneiders eigene Äußerungen etwas inkonsistent: Innerhalb desselben Kapitels wird den Erstrangsymptomen hinsichtlich der klinischen Entscheidungsfindung sowohl eine starke Rolle („sie haben bei der Frage der Zuordnung unbestritten den Vorrang") als auch eine schwächere (sie hätten „für die Diagnose ... ein ganz besonderes Gewicht") zugeordnet (Schneider 1950, S. 138 u. 140). Schneider selbst bezeichnete die Erstrangssymptome niemals als pathognomonisch und stellte ausdrücklich fest, daß sie ebenso bei

psychotischen Zuständen im Zusammenhang mit einer organischen Erkrankung des Gehirns auftreten können. Ihr ursprünglicher Zweck war pragmatisch: „Wenn ich bei einer körperlich nicht begründbaren Psychose Gedankenentzug finde, heiße ich, gewissermaßen verabredungsgemäß, diese Psychose eben eine Schizophrenie“ (Schneider 1957). Die Erstrangsymptome sind hinsichtlich ihrer Evidenz bezogen auf diagnostische Nützlichkeit intensiver beforscht worden als jede andere Gruppe von Symptomen bei Schizophrenie.

Häufigkeit

Die Häufigkeit der Erstrangsymptome ist nicht so gering wie angenommen wurde. Akzeptiert man gewisse Abweichungen hinsichtlich der Einschlußkriterien, dann liegt deren Prävalenz in einer klinischen Population von Schizophrenen im Bereich von 35–68% und somit in einem Häufigkeitsbereich, der für die Anwendung der Likelihood Ratio für klinisch-diagnostische Entscheidungen optimal ist. Wie Geddes et al. (1996) ausführen, legen die veröffentlichten Daten eine Likelihood Ratio von ungefähr 30 nahe. Bei einer Apriori-Wahrscheinlichkeit von Schizophrenie in einer klinischen Population von 30–50% würde die Feststellung von Erstrangsymptomen die Aposteriori-Wahrscheinlichkeit für einen Patienten, der die RDC-Kriterien für Schizophrenie erfüllt, auf 85–95% erhöhen. Bei einer niedrigeren Apriori-Wahrscheinlichkeit von 5–10% würde die Aposteriori-Wahrscheinlichkeit immer noch in der Größenordnung von 65–75% liegen.

Spezifität

Die verfügbaren Daten scheinen die relative Spezifität der Erstrangsymptome zu bestätigen (Tabelle 4). Der positive prädiktive Wert, also das Verhältnis von bezüglich der Erstrangsymptomatik positiven Fällen, die tatsächlich schizophren sind (diagnostiziert anhand von Kriterien, die keine Erstrangsymptome enthalten) zu allen bezüglich der Erstrangsymptomatik positiven Fällen liegt im Bereich von 0,68–1,00. Auch unter Berücksichtigung von Stichprobenumfang und systematischen Fehlern (Auswahl- und diagnostischer Bias) wäre es angemessen anzunehmen, daß der positive prädiktive Wert nicht geringer als 0,80 ist. Mit anderen Worten zeigen Erstrangsymptome an, daß andere psychotische Symptome, die für Schizophrenie diagnostisch relevant sind, vorliegen. Andererseits schließt die Abwesenheit von Erstrangsymptomen (d.h. ihr negativer prädiktiver Wert) das Vorliegen einer Schizophrenie nicht aus.

Transkulturelle Robustheit

Erstrangsymptome sind transkulturell robust. In klinischen Studien mit einem Umfang von mehr als 450 Fällen wurden Erstrangsymptome bei 20–56% von nichteuropäischen schizophrenen Patienten in Indien (Radhakrishnan et al. 1983), Pakistan (Malik et al. 1990), Südafrika (Teggin et al. 1985), Saudi-Arabien (Zarrouk 1978) und unter Einwanderern in Großbritannien und Nordirland (Ndetei u. Vadher 1984) beschrieben. In den WHO-Studien (WHO 1973; Jablensky et al. 1992) bewegte sich die Prävalenz von Erstrangsymptomen (Catego-Klasse S+) unter Patienten mit der ICD-Diagnose Schizophrenie zwischen 38% (ländliche Region Indiens) und 84% (Nigeria). Die subjektiven Berichte der Patienten über solche Symptome waren bemerkenswert ähnlich.

Überdies lag das Morbiditätsrisiko (im Alter von 15–54 Jahren) für Catego S+-Schizophrenie in der Zehnländerstudie der WHO in dem engen

Tabelle 4. Häufigkeit, positiver prädiktiver Wert (PPW) und negativer prädiktiver Wert (NPV) von Schneiders Erstrangsymptomen (ERS), errechnet aus den Daten von 6 Studien

Autor(en)	Stichprobenumfang (n)	Schizophrene Patienten (n)	ERS-Definition	Anteil schizophrener Patienten mit einem oder mehreren ERS	PPW	NPW
WHO IPSS (1973)	1131 [a]	809 [g]	CATEGO S (*PSE*-8)	0,68	0,91	0,51
Carpenter et al. (1973)	165 [b]	103 [h]	8 ERS (*PSE*-8)	0,51	0,85	0,50
Radhakrishnan et al. (1983)	266 [c]	88 [i]	*PSE*-8	0,35	0,68	0,74
Tandon u. Greden (1987)	294 [d]	81 [j]	*SADS*	0,51	0,82	0,83
O'Grady (1990)	99 [e]	21 [k]	Mellors „enge" Definition	0,62	1,00	0,90
Jablensky et al. (1992)	1288 [f]	1087 [l]	CATEGO S+	(*PSE*-9) 0,58	0,87	0,19

IPSS International Pilot Study of Schizophrenia; *PSE* Present State Examination; *SADS* Schedules for Affective Disorders and Schizophrenia

[a] Stationäre Krankenhauspatienten mit Schizophrenie, Depression und nicht-psychotischen Störungen
[b] Untergruppe der IPSS-Population der WHO
[c] Unausgewählte konsekutive Aufnahmen
[d] Patienten, die auf einer Forschungsabteilung aufgenommen wurden, 2 Wochen medikamentenfrei
[e] Akute Krankenhausaufnahmen
[f] Epidemiologische Stichprobe von erstuntersuchten, nichtaffektiven Psychosen
[g] ICD-8
[h] DSM-II
[i] Feighners Kriterien
[j] Research Diagnostic Criteria (RDC)
[k] Carpenters Flexible System
[l] ICD-9

Bereich von 0,27–0,54%, im Gegensatz zu dem Risiko für die weit gefaßte klinische Diagnose, das zwischen 0,50 und 1,72% lag. Die Erstrangsymptome umgrenzen folglich eine Untergruppe von Fällen, die die Kriterien für eine „positive" schizophrene Symptomatik in unterschiedlichen Populationen und Kulturen erfüllen würden.

Allgemeine Pathophysiologie – temporolimbische Dysfunktion

Die transkulturelle Robustheit der Erstrangsymptome deutet darauf hin, daß sie eine gemeinsame pathophysiologische Basis haben könnten, z. B. im Sinne einer temporolimbischen Dysfunktion. Erstrangsymptome treten bei Psychosen in Zusammenhang mit Temporallappenepilepsie auf (Trimble 1990). Catego-S+-Patienten hatten in der WHO-Studie (Jablensky et al. 1992) im Vergleich zu Nicht-S+-Patienten eine erhöhte Wahrscheinlichkeit (relatives Risiko $\geqslant 2$) von Krampfanfällen in der Vorgeschichte. Ein anderer möglicher Hinweis ergibt sich aus den Forschungsergebnissen, daß Erstrangsymptome Marker einer postsynaptischen dopaminergen Supersensitivität sein können, worauf die signifikant erhöhte Ausschüttung von Wachstumshormon nach Apomorphin

– dopaminerge Supersensitivität

bei Catego-S+-Patienten im Vergleich zu Nicht-S+-Patienten hinweist (Whalley et al. 1984).

2.3 Prodromale und residuale Basissymptome

Definition

Die Basisdefizite oder Basissymptome (Huber 1983; Süllwold u. Huber 1986; Gross u. Huber 1995) sind begrifflich mit Schneiders Erstrangsymptomen verwandt. Sie werden als subjektive Erlebnisse beschrieben, die Episoden von floriden psychotischen Symptomen bei Schizophrenie oder schizoaffektiver Störung vorangehen oder folgen. Als Vorpostensymptome oder Prodrome können sie die frühesten Vorboten einer Psychose sein; als postpsychotische „reine Defekte" nimmt man an, daß sie Aspekte der biologischen Vulnerabilität für Schizophrenie zum Ausdruck bringen, z. B. in Form von subtilen Beeinträchtigungen der Informationsverarbeitung.

Vorboten der Psychose

Die Basissymptome sind keine negativen Symptome; sie sind als mikroproduktive Symptome oder als positive Symptome in statu nascendi beschrieben worden. Als solche wird von ihnen behauptet, daß sie die eigentlichen primären Symptome der Schizophrenie und die Basis der fluktuierenden produktiv-psychotischen Symptomatik, besonders der Erstrangsymptome, seien (Huber u. Gross 1989). Patienten haben zumindest eine teilweise Einsicht in sie und können Bewältigungsstrategien entwickeln. Sie können in einer günstigen Umgebung kompensiert bleiben.

Beurteilung und Messung

Die Basissymptome werden auf einem Kontinuum eingestuft, das sich von den am wenigsten spezifischen (Stufe 1) bis zu den spezifischsten oder typisch schizophrenen Phänomenen erstreckt, welche die Erstrangsymptome einschließen (Stufe 3). Die *Bonn Scale for Assessment of Basic Symptoms* (*BSABS*; Gross et al. 1987) enthält 98 einzelne Basissymptome, die in 5 Gruppen unterteilt werden:

– Gruppen von Basissymptomen

1. direkte Minussymptome (Ermüdbarkeit, Minderung der psychischen Belastungsfähigkeit, Minderung an Energie);
2. indirekte Minussymptome (erhöhte Beeindruckbarkeit, Zwangsphänomene, Depersonalisationsphänomene, Phobien);
3. kognitive Denkstörungen, bezogen auf
   a) Denken, Sprechen und Gedächtnis (Verlangsamung und Erschwerung der Denkvorgänge, Störung der Revisualisation, Störung der Symbolerfassung, besonders strukturierte Störungen des Langzeitgedächtnisses, Störung der rezeptiven und expressiven Sprache),
   b) Wahrnehmungsstörungen (z. B. Akoasmen, Mikro- und Makropsien, Scheinbewegungen von Wahrnehmungsobjekten oder Auflösung der Geradlinigkeit gegenständlicher Konturen, Überempfindlichkeit gegenüber bestimmten Reizen, Fesselung durch Wahrnehmungsdetails, Wahrnehmungsveränderungen am eigenen Gesicht, sog. Spiegelphänomen),
   c) motorische Phänomene (Automatosesyndrom, motorische Blockierung, Bannungszustände, Automatismenverlust);
4. Koenästhesien oder Veränderungen der allgemeinen Sensibilität (paroxysmale Taubheit oder Schmerzen, Wandersensationen, thermi-

sche oder Elektrisierungssensationen, Sensation der Vergrößerung oder Schrumpfung des Körpers, Levitationsphänomene, „dysästhetische Krisen", die Panikattacken ähneln und hauptsächlich nachts auftreten);
5. zentral-vegetative Störungen (Pupillenanomalien, Hyperhidrosis, vasomotorische Störungen, Nykturie und Polyurie, paroxysmale Tachykardien, systolischer Bluthochdruck).

Die Beschreibung der Basissymptome läßt auf eine beträchtliche Überschneidung mit der Symptomatik schließen, die gewöhnlich unter den Rubriken Angst, obsessiv-kompulsive, somatoforme oder anderen neurotische Manifestationen klassifiziert ist.

Prädiktiver Wert

Die klinische Epidemiologie der Basissymptome ist weniger gut untersucht worden als die der Erstrangsymptome. Die Hypothese, daß frühes Vorhandensein von Basissymptomen eine spätere Schizophrenie vorhersagt, wurde in einer 8jährigen Follow-up-Untersuchung von 96 Patienten mit einer vorläufigen Diagnose von neurotischen, Stimmungs- oder Persönlichkeitsstörungen getestet, von denen 78 in der Erstuntersuchung Basissymptome aufwiesen (Klosterkötter et al. 1997). Bei der Nachuntersuchung hatten 58% entweder Schneiders Erstrangsymptome entwickelt oder erfüllten die DSM-III-R-Kriterien für Schizophrenie. Alle Patienten, die schließlich als schizophren diagnostiziert wurden, hatten in der Erstuntersuchung Basissymptome aufgewiesen, und keiner der Patienten, die in der Nachuntersuchung nichtpsychotisch blieben, hatte bei der Erstuntersuchung Basissymptome gezeigt. Als Screeningkriterien erzielten die Basissymptome einen optimalen Sensitivitätswert von 1,0, jedoch einen geringen Wert für die Spezifität (0,45), woraus eine Fehlklassifikation von 23% (falsch-positiv für Schizophrenie) resultierte. Der prädiktive Wert der Basissymptome erklärte sich hauptsächlich aus den subjektiven kognitiven Symptomen wie Denkstörungen oder Wahrnehmungsverzerrungen. Daher läßt sich die Möglichkeit nicht ausschließen, daß psychotische Symptome in dieser Studie zwar vorhanden, bei der Indexuntersuchung jedoch durch eine andere Symptomatik überlagert waren. Eine weitere Evaluation des klinischen Nutzens der Basissymptome ist erforderlich.

2.4 Denk-, Sprach- und Kommunikationsstörungen

Frühere Studien – Kraepelin

Kraepelin (1919) widmete den Denk- und Sprachstörungen große Aufmerksamkeit. Auf der Grundlage seiner vorherigen Forschung in Wilhelm Wundts psychologischem Labor führte er den Wortassoziationstest in die Untersuchung der Dementia praecox ein. Unter den Rubriken Störungen des Selbstausdrucks, des inneren Sprechens und des Gedankenflusses beschrieb er, in mancher Hinsicht die heutigen Konzepte vorwegnehmend, Verarmung des Denkens (Mangel an persönlichem Ausdrucksbedürfnis), Inkohärenz, Reimen und Wortspiel, Stereotypien, Gedankenabreißen, Paraphasien und Neologismen. Bleuler (1911) betrachtete die Lockerung der Assoziation als pathognomonisch und als bei jedem Erkrankten in jeder Krankheitsphase feststellbar. Verschiedene andere Facetten der Denkstörungen wurden als Alogie und Paralogie (Kleist 1930),

– Bleuler

„overinclusiveness“ (Cameron 1939), Konkretismus (Goldstein 1944) und „kognitives Gleiten“ (Meehl 1990) beschrieben.

Terminologie und Klassifikation

Trotz der Fülle an klinischen Beschreibungen waren Terminologie und Klassifikation auf diesem Gebiet der Psychopathologie uneinheitlich. Andreasen (1982) schlug vor, diese Gruppe von Beeinträchtigungen als Denk-, Sprach- und Kommunikationsstörungen zu bezeichnen und teilte sie unter Verwendung linguistischer Prinzipien in folgende Störungen auf:

- Morphologie (Wortannäherungen, Neologismen, Klingen, Paraphasien),
- Syntax (Inkohärenz),
- Textdiskurs (Entgleisung, Zielverlust) und
- Pragmatik (Verarmung der Sprachproduktion, Verarmung des Inhalts, Rededrang, ablenkbares Sprechen).

Meßinstrumente und Skalen

Diese Klassifikation liegt den *Thought, Language and Communication (TLC) Scales* (Andreasen 1979) und dem *Communication Disturbance Index* (*CDI*; Docherty et al. 1996) zugrunde. Letzterer konzentriert sich speziell auf die Kommunikationspragmatik und schließt Aspekte wie vage, verworrene oder mehrdeutige Anspielungen, fehlende Information und Mangel an struktureller Klarheit ein.

Der *Thought Disorder Index* (*TDI*; Johnston u. Holzman 1979) basiert auf den Transkripten der wortwörtlichen Antworten von Versuchspersonen auf Rorschach-Karten, die mittels 20 Kategorien beurteilt wurden.

Linguistische Perspektive

Es ist schwer zu erkennen, ob die verschiedenen Skalen ein gemeinsames Konstrukt messen. In dieser Hinsicht kann die psychopathologische und neurokognitive Forschung von einem Referenzstandard profitieren, der von der Linguistik zur Verfügung gestellt wird. Chaika (1974, 1990) führte eine linguistische Analyse von Redetransskripten von Patienten durch, bei denen Schizophrenie diagnostiziert worden war. Sie kam zu dem Schluß, daß die Sprechweise schizophrener Patienten, aus linguistischer Sicht, als „normales“ Sprechen analysierbar war. Sie wies jedoch deutlich mehrere regelmäßig auftretende Eigentümlichkeiten auf, wie z. B. eine sporadische Unterbrechung in der Fähigkeit, semantische Inhalte mit konkreten lexikalischen Begriffen in der Sprache zusammenzubringen, die Bildung von Sätzen entsprechend phonologischer oder semantischer Strukturen zuvor geäußerter Wörter (und nicht dem Thema entsprechend) und ein Ausbleiben der Selbstkontrolle beim Sprechen. Keines dieser Merkmale würde einen „schizophrenen“ Sprecher als sprachlich inkompetent charakterisieren. Zusammengenommen scheinen die Abweichungen indes eher auf Defizite des Gedächtnisses und der Informationsverarbeitung hinzuweisen als auf einen primären Defekt in der linguistischen Kompetenz.

Neurokognitive Studien

Neurophysiologische Forschung, die sich Fehlerdetektions- und semantischer Priming-Paradigmen bedient, eröffnet einige Einsichten in das Wesen dieser grundlegenden Defizite. Leudar et al. (1994) fanden experimentelle Unterstützung für das Konzept der mangelnden Selbstkontrolle (die interne Fehlerentdeckungsrate in einer Stichprobe von Patienten mit

Schizophrenie war um 50% niedriger als bei den Kontrollpersonen). Vinogradov et al. (1992) untersuchten das semantische Gedächtnis bei schizophrenen Patienten unter Verwendung eines semantischen Priming-Paradigmas. Ihre Ergebnisse ließen auf ein intaktes Netzwerk des semantischen Gedächtnisses und einen normalen Priming-Effekt (der die Ausbreitung der Aktivierung in diesem Netzwerk widerspiegelt) schließen, solange es um „automatisches" Verarbeiten ging, z. B. in einer Aufgabe, bei der es um die Aussprache von Wörtern geht. Keine wesentlichen Priming-Effekte wurden indes in lexikalischen Entscheidungsaufgaben beobachtet (z. B. bei der Entscheidung, ob eine Buchstabenfolge ein Wort oder keines ist), welche „kontrollierte" oder postlexikalische Informationsverarbeitung erfordern.

Untersuchungen von akut denkgestörten schizophrenen Patienten weisen auf das Vorkommen anderer Abweichungen hin, die mit ihrem Zustand verbunden sein können. Manschreck et al. (1988) beschrieben bei solchen Patienten ein „Hyperpriming" und Spitzer (1997) fand einen gesteigerten indirekten semantischen Priming-Effekt (d. h. ein Übermaß an wenig wahrscheinlichen, ungewöhnlichen oder abwegigen Reaktionen auf Stimuluswörter). Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit einem Hemmungsdefizit, das Hyperaktivierung in semantischen Assoziationsnetzwerken und eine daraus folgende Absenkung des Verhältnisses von Signal zu Rauschen verursacht.

Goldman-Rakic (1994) zog Analogien aus der Primatenforschung heran und schlug vor, daß beide Arten der Ergebnisse mit einem primären Defekt des Arbeitsgedächtnisses verbunden sein könnten, welcher sich in einer beeinträchtigten Fähigkeit, relevante semantische Kontexte quasi „on line" aufrechtzuerhalten, manifestiert.

Sind Denk-, Sprach- und Kommunikationsstörungen spezifisch für die Schizophrenie?

Solche Beeinträchtigungen mögen für die Schizophrenie nicht spezifisch sein. Untersuchungen, die das Sprechverhalten von Patienten mit unterschiedlichen psychotischen Störungen verglichen, ist es nicht gelungen, eine klare Trennung zwischen schizophrenen und anderen Patienten zu schaffen, und einige der linguistischen Eigenschaften, die „schizophrene" Sprecher an den Tag legen, treten auch bei Patienten mit manischen Störungen auf (Docherty et al. 1996). Es scheint daher, daß, im Gegensatz zu Bleuler (1911), Denk- und Sprachstörungen möglicherweise weder fundamental noch pathognomonisch für die Schizophrenie sind, sondern sekundär Ausdruck eines ausgedehnteren neurophysiologischen Defizits, das die Mechanismen des Gedächtnisses in Mitleidenschaft zieht.

2.5 Bewegungsstörungen: katatone Phänomene

Definition

Katatone Phänomene, erstmals von Kahlbaum (1874) als klinische Gruppe identifiziert, umfassen Störungen der Bewegung, des Sprechens und autonomer Funktionen. Die motorischen Störungen bestehen aus Hyperkinese (Erregung), Hypokinese (Hemmung und Verlangsamung) und Dys- oder Parakinesen (abnorme Körperhaltungen, Verlust der Flüssigkeit spontaner Bewegungen, Manieriertheit, Grimassieren, Starren, Ste-

reotypien, Iterationen). Diese Störungen sind gewöhnlich mit Phänomenen verflochten, die als Störungen der Willenskraft beschrieben werden (Negativismus, exzessives oder automatisches Befolgen, Echophänomene, Impulsivität). Katatone Sprechstörungen umfassen Perseverationen, Verbigerationen, Echo- oder Palilalie, Aprosodie und Mutismus. Charakteristische klinische Zeichen seitens des autonomen Nervensystems sind die Dilatation der Pupillen oder Anisokorie, Seborrhoe, Schwitzen, Ödeme, Akrozyanose und Veränderungen des Muskeltonus (Rigidität, Hypotonie).

Klinische Ratingskalen

Zwei Ratingskalen, die *Modified Rogers Scale* mit 17 Items (Lund et al. 1991) und die *Bush-Francis Catatonia Rating Scale* mit 23 Items (Bush et al. 1996), haben sich als reliabel erwiesen. Eine Checkliste von klinischen Zeichen der Katatonie und Glossardefinitionen sind im *SCAN* (Wing et al. 1990) enthalten.

Leonhards Typologie der Katatonie

Katatone Symptome werden in klinischen Populationen i. allg. zu selten diagnostiziert und dokumentiert. In diesem Kontext verdient die von Leonhard (1957, 1995) eingebrachte differenzierte Typologie der katatonen Phänomene eine breitere klinische Anwendung. Innerhalb der Gruppe der systematischen Schizophrenien unterschied Leonhard 6 Typen der Katatonie:

1. parakinetisch (groteske Verrenkungen oder Fragmentationen von Bewegungen und Sprache, die reaktiv auf externe Stimuli auftreten);
2. manieriert (Überwiegen sonderbarer stereotypisierter oder stilisierter Bewegungen, die eine besondere Bedeutung oder Absicht anzudeuten scheinen);
3. proskinetisch (automatische oder impulsive Bewegungen, die durch externe Stimuli ausgelöst werden);
4. negativistisch (Überwiegen von Widerspenstigkeit oder Widerstand in Anforderungssituationen);
5. sprechbereit (durch Fragen hervorgerufen Störung der Sprachproduktion);
6. sprachträge (Verlangsamung und Verarmung der Sprachproduktion bis hin zu Mutismus).

Es ist zweifelhaft, daß diese Typen unabhängige Entitäten darstellen, aber ihre Beschreibung sollte helfen, katatone Phänomene von anderen Bewegungsstörungen wie Parkinsonismus, tardiver Dyskinesie oder akinetischem Mutismus zu unterscheiden.

Häufigkeit katatoner Phänomene

Die Forschungsergebnisse deuten darauf hin, daß bei genauer Prüfung katatone Symptome bei wenigstens 7–14% konsekutiver Klinikaufnahmen von Patienten mit der Diagnose Schizophrenie festgestellt werden können (Bush et al. 1996). Solche Symptome waren bei nicht weniger als 23% der Patienten der präneuroleptischen Ära vorhanden, die während der 1950er Jahre aufgenommen wurden (Fenton et al. 1997). Dies ist vergleichbar mit der von Kraepelin (1919) genannten Häufigkeit von 19,5%. In der Zehnländerstudie der WHO (Jablensky et al. 1992), wurde der katatone Subtyp der Schizophrenie bei 5,2% von 1151 erstuntersuchten Patienten diagnostiziert, aber der Anteil schwankte beträchtlich zwischen 10,3% in den Entwicklungsländern und 1,2% in den entwickelten Ländern.

Spezifität bei Schizophrenie

Es ist eine weitverbreitete Überzeugung, daß katatone Phänomene diagnostisch unspezifisch sind und daß die Schizophrenie nur einer von vielen Zuständen ist, bei denen solche Störungen auftreten können. Katatone Symptome sind bei Depression [20% älterer Depressiver nach Starkstein et al. (1996)], Manie und organischen Gehirnkrankheiten [ein katatoner Typus wurde von Bonhoeffer (1912) aufgeführt als einer der exogenen Reaktionstypen] beschrieben worden. Jedoch stimmen die veröffentlichten Forschungsergebnisse nicht vollständig mit dieser Ansicht überein. Fenton et al. (1997) fanden in einer retrospektiven Kohortenstudie an 273 neuroleptikafreien Patienten, die auf Bewegungsstörungen untersucht wurden, daß spontane Dyskinesien allein mit der Diagnose Schizophrenie statistisch signifikant korrelierten, obwohl Dyskinesien ebenso bei 14,3% der Patienten mit bipolarer affektiver Störung vorzufinden waren. Möglicherweise schließt das katatone Syndrom solche Komponenten ein, die vornehmlich im Zusammenhang mit Schizophrenie und Störungen aus dem autistischen Spektrum auftreten (Wing 1996), während es andere Komponenten mit Bewegungsstörungen bei affektiven Störungen (z. B. melancholischen Stupor) oder bei organischen Gehirnerkrankungen (z. B. Parkinsonismus) teilt (s. Kap. 26 in diesem Band).

Pathophysiologische Basis

Die pathophysiologische Basis der Katatonie bleibt schwer zu fassen. Es ist die Tendenz feststellbar, die katatonen Phänomene den extrapyramidalen Störungen zuzuordnen (Rogers 1991), doch liegen erstaunlich wenig Forschungsergebnisse dahingehend vor, daß sie als organisch im neurologischen Sinne oder als strikt unwillkürlich anzusehen seien. Katatone Störungen unterliegen in besonderer Weise Einflüssen der Umgebung, wie durch subjektive Patientenberichte gezeigt werden konnte (Strömgren 1992). Indirekte Belege für einen Umgebungseffekt sind in der Abnahme der Inzidenz des katatonen Subtyps in modernen soziokulturellen Settings und ihrem relativen Fortbestehen in traditionellen ländlichen Gemeinschaften zu finden. Trotz ihrer neurologischen Erscheinungsweise sind katatone Phänomene möglicherweise enger mit den dissoziativen Störungen verwandt. Ihre Bezeichnung als „Störungen des Willens“ durch Bleuler (1911) mag daher ganz angemessen sein.

2.6 Störungen des Affekts und der Stimmung

Fundamentale affektive Beeinträchtigungen

Beeinträchtigungen des Affekts gehören zu Bleulers „Grundstörungen“ bei der Schizophrenie (Bleuler 1911). Sicherlich gehören Abnormitäten des Affekts, der emotionalen Reaktion und der Stimmung auch zu den am stärksten sichtbaren Manifestationen, da sie in jeder sozialen Situation leicht erkennbar sind und sie in psychomotorischer Hinsicht Verhalten und Ausdruck der Patienten ganz durchdringen. Die starke Beeinträchtigung des emotionalen Rapports oder des affektiven Austausches, die von einem trainierten Interviewer bei der Interaktion mit einem schizophrenen Patienten wahrgenommen wird, wurde von Rümke (1941) als „Praecox-Gefühl“ bezeichnet und als pathognomonisch für diese Störung angesehen. Zu den grundlegenden affektiven Beeinträchtigungen, die als Defizite oder Negativsymptome beschrieben werden können, zählen die folgenden:

- abgestumpfter oder abgeflachter Affekt unter Einschluß allgemein verminderter emotionaler Reaktion und Indifferenz gegenüber Ereignissen oder Themen, die normalerweise eine solche Reaktionen hervorrufen würden;
- Affektinkongruenz (Affekt steht nicht im Einklang mit dem inhaltlichen Kontext oder ist in ihm nicht verständlich), auch als Parathymie bezeichnet, wenn dieses Merkmal von ausgeprägtem und überdauerndem Charakter ist;
- eingeschränkter Affekt oder affektive Rigidität (Fehlen affektiver Modulation);
- Anhedonie (eine alles durchdringende und hartnäckige Verminderung der Fähigkeit, Freude zu erleben).

Ratlosigkeit

Ein anderes charakteristisches Symptom, Verwirrtheit oder das bedrükkende Bewußtsein, unfähig zu sein, einen konsistenten Realitätsbezug zu bewahren (Störring 1939), ist ein affektiver Zustand mit einer starken kognitiven Komponente.

Dissoziation zwischen Erleben und Ausdruck

Obwohl affektive Symptome weit verbreitet und langanhaltend sind (s. Tabelle 2), ist ihnen doch weniger Forschung gewidmet worden als anderen negativen oder positiven Symptomen bei der Schizophrenie. Einige jüngere Forschungsergebnisse hinsichtlich der Emotionen bei der Schizophrenie scheinen die übliche klinische Betrachtung affektiver Störungen als Manifestationen innere emotionaler Verarmung in Frage zu stellen. Während Patienten, konfrontiert mit einem emotional anregenden Videoausschnitt, im Vergleich zu Kontrollpersonen mimisch sowohl hinsichtlich positiver wie negativer Emotionen als signifikant weniger expressiv beurteilt wurden, berichteten sie doch, genausoviele positive wie negative Gefühle wie die Kontrollpersonen zu erleben (Kring et al. 1993). Weiterhin wurde die „Anhedoniehypothese", derzufolge Schizophrene selektiv hinsichtlich des Erlebens positiver Emotionen, jedoch nicht bezüglich des Erlebens negativer Emotionen beeinträchtigt seien, nicht bestätigt. Diese Befunde legen die Annahme einer Dissoziation zwischen dem relativ intakten inneren emotionalen Erleben und dem grob gestörten, nach außen gerichteten Gefühlsausdruck nahe.

Häufigkeit depressiver Störungen

Depressive Symptome sind bei Schizophrenie extrem weit verbreitet und können in jedem Stadium der Erkrankung auftreten. Während der Prodromalphase oder der ersten psychotischen Episode kann eine depressive Stimmung bei über 40% der Patienten festgestellt werden (Leff et al. 1988; Bustamante et al. 1994). Im Rahmen der Zehnländerstudie der WHO (Jablensky et al. 1992) lag eine depressive Stimmung zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung bei 50% der Patienten in den entwickelten und bei 30% der Patienten in den Entwicklungsländern vor. Patienten mit einer Erstrangsymptomatik im Sinne Schneiders neigten zu höheren Prävalenzraten depressiver Symptome (über 69%) als Patienten ohne Erstrangsymptome. Während des 5jährigen Nachuntersuchungsintervalls entwickelten 15% der schizophrenen Patienten rein affektive Episoden (Leff et al. 1992). Während der Stabilisierungsphase der Schizophrenie liegt die Punktprävalenz depressiver Symptome in der Größenordnung von 30% (Birchwood et al. 1993). Dementsprechend ist das Suizidrisiko

hoch (letztendlich begehen 13–15% der Schizophrenen einen Suizid) (Caldwell u. Gottesman 1990) und stellt ein zentrales Problem des Langzeitmanagements der Patienten mit Schizophrenie dar.

Heterogenität depressiver Zustände

Die Depression bei Schizophrenie ist heterogen. Erstens muß eine depressive Verstimmung von Anhedonie – einem primären Defizit – und von akinetischem Parkinsonismus, bei dem es sich um eine Nebenwirkung neuroleptischer Behandlung handeln kann, unterschieden werden. Zweitens kann es sich bei der Depression, wenn zutreffend diagnostiziert, um folgendes handeln:

- einen Bestandteil des Krankheitsprozesses selbst,
- eine psychologische Antwort auf die schizophrene Erkrankung als einer traumatischen Lebenssituation (Birchwood et al. 1993),
- eine echte komorbide Störung.

Schizoaffektive Störung

Die Häufigkeit depressiver Symptome bei Schizophrenie und ihre zeitliche Beziehung zu psychotischen Symptomen ließ Zweifel entstehen hinsichtlich der Validität, für die schizoaffektive Störung eine separate klinische Entität zu etablieren. Derselbe Vorbehalt gilt für die diagnostischen Regeln in der ICD-10 und im DSM-IV, die der Diagnose einer schizoaffektiven oder affektiven Störung den Vorrang einräumen, wenn charakteristische schizophrene Symptome oder andere stimmungsinkongruente psychotische Symptome auf ein majores depressives Syndrom folgen oder zeitgleich mit ihm auftreten. Wenn man bedenkt, daß zu affektiven Erkrankungen prädisponierende Gene sehr weit verbreitet sein müssen und daß sie mit anderen verbreiteten Genen, die mit einem Schizophrenierisiko assoziiert sind, interagieren können, so könnte man erwarten, daß ein gemeinsames Auftreten von schizophrenen und affektiven Symptomen im Phänotyp eher die Regel als die Ausnahme ist.

2.7 Negative Symptome und Defizite

Ursprung des Konzepts

Eine allgemeine Schwächung mentaler Prozesse, die in einem „Defekt" endet, war der Grundstein für die Konstruktion der Dementia praecox aus den zuvor unverbundenen Syndromen Hebephrenie, Katatonie und paranoide Demenz. Kraepelin (1919) vertrat die Ansicht, daß die Vorläufer des Defektes in den frühesten Stufen des Prozesses entdeckt werden könnten, gemeinsam auftretend mit produktiven oder floriden Symptomen. Seit den 70er Jahren des 20. Jh. haben die Begriffe negative Symptome und positive Symptome die Bezeichnungen Defekt und produktive Symptome in der Literatur praktisch ersetzt. Nach Berrios (1985) wurden die Begriffe negative und positive Symptome erstmals von Reynolds 1858 erwähnt. Jedoch leitet sich ihre gegenwärtige Verwendung von Hughling Jacksons Lehre der Trennung höherer Nervenfunktionen (Jackson 1887) ab. In den 60er Jahren des 20. Jh. schlug Wing (1961) ein Symptomprofil der Schizophrenie vor, das aus 4 Faktoren bestand: Abgestumpftheit des Affekts, Verarmung der Quantität oder des Inhaltes der Sprachproduktion, Inkohärenz der Sprache und kohärent geäußerte Wahnideen und Halluzinationen. Snezhnevskij (1975) entwickelte in Rußland eine auf Jacksons evolutionärem Konzept basierende Syndromskala mit 9 Stufen von positiven und 10 Stufen von negativen schizophrenen Syndromen.

Typ-I- und Typ-II-Schizophrenie

Die gegenwärtige Popularität der Begriffe ist in großem Maße der einflußreichen Arbeit von Crow (1980) zu verdanken, der vorschlug, die Beschreibung der Schizophrenie zu vereinfachen, indem ihre Symptome und klinischen Zeichen zusammengefaßt werden unter der Bezeichnung positiv oder negativ. Typ-I- (positive) Schizophrenie wurde charakterisiert durch Halluzinationen, Wahnideen und formale Denkstörungen, denen vermutlich eine dopaminerge Dysfunktion zugrunde liegt, wie durch das gute Ansprechen dieser Symptome auf Neuroleptika gezeigt wird. Die Typ-II- (negative) Schizophrenie zeigt das klinische Mangelsyndrom („clinical poverty syndrom"; Wing u. Brown 1970) mit sozialem Rückzug, Verlust der Willenskraft, affektiver Abstumpfung und Inhaltsarmut von Sprachproduktion und Denken. Sie sprach kaum auf Neuroleptika an und man vermutete, daß ihre Pathophysiologie mit strukturellen Gehirnabnormalitäten mit Ventrikelvergrößerung und Verminderung der Hemisphärenasymmetrie zusammenhängt. Diese Typologie kann klinisch in die Irre führen, da sie impliziert, daß die 2 Cluster oder Typen sich wechselseitig ausschließen, was sicher nicht der Fall ist (s. auch Eaton et al. 1995, S. 28).

Beurteilungsverfahren

Andreasen u. Olsen (1982) entwickelten Skalen für die Beurteilung negativer (*SANS*) und positiver Symptome (*SAPS*) auf der Basis einer Faktorenanalyse die aufzeigte, daß die 2 Symptomgruppen auf einem einzigen bipolaren Faktor laden und daß ihre Extremformen, ähnlich dem Typ I und Typ II von Crow, die 2 Enden eines Kontinuums besetzten. Die Behauptung, daß die Symptome der Schizophrenie auf einen einzigen bipolaren Faktor zurückgeführt werden könnten, wurde in der Folgezeit zurückgenommen und die Typ I-Typ II-Dichotomonie durch ein Drei- oder Vierfaktorenmodell ersetzt. Weiterhin werden jedoch die *SANS* und *SAPS*, die eine „Kurzfassung" für die Beurteilung des psychischen Status ermöglichen, in der Schizophrenieforschung weithin verwendet. Daß solche Kurzfassungsmethoden nicht ohne Nachteil sind, wird durch die Befunde von Bell et al. (1994) illustriert, die ein logistisches Modell („item-response analysis") auf *SANS*-*SAPS*-Befunde, die aus der Untersuchung von 149 Patienten gewonnen wurden, anwandten. Sie wiesen eine hohen Anteil (85%) von Schwellenwertfehlern nach, die den Skalen selbst zueigen sind. Es ist wahrscheinlich, daß ähnliche Skalierungsprobleme unter vielen anderen Instrumenten, die einfache, aggregierte Maße für psychotische Symptomatik liefern, weit verbreitet sind.

Sind die Bezeichnungen negativ und positiv Fehlbenennungen?

Die Positiv-negativ-Typologie kann zu einer Auflockerung der Konzepte in der klinischen Beschreibung der Schizophrenie beitragen. Die Bezeichnungen sind in ihrem gegenwärtigen Gebrauch Fehlbezeichnungen, insofern sie einen Bezug auf Jacksons Konzept der hierarchischen Trennung von Funktionen (Jackson 1887) implizieren. Letzterer vertrat die Ansicht, daß negative klinische Zeichen den läsionsbedingten Verlust oder das Aussetzen einer höheren Hirnfunktion anzeigen würden. Ein positives klinisches Zeichen kann nicht durch eine Läsion hervorgerufen werden, sondern resultiert aus dem Nachlassen von Funktionen niedrigeren Niveaus durch den Wegfall inhibitorischer Prozesse. Daher gehen negative Symptome den positiven voran, und man kann sagen, daß sie die positiven Symptome verursachen. Obwohl Jacksons Theorie der Trennung höherer Nervenfunktionen, der sich Kraepelin (1920) aus-

drücklich anschloß, immer noch einige Bedeutung für das Verständnis der positiven Symptome der Schizophrenie haben mag, ist die gegenwärtige Verwendung der Bezeichnungen negative und positive Symptome „atheoretisch“ und rein deskriptiv. Da keine theoriebasierte Regel für die Klassifikation der Schizophreniesymptome als entweder negativ oder positiv existiert, ist die Zuordnung der Symptome zu diesen Kategorien im großen und ganzen willkürlich.

Bei Durchsicht der Literatur kamen Walker u. Lewine (1988) zu dem Schluß, daß lediglich 6 Symptome konsistent als entweder negativ oder positiv klassifiziert werden und in weithin verwendeten klinischen Skalen aufgenommen sind; weitere 19 Symptome werden zwar widerspruchsfrei klassifiziert, sind aber nicht weit verbreitet und 7 Symptome (einschließlich Bleulers Lockerung der Assoziation) wurden weder konsistent klassifiziert noch in Ratingskalen aufgenommen. In vielen Fällen ist es schwer zu erkennen, welche Überlegungen helfen könnten zu entscheiden, ob ein Symptom negativ oder positiv ist. Denk- und Sprechstörungen, ebenso wie die nur schwer einer Gruppe zuzuordnenden katatonen Symptome, veranschaulichen die Ambiguität der Negativ-positiv-Klassifikation. Die Erwartung, daß durch statistische Bearbeitung von Symptomen durch Faktorenanalyse oder andere Techniken eine „natürliche“ Klassifikation der Schizophreniesymptome gewonnen werden könnten, ist ungerechtfertigt, wenn nicht die als Input für eine solche Analyse verwendeten Rohdaten erschöpfend oder repräsentativ, frei von Selektions-Bias und phänomenologisch zuverlässig sind.

Primäre Defizite

Der Vorschlag von Carpenter et al. (1988), zwischen primären und sekundären Negativsymptomen zu unterscheiden, ist ein Versuch, die Klassifikation negativer Symptome zu verfeinern. Die primären Defizitsymptome sind „andauernde Charakteristika“, die der psychotischen Erstmanifestation vorangehen können; sie sind sowohl während als auch zwischen den Episoden vorhanden, sind nicht zurückzuführen auf Depression, Angst oder Nebenwirkungen von Medikamenten und sprechen nicht auf konventionelle antipsychotische Medikationen oder auf den Entzug von denselben an. Zu diesen gehören Anhedonie, flacher oder eingeengter Affekt, inhaltliche Verarmung der Sprache, fehlende Entschlußkraft und verminderter sozialer Antrieb. Im *Schedule for Deficit Syndrome* (*SDS*; Kirkpatrick et al. 1989) ist das Vorhandensein von 2 dieser Symptome erforderlich für die Diagnose eines Defizitsyndroms. Im Gegensatz dazu fluktuieren nichtdefizitäre negative Symptome wie psychomotorische Langsamkeit, Anergie, sozialer Rückzug oder fehlendes Durchhaltevermögen in ihrem Ausprägungsgrad und zeigen einen zeitlichen Bezug zur affektiven Verfassung oder zu Nebenwirkungen von Medikamenten. Es konnte gezeigt werden, daß Patientenstichproben, die durch Kriterien des Defizitsyndroms definiert waren, höhere Raten von schlechter prämorbider Anpassung und von neurologischer Beeinträchtigung sowie niedrigere Depressionswerte und niedrigere Raten von Alkoholabusus aufwiesen (Buchanan et al. 1990; Kirkpatrick et al. 1996 a, b).

Ein einzelnes Syndrom oder eine Dimension?

Ungeachtet des Vorteils, ein primäres Kerndefizit zu definieren, ist die Validität des Vorgehens, ein einzelnes Defizitsyndrom zu bestimmen statt einer kontinuierlichen Dimension primärer Defizite, eine offene

Frage. Es ist vorstellbar, daß die bei schizophrenen Patienten gefundenen primären Defizite den extremen Endpunkt eines Kontinuums darstellen, das sich bis hin zu den Borderlinezuständen, dem normalen Temperament und der Variation eines Charakterzuges erstreckt. Es könnte für die Forschung ein vielversprechender Weg sein, neurobehaviourale Untersuchungen und psychometrische Maße zu entwerfen, die in der Lage sind, solche kontinuierlichen Variationen zu erfassen.

2.8 Andere Symptome

Klinisch-neurologische Zeichen

Es konnte wiederholt gezeigt werden, daß neurologische Abnormitäten (sowohl „hard" als auch „soft signs") bei schizophrenen Patienten häufiger auftreten als bei normalen Kontrollpersonen. Der Unterschied zwischen schizophrenen Patienten und Kontrollpersonen bleibt bestehen, wenn man Effekte der Medikation berücksichtigt. Die Abweichungen sind vielfältig, zu den am häufigsten festgestellten zählen die folgenden:

- Defizite der motorischen Koordination (z. B. Dysdiadochokinese, Ataxie),
- unwillkürliche Bewegungen (z. B. choreatische Bewegungen),
- Störungen integrativer sensorischer Funktionen (z. B. Astereognosie, Rechts-links-Unterscheidung),
- Primitivreflexe (z. B. Schnauzreflex).

Patienten mit neurologischen Abnormitäten neigen dazu, im Vergleich zu Patienten ohne solche Auffälligkeiten und zu Kontrollpersonen bei neurokognitiven Aufgaben eine schlechtere Leistung zu bringen (Flashman et al. 1996). Vielleicht noch bedeutsamer ist, daß neurologische Defizite familiär gehäuft aufzutreten scheinen, wobei nichtpsychotische Geschwister von Patienten hinsichtlich ihrer Leistungswerte zwischen Patienten und gesunden Kontrollpersonen liegen (Ismail et al. 1998). Daher erscheint es möglich, daß die diffusen neurologischen Abnormitäten den mildesten Ausdruck der der Schizophrenie zugrundeliegenden genetischen Vulnerabilität darstellen.

Kleinere körperliche Anomalien

Seit dem 19. Jh. wurden bei Patienten mit Psychosen dysmorphe oder dysplastische klinische Zeichen beschrieben. Lombroso (1887) bestimmte systematisch anthropometrische Maße an in Institutionen lebenden Patienten in Italien und der Schweiz und berichtete ein Übermaß an Anomalien (besonders kraniofazial) unter den Patienten psychiatrischer Anstalten, von denen viele unzweifelhaft schizophren waren. Unter Verwendung der *Waldrop Scale* (Waldrop u. Halverson 1971) verglichen Gualtieri et al. (1982) schizophrene Patienten mit anderen psychiatrischen Patienten und mit Kontrollpersonen und fanden höhere Werte für kleinere körperliche Anomalien in der Gruppe der Schizophrenen. Die Mehrzahl der späteren Studien bestätigten, daß schizophrene Patienten im Vergleich zu Kontrollpersonen eine höhere Inzidenz von geringeren Abnormitäten zeigen, zu denen folgende zählen:

- hoher Gaumen, abnormer Gaumenbogen,
- gespaltene Zunge,
- Epikanthus,
- abstehende Ohren,

- palmare Querfurche und eine verringerte Gesamtsumme a–b der (Handflächen-)Wülste.

Diese Abnormitäten sind nicht spezifisch für Schizophrenie und sind nicht eng assoziiert mit irgendeinem der klinischen Merkmale oder bekannten Risikofaktoren (McGrath et al. 1995). Unter Verwendung einer verfeinerten Skala identifizierten Lane et al. (1997) 12 kraniofaziale Anomalien, die reliabel schizophrene Patienten von Kontrollpersonen unterschieden. Diese Zeichen waren normalverteilt sowohl bei Patienten als auch bei den Kontrollpersonen, jedoch mit einem höheren Mittelwert für die Patientengruppe. Allgemein wird akzeptiert, daß geringere körperliche Anomalien Zeichen einer Instabilität der Entwicklung sind, aber der genaue Beitrag, den genetische und Umweltfaktoren, wie z. B. Ereignisse in der Schwangerschaft zwischen der 8. und 22. Woche, hierzu leisten, ist unbekannt (s. auch Kap. 4 und 6 in diesem Band).

3 Reduktion der Varianz: Gruppieren und Schichten

3.1 Gruppieren auf der Basis klinischer Konzepte

Große Kliniker sind in der Lage, bedeutsame Zusammenhänge zu erfassen (Jaspers 1948) – eine Leistung, die Computer und statistische Analysen nur unvollkommen nachahmen, die sie aber testen können. Es besteht kein Mangel an Versuchen, die Komplexität der Schizophrenie auf einfache Gesetze, basierend auf klinischer Beobachtung und Analyse, zu reduzieren.

Bleulers Grund- und akzessorische Symptome
Eine Vereinfachung, die nicht nur überdauerte, sondern auch unser gegenwärtiges Denken über Schizophrenie tiefgreifend beeinflußt hat, ist Bleulers Unterscheidung zwischen Grundsymptomen und akzessorischen Symptomen (Bleuler 1911).

Grundlegende „4 As“

Bleulers grundlegende „4 As“ umfassen die folgenden:
1. Assoziationslockerung (formale Denkstörungen),
2. affektive Störungen (Abstumpfung, Verflachung, Inkongruenz),
3. Ambivalenz (Störung des Willens und des Verhaltens),
4. Autismus (Rückzug aus der Realität).

Jede dieser Störungen kann von minimaler (wie bei der „latenten“ Schizophrenie) zu maximaler Ausprägung (wie in der schizophrenen Psychose) variieren, aber sie sind anhaltend, niemals abwesend und verleihen dem klinischen Erscheinungsbild jene spezifische Qualität, die dem erfahrenen Kliniker die Diagnose Schizophrenie erlaubt. Sie haben Vorrang gegenüber allen anderen Symptomen (z. B. affektiven Störungen), die zeitgleich mit ihnen auftreten können, und sind entscheidend für die Diagnose.

Akzessorische Symptome

Andererseits sind die akzessorischen Symptome bei weitem augenfälliger und dominieren gewöhnlich das klinische Bild, ohne daß sie spezifisch oder notwendig wären für die Diagnose:

- Wahrnehmungsstörungen (Halluzinationen und Illusionen),
- Wahnideen,
- Gedächtnisstörungen,
- Veränderungen im verbalen Ausdruck (Sprechen und Schreiben),
- Persönlichkeitsveränderungen,
- katatone Symptome,
- körperliche Symptome,
- akute Zustände (depressiv, manisch, kataton).

Die Unterscheidung zwischen Grund- und akzessorischen Symptomen ist rein klinisch und sollte nicht verwechselt werden mit Bleulers weniger erfolgreichem Versuch, aetiologisch primäre und sekundäre Symptome zu identifizieren.

Kraepelins „Register"

In einem seiner letzten Zeitschriftenaufsätze bezweifelte und verwarf Kraepelin (1920) praktisch die Existenz einzelner Krankheitsentitäten in der Psychiatrie (die er selber propagiert hatte) und schlug an deren Stelle ein Modell vor, das auf Jacksons evolutionärem Konzept basierte. In diesem Modell bildeten die hauptsächlichen psychopathologischen Syndrome ein hierarchisches Kontinuum von „enzephalopathischen" mentalen Zuständen im Zusammenhang mit organischen Gehirnschäden bis zu Syndromen, die präformierte, ererbte Formen der Reaktion auf Noxen ausdrücken. Kraepelin (1920, S. 25) verglich die psychopathologischen Syndrome „mit den verschiedenen Registern einer Orgel ..., die je nach der Stärke oder Ausdehnung der krankhaften Veränderungen in Betrieb gesetzt werden und nun den Äußerungen des Leidens ihre eigenartige Färbung geben, ganz unabhängig davon, durch welche Einwirkungen ihr Spiel ausgelöst wurde".

Hauptregister mentaler Störungen

Kraepelin unterschied 3 Hauptregister mentaler Störungen:

1. affektive, paranoide und hysterische Formen,
2. die schizophrene Form,
3. enzephalopathische und paroxysmale Formen.

Interaktion zwischen den Registern

Pathologische Prozesse, die sich auf der Stufe der encephalopathischen oder paroxysmalen Stufe ereignen, aktivieren gewöhnlich Funktionen der höheren Ebenen und können daher schizophrene, affektive oder hysterische Merkmale zeigen. Der umgekehrte Fall tritt nicht ein: Ein primär affektiver oder hysterischer Reaktionsmechanismus kann keinesfalls die niedrigeren Stufen einbeziehen. Andererseits impliziert die intermediäre Position des schizophrenen Registers, daß sich seine Manifestationen mit einer der anderen Stufen oder mit beiden verbinden kann.

Dieses Modell stellt natürlich eine allzu große, dafür aber produktive Vereinfachung dar. Es findet in der Gegenwart einen Widerhall in der Hypothesen des Kontinuums der Psychose (Crow 1995) und kann einen strukturierenden Rahmen für viele der aktuellen genetischen und neurophysiologischen Konzepte abgeben.

3.2 Gruppieren durch statistische Methoden

Notwendigkeit der Datenreduktion

Betrachtet man die Spannbreite der schizophrenen Symptomatik, so zeigt sich die Notwendigkeit der Datenreduktion, um so die Beschreibung von Patientenstichproben zu vereinfachen und die statistische Aussagekraft klinischer und biologischer Studien zu erhöhen. Seit den 60er Jahren wurde die Faktorenanalyse auf psychiatrische Ratingskalen angewandt (Lorr et al. 1963; WHO 1973). Das Interesse an ihrer Anwendung auf die Symptome der Schizophrenie wurde in der jüngeren Zeit dadurch belebt, daß PC-gestützte Statistikpakete zur Verfügung stehen.

Faktorenanalyse

Im wesentlichen reduzieren Faktorenanalyse und verwandte Methoden die Kovarianz der primären Datenmatrix auf eine kleine Anzahl latenter Variablen oder Faktoren, die der Beziehung der primären Variablen untereinander Rechnung tragen und einen Anteil ihrer beobachteten Varianz erklären. Indem sie Beziehungen aufklärt, die ansonsten der bloßen Betrachtung oder univariaten Analyse verborgen geblieben wären, generiert die explorative Faktorenanalyse (EFA) Hypothesen über Dimensionen, die der weiteren Bestätigung durch konfirmatorische Faktorenanalyse (KFA) und durch Validierung mittels externer Kriterien (die nicht der primären Datenmatrix entstammen sollten) bedürfen.

Die Resultate der faktorenanalytischen Untersuchungen von Schizophreniesymptomen sind strikt abhängig von den verwandten Daten. Beispielsweise erzeugen Studien, die die *SANS* und *SAPS* verwenden, Faktoren, die sich von denen unterscheiden, die durch Untersuchungen mittels der *Positive and Negative Syndrome Scale for Schizophrenia (PANSS)* oder anderen Instrumenten erstellt werden.

Dreifaktorenmodell

Basierend auf einer relativ kleinen Zahl von Inputvariablen (wie z. B. *SANS-SAPS*-Werte), wurde von Liddle (1987) eine Dreifaktorenstruktur beschrieben und von anderen Untersuchern bestätigt (Brown u. White 1992; Johnstone u. Frith 1996). In diesem Modell laden die negativen Symptome auf einem einzigen Faktor oder auf einer Dimension (psychomotorische Verarmung), während die positiven Symptome dazu tendieren, sich in einen Faktor Wahn und Halluzinationen (Wahrnehmungsverzerrung) und einen Faktor Denk- und Sprachstörungen (Desorganisation) aufzuteilen. Nach Vergleich von Liddles und mehreren anderen Faktorenmodellen auf der Basis von *SANS* und *SAPS* hinsichtlich ihrer Anpassungsgüte („goodness of fit“) kamen Peralta et al. (1994) zu dem Ergebnis, daß ein Vierfaktorenmodell am besten mit den Originaldaten im Einklang steht. Der vierte vorgeschlagene Faktor wurde Beeinträchtigung des Beziehungsverhaltens („relational impairment“) genannt und bezieht die *SANS*-Items Anhedonie–Asozialität mit ein (Peralta et al. 1994; Toomey et al. 1997).

Anzahl der Faktoren

In der Regel ist die Zahl der Faktoren, die für die Varianzaufklärung benötigt werden, größer, wenn ein weiter Bereich von Symptomen als Input verwendet wird. Beispielsweise führt die Verwendung der 50 *SANS-SAPS*-Items statt der 10 *SANS-SAPS*-Globalbeurteilungen oder anderer alternativer Instrumente wie der *PANSS* (Kay 1990) mit 30 Items oder der *Comprehensive Psychopathological Rating Scale* (*CPRS*; Åsberg et al.

1978) mit 27 Items zu unterschiedlichen Faktorenlösungen, zu denen ein depressiver Faktor (Kay u. Sevy 1990; White et al. 1997; Arora et al. 1997; Salokangas 1997), ein kognitiver Faktor (Lindenmayer et al. 1995), ein allgemeiner neurotischer Faktor (Rey et al. 1994) und ein Faktor prämorbider sozialer Beeinträchtigung (Lenzenweger u. Dworkin 1996) zählen. Unter Verwendung der 12 Items der *Operational Criteria for Diagnosis (OPCRIT)* Symptomencheckliste, angewandt auf 102 Patienten mit Schizophrenie, erhielten Cardno et al. (1996) einen negativen Faktor, einen Faktor Desorganisation und 3 Faktoren positiver Symptome (paranoide Wahnideen und im Sinne der Erstrangsymptome subjektive Denkstörungen und Halluzinationen). Die Faktorenlösungen sind daher nicht eindeutig, und die Frage, wieviele Faktoren die Symptomatik der Schizophrenie möglichst ökonomisch beschreiben könnten, kann nur im Zusammenhang mit einer bestimmten Auswahl von Symptomen und Meßmethoden beantwortet werden.

Stabilität der Faktoren

Die meisten faktorenanalytischen Untersuchungen sind Querschnittsstudien mit klinischen Populationen von unterschiedlicher Krankheitsdauer. Eine Studie (Arndt et al. 1995) über gerade erkrankte Patienten untersuchte das Dreifaktorenmodell im zeitlichen Längsschnitt über 2 Jahre und ergab, daß die 3 Faktoren unabhängig voneinander variieren. Der negative Faktor war bei der Eingangsuntersuchung feststellbar und blieb über 2 Jahre stabil. In einer anderen Längsschnittstudie über gerade erkrankte Patienten (Salokangas 1997) erwiesen sich sowohl der negative Faktor als auch der Faktor Wahn als über 5 Jahre stabil. Die Stabilität der Faktoren kann indes über längere Untersuchungszeiten allmählich verlorengehen.

Eine prospektive Follow-up-Untersuchung an 90 Patienten in Madras, Indien (Eaton et al. 1995), die monatlich über einen Zehnjahreszeitraum hinsichtlich der *PSE*-Symptome beurteilt werden, spricht dafür, daß sich die initiale Zweifaktorenstruktur von negativen und positiven Symptomen im Laufe der Zeit allmählich auflöst und sich ein einziger Faktor herausbildet, zu dem sowohl negative als auch positive Faktoren beitragen.

Leistungsgrenzen der Faktorenanalyse

In Anbetracht der Unterschiedlichkeit der untersuchten klinischen Populationen (hinsichtlich Stichprobenumfang, Alter, Krankheitsdauer und angewandter diagnostischer Kriterien) und der Begrenztheit der für die Datengewinnung verwendeten Instrumente sollten die Ergebnisse faktorenanalytischer Untersuchungen der Schizophrenie mit Vorsicht interpretiert werden. Meßfehler führen zwangsläufig zu Widersprüchlichkeiten oder zu methodenbedingter Kovarianz in der primären Korrelationsmatrix der Faktorenanalyse, was sich letzten Endes auf die Ergebnisse auswirkt. Es ist daher verfrüht, die Faktorenlösung der Studien, die auf möglicherweise psychometrisch und phänomenologisch falschen Maßen beruhen, als etablierte Dimensionen oder Syndrome zu bezeichnen.

Clusteranalyse

Während die Faktorenanalyse Variablen zusammenfaßt, gruppiert die Clusteranalyse Individuen auf der Basis eines Maximums an gemeinsamen Charakteristika. Farmer et al. (1983) bestimmten 4 Cluster, in die Patienten mit Schizophrenie entsprechend ihrer Symptome gruppiert

werden könnten. Eine Kombination von Clusteranalyse und multidimensionaler Skalierung unter Verwendung von *SANS-SAPS*-Beurteilungen (Minas et al. 1992) ergab 4 Gruppen von Symptomen (negative Symptome, Denkstörungen, Halluzinationen und Wahnideen sowie Verfolgungswahn). In einer jüngeren Studie (Dollfus et al. 1996) ergab die Untersuchung einer Stichprobe von 138 Patienten mit Schizophrenie, die mit der *PANSS* beurteilt wurden, ebenfalls 4 Cluster: einer geprägt von negativen Symptomen, einer hauptsächlich psychotisch, einer gemischt und einer oligosymptomatisch. Der psychotische Cluster konnte weiterhin aufgeteilt werden in eine Gruppe mit konzeptueller Desorganisation und eine andere mit Wahnideen und Halluzinationen.

Die Clusteranalyse ist ebenso wie die Faktorenanalyse von der Auswahl der Inputvariablen abhängig. Ihr Vorteil, daß sie Individuen und nicht Variablen zusammenfaßt, macht sie für epidemiologische Untersuchungen geeignet, weniger jedoch für klinische Forschung, die sich auf Krankheitskonzepte konzentriert.

Modell des Grades der Zugehörigkeit

Ein statistischer Ansatz, der Elemente der Faktorenanalyse und der Clusteranalyse kombiniert, ist das Modell des Grades der Zugehörigkeit („grade of membership model"), in dem psychiatrische Störungen als unscharfe Mengen („fuzzy sets"; Woodbury et al. 1994; Manton et al. 1994a) dargestellt werden, wodurch den Individuen ermöglicht wird, Element von mehr als einer Menge zu sein. Diese Methode ist hinsichtlich der Berechnung komplex und wurde geschaffen, um große Datenmengen zu analysieren und kategoriale Variablen und fehlende Meßwerte zu bewältigen. Das Modell des Grades der Zugehörigkeit gewinnt aus der Datenmatrix eine Anzahl von reinen Typen („pure types", entsprechend den Faktoren in einem allgemeinen Sinn) und setzt Punktwerte fest, die den Grad beschreiben, in dem ein Individuum zu einem reinen Typen gehört.

Eine entsprechende Analyse wurde mit 1065 Patienten der International Pilot Study of Schizophrenia der WHO durchgeführt, wobei die Beurteilung von 170 Symptomen als Eingabedaten verwendet wurden (Manton et al. 1994a). Eine statistisch optimale Lösung („maximum likelihood") für Schizophrenie wurde mit 5 reinen Typen erzielt, von denen jeder durch eine eindeutige Menge von Symptomen bestimmt wurde. Es gab 2 klar affektive Typen (einer depressiv, einer manisch) und einen negativen reinen Typ, charakterisiert durch Apathie und sprachliche Einschränkungen. Die positiven Symptome der Schizophrenie bildeten 2 reine Typen: einen mit ausgeprägten Erstrangsymptomen und einen anderen, der durch multiple Wahrnehmungsstörungen, Depersonalisations- bzw. Derealisationsphänomenen und bizarren Wahnideen charakterisiert war. Bei der Korrelation der reinen Typen mit Verlauf und Ergebnis über 5 Jahre zeigte sich, daß der durch Wahrnehmungsstörungen, Depersonalisation bzw. Derealisation und bizarren Wahnideen charakterisierte reine Typ die schlechteste Prognose hatte. Die Fähigkeit des Modells des Grades der Zugehörigkeit, Komplexität in Datenmengen zu bewältigen, macht es gut geeignet für das Studium schizophrener Symptomatik, aber seine gegenwärtigen Anwendungen befinden sich noch in einem Anfangsstadium.

Allgemeine Bemerkungen zur Reduktion von Daten

Die Anwendung statistischer Modellierungsmethoden und datenanalytischer Techniken auf große, klinisch gut charakterisierte Stichproben sollte es ermöglichen, spezifische Dimensionen oder Syndrome innerhalb des breiten Spektrums schizophrener Symptomatik herauszuarbeiten. Dieses würde einen erheblichen Fortschritt für die klinische und biologische Forschung darstellen, die sich gegenwärtig noch hauptsächlich auf die globale Diagnose des Phänotyps stützt. Dieses Ziel läßt sich bei der Schizophrenie jedoch möglicherweise nicht leicht erreichen. Eine schwerwiegende Beschränkung, die die Stärke der Strategie, eine „natürliche Klassifikation" zu entdecken, reduziert, ist die schmale Informationsbasis über Symptome wegen kleiner oder durch systematische Fehler verzerrter Stichproben, selektiver Messungen und aufgrund des Fehlens von Validierungskriterien.

3.3 Gruppieren durch die Bildung von Familienclustern

Das Spektrum der Schizophrenie

Untersuchungsprobleme

Die Verwendung molekulargenetischer Methoden für das Studium der Ätiologie der Schizophrenie in Gruppen verwandter Individuen (ganze Familien, Geschwister, Zwillinge) setzt die Fähigkeit voraus, zwischen betroffenen und nichtbetroffenen oder nichtdiagnostizierten Personen zu unterscheiden. Da die Ergebnisse genetischer Kopplungsmethoden sehr sensitiv für die falsch-positive Identifizierung eines Individuum als betroffen sind, würde es sicherer sein, nur solche Probanden als betroffen zu bezeichnen, die restriktive (enge) diagnostische Kriterien erfüllen, wie z. B. die Kriterien des DSM-III-R. Jedoch würde die Seltenheit der Familien mit mehreren Fällen von Schizophrenie unter Verwandten 1. Grades dazu führen, daß die Stichproben klein und die Fähigkeit der statistischen Analyse, Kopplungen zu entdecken, gering wäre.

– Probleme genetischer Kopplungsstudien

– Verwendung von Daten aus epidemiologischen und Familienuntersuchungen

Um diese Beschränkung zu überwinden, können Daten von epidemiologischen und Familienuntersuchungen herangezogen werden, die darauf hindeuten, daß der genetische Einfluß auf die Anfälligkeit für Schizophrenie in Familien mit der Anfälligkeit für andere Störungen oder Syndrome in dem Sinne zusammenhängt, daß Schizophrenie Teil eines Spektrums von Zuständen ist, die eine gemeinsame genetische Basis haben (Kendler u. Diehl 1993). Das Hauptkriterium für die Entscheidung, ob eine gegebene Störung dem Schizophreniespektrum zugeordnet werden kann, ist das Verhältnis ihres relativen Risikos; dabei wird ihre Prävalenz unter den Verwandten 1. Grades von Schizophrenen mit der Prävalenz unter den Verwandten von Probanden mit anderen psychiatrischen Diagnosen oder mit in der Gesamtbevölkerung verglichen.

Störungen im Rahmen des Schizophreniespektrums

Eine ganze Reihe von Störungen und Syndromen erfüllen dieses Kriterium in unterschiedlichem Ausmaß und sind in das Schizophreniespektrum aufgenommen worden:

- „typische" Schizophrenie (Kernbestandteil des Spektrums),
- schizotype und paranoide Persönlichkeitsstörung,
- schizoaffektive Störung (depressiver Typ),
- andere nichtaffektive psychotische Störungen (schizophreniforme und wahnhafte Störungen, atypische Psychosen),
- affektive Störung mit psychotischen Merkmalen.

Unterscheidung von harten und weichen Elementen des Spektrums

Für das Ausmaß der gemeinsame Anfälligkeit für diese 5 Störungen wurde auf der Basis einer epidemiologischen Familienstudie ein Korrelationskoeffizient von 0,36 geschätzt (Kendler et al. 1995). Während jedoch eine starke Evidenz dafür spricht, daß die „typische" Schizophrenie und die affektiven Störungen mit psychotischen Merkmalen 2 Endpunkte des Spektrums sind, bleiben die relativen Position für schizophrenieähnliche Persönlichkeitsstörungen und die gemischte Gruppe der anderen nichtaffektiven psychotischen Störungen innerhalb dieses Spektrums unklar. Einige Forscher behandeln Schizophrenie zusammen mit der schizotypen Persönlichkeitsstörung als harte Elemente des Spektrums, im Gegensatz zu den weichen Elementen des Spektrums, die die verbleibenden 3 oder manchmal sogar noch weitere Zustände umfassen. In all seinen Variationen ist das Spektrumkonzept indes entscheidend abhängig von der Validität des Konzepts der schizotypen Persönlichkeitsstörung.

Schizotype Persönlichkeitsstörung

Historische Entwicklung des Konzepts

Der Ursprung des Konzepts der schizotypen Persönlichkeitsstörung, welches seinerseits den Eckpfeiler der Theorie des Schizophreniespektrums bildet, ist in Bleulers Überzeugung zu finden, daß „es unzweifelhaft auch latente Schizophrenien, die niemals manifest werden" gibt (Bleuler 1923, S. 328). Latente Schizophrenie wurde als ein Subtyp der Schizophrenie in die ICD-8 und ICD-9 aufgenommen. Die Bezeichnung schizotyp wurde von Rado (1956) eingeführt und später von Meehl (1990) übernommen für die Beschreibung eines Persönlichkeitstyps, der durch Anhedonie, Ambivalenz, interpersonelle Aversivität, Körperschemastörungen, Wahrnehmungsanomalien und sensorische, kinaesthetische und vestibuläre Abweichungen gekennzeichnet ist.

Nach ähnlichen Prinzipien entwickelten Chapman et al. (1982) Meßskalen für Wahrnehmungsabweichungen und magisches Denken als zeitlich überdauernde Merkmale, die eine Anfälligkeit für Psychosen vorhersagen. Diese beiden Konstrukte wurden mit klinischen Beschreibungen der dänisch-US-amerikanischen Adoptionsstudie zu einer diagnostischen Kategorie verschmolzen (Kety et al. 1978), welche für die Erklärung der übermäßigen Prävalenz von Eigenartigkeiten der Persönlichkeit und des Verhaltens unter biologischen Verwandten adoptierter Kinder, die als Erwachsene eine Schizophrenie entwickelten, verwendet wurde.

Diagnosekriterien

Mit einigen Veränderungen wurde diese diagnostische Kategorie in das DSM-III und seine Nachfolger sowie in die ICD-10 aufgenommen. Die Kriterien heben folgende Punkte hervor:

- vorherrschende soziale und interpersonelle Defizite,
- eingeengter Affekt,
- seltsame Sprache,
- kognitive oder Wahrnehmungsverzerrungen,
- seltsame Überzeugungen oder magisches Denken,
- gelegentliche, kurze quasipsychotische Episoden.

Das relativ häufige Auftreten der schizotypen Persönlichkeitsstörung unter Verwandten 1. Grades schizophrener Probanden wurde von der Mehrzahl (jedoch nicht von allen) Familienstudien bestätigt (Kendler u. Walsh 1995). Es deutet auch einiges darauf hin, daß Individuen, die in

die Stichprobe zur Überprüfung des Vorhandenseins von Merkmalen der schizotypen Persönlichkeitsstörung aufgenommen wurden, eine höhere Wahrscheinlichkeit für Verwandte mit klinischer Schizophrenie haben als die Kontrollpersonen ohne schizotype Persönlichkeitsstörung (Thaker et al. 1993).

Konstruktvalidität

Alles in allem sind die Forschungsergebnisse, die dafür sprechen, daß die schizotype Persönlichkeitsstörung ein wohldefiniertes und kohärentes Cluster von Merkmalszügen darstellt, nicht überwältigend. Bisher liegen keine Daten für die Populationsprävalenz vor und die Reliabilität der Diagnose, die auf selbstberichteten Maßen beruht, ist hinterfragt worden (Kendler et al. 1996). Daten aus Zwillingsuntersuchungen lassen darauf schließen, daß die gegenwärtigen Kriterien für die schizotype Persönlichkeitsstörung heterogen sein könnten und daß ihre Manifestationen einerseits ein negatives Cluster (Seltsamkeiten der Sprache und des Verhaltens, unangemessener Affekt und soziale Ängstlichkeit) bilden, welches häufiger unter Verwandten schizophrener Probanden auftritt, und andererseits ein positives Cluster (magisches Denken, kurze quasipsychotische Episoden) darstellen, das möglicherweise in Beziehung steht zu majoren affektiven Störungen (Torgersen et al. 1993).

4 Verlauf der Symptomatik

Begründung durch Kraepelin

Die systematische Untersuchung des Verlaufs der schizophrenen Symptomatik wurde von Kraepelin initiiert, der überzeugt war, daß in Ermangelung einer nachweisbaren Gehirnpathologie und identifizierbarer Ursachen, die Validität einer Krankheitseinheit durch die sorgfältige Beobachtung des natürlichen Verlaufs begründet werden könnte: Die Komplexität der Zustände, die im Bereich der Dementia praecox zu beobachten seien, sei sehr groß. Deren innere Verbundenheit sei zunächst nur dadurch erkennbar, daß sie nacheinander im Verlaufe derselben Erkrankung auftreten (Kraepelin 1919).

4.1 Schizophrenie bei Erwachsenen

Variabilität des Verlaufs

Gegen Ende seiner Laufbahn revidierte Kraepelin seine frühere Behauptung, daß die Prognose der Dementia praecox unveränderlich schlecht sei und erkannte an, daß „andauernde Heilungen“ bei ungefähr 15% seiner Patienten stattgefunden hatten. Viele spätere Längsschnittstudien hoben die große Variabilität des Verlaufs der Schizophrenie hervor, welche das hervorstechendste Charakteristikum ihrer natürlichen Entwicklung zu sein scheint. Manfred Bleulers Beobachtungen an 208 Patienten, die er intensiv über 22 Jahre bzw. bis zum Tod nachuntersuchte (Bleuler 1972; Bleuler et al. 1976) sind es wert, als ein wichtiger Bericht über die präneuroleptischen Prognose der Schizophrenie in Erinnerung behalten zu werden (obwohl einige der Patienten in den späteren Stadien der Nachuntersuchung medizinisch behandelt wurden):

- andauernde Genesung („vollständige Heilungen“) bei 20–26%, schwere chronische Zustände bei 14–24% der Patienten,

- keine weitere Verschlechterung ab dem 5. Jahr nach Krankheitsbeginn und Entwicklung eines klinisch stabilen Zustandes bei 50–75% der Patienten,
- wellenförmiger Verlauf, charakterisiert durch mehrfache Episoden und vollständige Remission bei 22% der Patienten,
- katastrophaler Verlauf (rascher Beginn einer chronischen Verschlechterung) bei 4% der Patienten
- Zwanzigjahressuizidrate von 14–22% der Patienten.

Neuere Untersuchungen zu Verlauf und Ausgang

Neuere Studien bestätigten zumeist die Ergebnismuster früherer Studien. Die berichteten Raten von Verbesserungen ohne Rückfall lagen zwischen 21% (Bland u. Orn 1978) und 30% (Scottish Schizophrenia Research Group 1992), und die Raten schlechter Ergebnisse im Sinne kontinuierlicher psychotischer Symtome und/oder zunehmender sozialer Behinderung rangierten zwischen 24 und 43% (Shepherd et al. 1989).

– Ergebnisse transkultureller Untersuchungen

Die prospektiven WHO-Studien (WHO 1973, 1979; Leff et al. 1992; Jablensky et al. 1992) lieferten eine transkulturelle Datenbasis über Verlauf und Ausgang der Schizophrenie, in die Informationen von Erst- und Nachuntersuchungen einer Gesamtheit von 2736 Patienten mit der Diagnose Schizophrenie nach strengen Kriterien eingingen. Die WHO-Studien führten zu den folgenden allgemeinen Ergebnissen:

- Weltweit wird bei Patienten mit anfangs ähnlicher Symptomatik ein weites Kontinuum von Ausgängen beobachtet, welches von stabiler Genesung nach einer einzigen psychotischen Episode bis zu einer chronisch nichtremittierenden Psychose reicht.
- Die Rückfallrate für psychotische Symptome steigt in der Regel im Laufe der Zeit an, aber die durchschnittliche Rückfalldauer bleibt stabil oder sinkt.
- Nur eine Minderheit der Patienten (22% in den WHO-Kohorten) erlebt nichtremittierende psychotische Symptome.
- Der Grad der sozialen Beeinträchtigung im Zusammenhang mit negativen Symptomen nach 2 Jahren verändert sich nur gering während der Fünfjahresnachuntersuchungphase; der Hauptteil der klinischen Veränderung geschieht zwischen der Zweijahres- und der Fünfjahresnachuntersuchung, und zwar im Sinne einer Verbesserung.

– Bedeutung der Ersterkrankung

Das in der letzten Zeit neuerwachte Interesse an früher Erkennung und Behandlung der ersten psychotischen Episode, stimuliert durch theoretische Überlegungen und klinische Fragestellungen, wird unterstützt durch Forschungsergebnisse die nahelegen, daß der Zeitraum vor Ausbruch der Erkrankung durch eine charakteristische Abfolge von Vorstufen (Häfner et al. 1995; Hambrecht et al. 1994) gekennzeichnet ist, die ihrerseits näher beschrieben werden können. Schlüssige klinische Überlegungen wurden zur Unterstützung der Ansicht ins Feld geführt, daß die erste psychotische Episode eine entscheidende Übergangphase darstellt, die den weiteren Verlauf nachhaltig beeinflussen kann. Folglich kann die klinische Forschung, die die Kluft zwischen statistischen Untersuchungen von Risikofaktoren und Vorboten der Krankheit einerseits und individuellen Entwicklungspfaden der psychotischen Erkrankung andererseits überwindet, einen wichtigen Beitrag leisten für das Verständnis und letztendlich auch für die Einflußnahme auf Entwicklung und Verlauf der Schizophrenie.

Stabilität klinischer Symptome

Ergebnisse von Längsschnittstudien legen nahe, da sich die Symptomatik der Schizophrenie „reinrassig fortpflanzt“ in dem Sinne, daß nur wenige Patienten, bei denen anfangs die sichere Diagnose Schizophrenie gestellt wurde, letztendlich in eine andere Krankheitskategorie reklassifiziert werden müssen. Bei der Zweijahresnachuntersuchung der International Pilot Study of Schizophrenia (WHO 1979) zeigten 75% der Patienten mit einer Eingangsdiagnose Schizophrenie und zwischenzeitlichen Rückfällen beliebigen Typs ausschließlich schizophrene Symptome und weitere 3% wiesen sowohl schizophrene Episoden als auch solche anderen Typs auf. Bei der Fünfjahresnachuntersuchung lagen diese Anteile bei 59 bzw. 17%, so daß ein Anstieg der Zahl der Patienten zu verzeichnen war, die im Laufe der Zeit andere Symptome (hauptsächlich solcher affektiver Art) zusätzlich zu den persistierenden oder episodischen schizophrenen Symptomen entwickelten.

– Nachuntersuchungen im Abstand von 2 und 5 Jahren

– Erstrangsymptome

Patienten mit Erstrangsymptomen bei der Eingangsuntersuchung hatten ein relatives Risiko von 2,7, in späteren Krankheitsphasen dieselben Symptome zu erleben, im Vergleich zu Patienten ohne initiale Erstrangsymptome (Jablensky et al. 1992).

– depressive Symptomatik

Die verbreitetsten nichtpsychotischen Symptome im Verlaufe der Schizophrenie sind solche depressiven Typs. Im Verlauf von 2 Jahren entwickelten 17% der Patienten der International Pilot Study of Schizophrenia mit der Diagnose Schizophrenie, die remittierten und Krankheitsrückfälle erlitten, deutliche depressive Episoden (Sheldrick et al. 1977). Dieser Anteil verblieb unverändert bei 15% am Ende der Fünfjahresnachuntersuchungsphase (Leff et al. 1992). Ein ähnliches Ergebnis fand sich bei der Zwei- bis Zwölfjahresnachuntersuchung im Rahmen der National Institute of Mental Health (NIMH) Study (Breier et al. 1991); die Häufigkeit von Episoden einer Major-Depression betrug in diesem Zeitraum 24%. Diese Daten legen die Annahme nahe, daß die Depression ein Teil des klinischen Spektrums der Schizophrenie ist.

Prädiktoren von Verlauf und Ausgang

Die Prädiktoren für Verlauf und Ausgang bei der Schizophrenie lassen sich in 6 Klassen einteilen:

1. soziodemographische Charakteristika und Merkmale des familiären Hintergrundes,
2. Charakteristika der prämorbiden Persönlichkeit und des Leistungsniveaus vor der Indexepisode,
3. Vorgeschichte von früheren psychotischen Episoden und Behandlungen,
4. Charakteristika des Krankheitsbeginns,
5. Symptome des initialen klinischen Zustandsbildes,
6. verschiedene Befunde im Zusammenhang mit Gehirnmorphologie, Ansprechen auf die Behandlung und Gesundheitsverhalten.

– Varianzaufklärung

Viele dieser Prädiktoren wurden unabhängig voneinander von verschiedenen Forschern festgestellt, und es herrscht Übereinstimmung über die allgemeine Richtung der Auswirkung dieser Faktoren. Das Ausmaß der von ihnen geleisteten Varianzaufklärung variiert in Abhängigkeit von Setting, Stichprobengröße, Homogenität der Patientengruppen, Zahl der Prädiktoren und abhängigen Variablen und vom Meßfehler, ist aber generell eher gering.

– robuste Prädiktoren

Im allgemeinen stellen männliches Geschlecht, lediger Familienstand, prämorbides soziales Rückzugsverhalten, schleichender Krankheitsbeginn und Chronizität vor derIndexuntersuchung robuste Prädiktoren für einen kurz- bis mittelfristigen (2–5 Jahre) ungünstigen Ausgang dar, während weibliches Geschlecht, Verheiratetenstatus, das Verfügen über Sozialkontakte außerhalb des Zuhauses und akuter Beginn einen relativ guten Ausgang prädizieren (Childers u. Harding 1990; Angermeyer et al. 1990; Munk-Jørgensen et al. 1991; Jablensky et al. 1992). Auf kurze Sicht ist das Beenden einer antipsychotischen Medikamentenbehandlung der beste Prädiktor für einen Rückfall (Dencker et al. 1986). Mit Ausnahme der negativen Symptome haben die Initialsymptome der Schizophrenie eine geringere Vorhersagekraft als die oben angeführten Variablen.

4.2 Pathoplastische Einflüsse auf die Ausgestaltung der Symptome

Alter

Von allen pathoplastischen Einflüssen auf die Manifestationen der Schizophrenie hat das Alter die stärkste Auswirkung. Die meisten Studien der Psychopathologie der Schizophrenie basierten auf klinischen Stichproben junger Erwachsener. Jedoch können schizophrene Symptome in jeder Altersstufe auftreten. Neuere Untersuchungen haben systematischer als frühere das besondere klinische Profil der Störung in sehr jungem Alter und jenseits des 45. Lebensjahres hervorgehoben. Häufigkeit und Schwere der unterschiedlichen Typen schizophrener Symptome sind altersabhängig und scheinen bestimmte Bereiche von Vulnerabilität, assoziiert mit den Entwicklungsstufen, widerzuspiegeln. Das genaue Wesen dieser Beziehung ist aber noch nicht klar. Bemerkenswert ist, daß die Ausdrucksformen bei positiven Symptomen viel stärker altersabhängig zu sein scheinen als bei negativen Symptomen.

Schizophrenie im Kindesalter – Differentialdiagnose

Schizophrenie tritt im Kindesalter extrem selten auf [(die Prävalenzraten liegen unter 0,9% aller stationären psychiatrischen Aufnahmen von Kindern unter 15 Jahren (Thomsen 1996)]. Nichtsdestoweniger lassen sich ihre klinischen Manifestationen von anderen Störungen mit frühem Beginn wie dem Autismus oder dem Asperger-Syndrom unterscheiden. Sie zeigen Ähnlichkeit und Kontinuität mit den Symptomen der Schizophrenie, die sich in späteren Altersstufen ausbilden.

– Symptome

Mehrere Untersuchungen von Kindern, deren schizophrene Erkrankung vor dem 12. Lebensjahr begann (Russel 1994; Remschmidt et al. 1994; Alaghband-Rad et al. 1997), wiesen darauf hin, daß Halluzinationen aller Sinnesmodalitäten, Wahnbildungen (oft bizarr oder mit Bezug auf Themen und Anschauungen der Kindheit), katatone Symptome und negative Symptome vorkommen. Imperative auditive und visuelle Halluzinationen treten bei Schizophrenie in der Kindheit häufiger auf als bei späterem Beginn. Sie können im Zusammenhang mit oneiroiden (traumähnlichen), stark affektiv gefärbten Zuständen auftreten und sind nur schwer von dissoziativen Zuständen und lebhaftem Vorstellungsvermögen zu unterscheiden. Denkstörungen sind indes selten bei schizophrenen Erkrankungen zu finden, die vor der Pubertät auftreten. Im Vergleich zu anderen Symptomen steigt ihre Häufigkeit in der Adoleszenz deutlich an, vornehmlich im Kontext hebephrener Syndrome, die darüber hinaus

durch unangemessenen oder läppischen Affekt und schwere Verhaltensstörungen gekennzeichnet sind.

In der Kindheit auftretende Vorbotensymptomatik von Schizophrenie im Erwachsenenalter

Sowohl für kognitive als auch für psychomotorische Symptome sind Vorboten in der frühen Entwicklung bekannt. In der Kopenhagener prospektiven Follow-up-Untersuchung an 207 Kindern schizophrener Mütter wurde festgestellt, daß eine frühe Feststellung von Denkstörungen (vages und abschweifendes Denken sowie Sprachverarmung) positiv mit Denkstörungen im Erwachsenenalter korrelierte; diese Befunde legen nahe, daß sich die schizophrene Symptomatik durch schrittweisen Zuwachs entwickelt (Parnas u. Schulsinger 1986).

Alterungsprozeß und Symptome

Die Auswirkung des Alterns auf die Symptome der Schizophrenie betrifft 2 unterschiedliche Bereiche: die klinischen Äußerungsformen bei älteren Patienten, deren Erkrankung sich in jüngeren Jahren erstmals ausbildet, und das klinische Bild der Schizophrenie, die erstmals in mittlerem oder höherem Alter auftritt. Hinsichtlich des Alterns schizophrener Patienten legen die Ergebnisse der Follow-up-Studien nahe, daß floride Symptome dazu neigen, sich zurückzubilden und daß residuale, vornehmlich negative Symptome in den Vordergrund treten (Harvey et al. 1996). Kognitive Defizite korrelieren mit den negativen Symptomen und können regelrecht ins Auge fallen, obwohl negative Symptome für sich genommen geringe oder keine Zunahme im Alter zeigen. Solche Symptome müssen nicht vollständig irreversibel sein und in Langzeitstudien wurden bemerkenswerte Besserungen der Symptomatik [nach Bleuler et al. (1976) bei 24% der Patienten] beschrieben.

Spätschizophrenie

Schizophrene Erstmanifestationen jenseits des 65. Lebensjahres wurden bei 4% der Männer und 19% der Frauen einer Prävalenzstichprobe auf Gemeindeebene für nichtaffektive funktionelle Psychosen dokumentiert (Castle u. Murray 1993). Die Bezeichnungen Spätschizophrenie (Beginn nach dem 45. Lebensjahr) und Spätparaphrenie (Beginn nach dem 60. Lebensjahr) werden einigermaßen inkonsistent verwendet. Sie kennzeichnen einander überlappende Syndrome, die aber mit unterschiedlichen Ursache- und Risikofaktoren assoziiert sein können (Almeida et al. 1995). Im allgemeinen können spätschizophrenieähnliche Erkrankungen jedes der Symptome der im früheren Lebensalter auftretenden Schizophrenie einschließlich der Erstrangsymptomatik an den Tag legen, aber gewöhnlich weisen sie mehrere charakteristische Merkmale auf (Henderson u. Kay 1997):

– charakteristische Merkmale

- seltenes Auftreten formaler Denkstörungen und katatoner Symptome,
- gut erhaltener Affekt (Fehlen eines eingeengten, abgeflachten oder unangemessenen Affekts),
- Vorherrschen paranoider Wahnideen und akustischer Halluzinationen,
- schizoide oder paranoide prämorbide Persönlichkeit und soziale Isolation,
- Sehbeeinträchtigung oder Hörverlust als häufiger Befund.

Die paranoiden Vorstellungen haben oft Vorstellungen von sog. durchlässigen Wänden oder Trennwand-Wahnideen zum Gegenstand (Personen, Substanzen oder Kräfte dringen durch die Wände ein). Ebenso sind gro-

teske Wahnideen und wahnhafte Erinnerungstäuschungen charakteristisch, als deren Basis Defizite des Gedächtnisses für Ereignisabläufe und für die Wiedererkennung von Gesichtern, wie sie bei älteren psychotischen Patienten gefunden wurden (David u. Howard 1994), in Frage kommen.

Geschlechtsunterschiede

Es wäre zu erwarten, daß Unterschiede in der Gehirnreifung und Umwelteinflüsse in der Präadoleszenz zu Geschlechtsunterschieden im Erscheinungsbild psychotischer Störungen mit Beginn im frühen Erwachsenenalter führen. Die epidemiologischen Befunde sprechen für derartige Unterschiede hinsichtlich der Inzidenz 16- bis 25jähriger bezogen auf Schizophrenie (höher bei Männern) und auf affektive Störungen (höher bei Frauen) sowie hinsichtlich einer Tendenz zu früherem Beginn der Schizophrenie bei Männern, wobei diese durch Umwelteinflüsse abgeschwächt werden kann (Jablensky u. Cole 1997). Jedoch ist der Nachweis eines starken pathoplastischen Effekts des Geschlechts auf die Symptome der Schizophrenie weit weniger deutlich, als zu vermuten wäre. Tendentiell haben Frauen eine bessere prämorbide soziale Anpassung (Shtasel et al. 1992), eine ausgeprägtere Beimengung affektiver Symptome (Copolov et al. 1990) und bessere Langzeitergebnisse (Goldstein 1988), doch konnten Studien, die auf spezifische negative, positive und kognitive Symptome fokussierten, keinen Geschlechtsunterschied in deren Häufigkeit und im Ansprechen auf die Behandlung feststellen (Lindström u. von Knorring 1994; Fennig et al. 1995; Pinals et al. 1996). Im großen und ganzen unterstützen die Daten nicht die Ansicht (Lewine 1981), daß grundlegende Geschlechtsunterschiede in der Ausgestaltung der Symptome der Schizophrenie existieren.

Effekte von Kultur und ethnischer Zugehörigkeit

Die von der WHO durchgeführten transkulturellen Untersuchungen der Schizophrenie (WHO 1973, 1979; Leff et al. 1992; Jablensky et al. 1992) liefern den widerspruchsfreien und umfassenden Nachweis, daß die dem Konstrukt Schizophrenie zugeordneten Symptome und klinischen Zeichen in allen untersuchten Populationen im wesentlichen dieselben sind und daß sie in einer vergleichbaren Häufigkeit unter den Personen auftreten, die sich zum Zwecke der Behandlung in einer psychiatrischen Einrichtung vorstellen. Sozialanthropologen, die sich zu einigen Schlußfolgerungen der WHO-Studien kritisch äußerten (Hopper 1991; Edgerton u. Cohen 1994), wiesen (zurecht) darauf hin, daß die Methodologie dieser Studien ethnisch sei, insofern sie von einem diagnostischen Konstrukt ausgehe, welches seinen geschichtlichen Ursprung in einer bestimmten Kultur habe, und dann versuche, dieses Konstrukt in anderen Kulturen zu replizieren und zu validieren.

Es ist theoretisch möglich, daß in verschiedenen traditionellen Kulturen andere Manifestationen von Wahrnehmungsverzerrung existieren und daß diese in Studien, die ethnozentrische Instrumente und Symptomdefinitionen benutzen, unentdeckt oder unberücksichtigt bleiben. Dieses Argument ist unwiderlegbar, da es unmöglich ist, eine Studie zu entwerfen, die ohne Apiori-Hypothese alle möglichen psychischen Zustände und Verhaltensweisen erschöpfend untersuchen würde. Jedoch wurden bis heute kein Hinweise vorgelegt, daß es irgendeine Kultur oder ethnische Gruppe gibt, in der schizophrene Störungen, die den Kriterien und

der Beschreibung der WHO entsprechen, schlicht nicht existieren. Dies soll nicht bedeuten, daß eine ethnische Varianz der schizophrenen Symptomatik nicht existiert. Sie wurde lediglich noch nicht systematisch untersucht, und ihr Ausmaß ist praktisch unbekannt.

5 Symptome und Gehirnfunktion

5.1 Neurokognitive und neurobiologische Korrelate

Differenzierte Symptommessung

Einige Symptome der Schizophrenie können Zugangswege zu neurokognitiven und neurobiologischen Abweichungen sein, die an der Pathogenese der Störung beteiligt sind. Leider wissen wir nicht, welche Symptome sich für diese Rolle am besten eignen, weil der überwiegende Anteil der biologischen und kognitiven Erforschung der Schizophrenie an diagnostisch definierten klinischen Stichproben durchgeführt wurden, ohne daß vorab eine differenzierte Subtypisierung der Symptome oder Syndrome durchgeführt worden wäre. Im Folgenden wird ein Überblick über potentiell relevante Befunde aus den weniger häufigen Studien, die sich mit neurokognitiven und biologischen Korrelaten der individuellen Symptome oder psychopathologischen Bereiche befaßt haben, gegeben.

Neuropsychologische und neurokognitive Untersuchungen

Befunde bei negativen Symptomen

In neuropsychologischen und neurokognitiven Untersuchungen (s. auch Kap. 8 in diesem Band) sind bestimmte widerspruchsfreie Muster von Abweichungen mit negativen oder Defizitsymptomen in Verbindung gebracht worden. Beeinträchtigungen exekutiver Fuktionen (begriffliches und folgerichtiges Denken, Verwendung mentaler Repräsentationen zur Verhaltenssteuerung) und Aufmerksamkeitsdefizite (Beeinträchtigungen selektiver und anhaltender Aufmerksamkeit, reduzierte Verarbeitungskapazität) sind in Untersuchungen von Patienten mit psychomotorischer Verarmung (Gold u. Weinberger 1995; Buchanan et al. 1997) repliziert worden.

Befunde bei positiven Symptomen

Weniger konsistente Befunde wurden hinsichtlich der neurokognitiven Mechanismen zu Tage gefördert, die den positiven Symptomen oder dem Faktor Realitätsverzerrung und Desorganisation zugrunde liegen. Patienten mit Sprach- oder Denkstörungen neigen dazu, Schwierigkeiten im Bereich des „source memory“ zu zeigen und in Aufgaben, die die Bildung von Wörtern oder die Unterdrückung irrelevanter Antworten erfordern, schlecht abzuschneiden. Es konnte festgestellt werden, daß Patienten mit halluzinatorischen und wahnhaften Symptomen Defizite im auditiven Lernen und beim Wiedererkennen haben und geringere Leistungen in Augenbewegungsaufgaben zeigen (Strauss 1993). Die mit positiven Symptomen verbundenen neurokognitiven Beeinträchtigungen können Teil einer überspannenden dysfunktionalen zerebralen Aktivität bei Schizophrenie sein, an der funktionale Fehlverschaltungen zwischen Frontallappenstrukturen (Initiierung von Handlungen) und posterioren Arealen (Überwachung und Wahrnehmung der Handlungseffekte) beteiligt sind. Solche Fehlverschaltungen können zu der Unfähigkeit führen, zwischen externen Ereignissen und selbstgenerierter mentaler Aktivität zu unterscheiden (Frith 1992, 1996).

Ereigniskorrelierte Potentiale

Elektrophysiologische Maße wie ereigniskorrelierte Potentiale (EKP) (s. auch Kap. 9 in diesem Band) sind sensitiv gegenüber Dysfunktionen, die den medialen Temporallappen und den superioren temporalen Gyrus betreffen. Von diesen Arealen wird angenommen, daß sie die Grundlage für positive Symptome bilden. Dementsprechend fand man heraus, daß

P50-Komponente

eine gut replizierte Abweichung in der P50-Komponente (die möglicherweise ein Versagen des auf den sensorischen Input wirkenden, inhibitorischen „Gating"-Mechanismus reflektiert) eng mit positiven Symptomen, nicht jedoch mit negativen assoziiert ist (Waldo et al. 1991). Es stellte sich heraus, daß Abweichungen in der „Mismatch-negativity"-

MMN-Welle

(MMN-)Welle, die mit einem Defizit im auditiven sensorischen Gedächtnis in Verbindung stehen, negativ korreliert sind mit *SANS*-Werten (Catts et al. 1995). Im Gegensatz dazu kann der Befund einer verlängerten Latenz der P300-Welle (für die eine weitergestreute Topographie unter Einbezug des präfrontalen Kortex angenommen wird) ein frühes Zeichen kognitiver Beeinträchtigung und negativer Symptome darstellen (McCarley et al. 1997).

P300-Welle

Strukturelle Bildgebung des Gehirns

Studien, die auf die anatomische Darstellung des Gehirns abzielten und Vergleiche zwischen Schizophrenen und gesunden Kontrollpersonen anstellten, lassen eine Verminderung von grauer Substanz und Volumen bei Schizophrenen erkennen (Johnstone et al. 1989; Frazier et al. 1996; zur strukturellen Bildgebung s. auch Kap. 11, Bd. 1, sowie Kap. 5, Bd. 5).

Volumenminderungen in unterschiedlichen Arealen

Sehr übereinstimmend wurde gezeigt, daß diese Verminderungen die linke Hemisphäre betreffen, und zwar die temporale graue Substanz und den Hippocampus (Mozley et al. 1994; Marsh et al. 1997). Bisher haben indes wenige Studien versucht, durch Magnetresonanztomographie (MRT) nachgewiesene volumetrische Veränderungen zu bestimmten Symptomclustern bei der Schizophrenie in Beziehung zu setzten. Die Ergebnisse sind nicht ganz widerspruchfrei. So haben zumindest 2 Studien jüngeren Datums (Turetsky et al. 1995; Wibble et al. 1995) bei Patienten mit ausgeprägten negativen Symptomen Abweichungen im Bereich des linken Temporallappens gefunden, statt – wie vorhergesagt – im Bereich des Frontallappens. Im Rahmen von Untersuchungen an Personen, die durch deutliche positive Symptome charakterisiert waren, fanden Barta et al. (1990) eine Volumenreduktion der temporalen Gyri bei Patienten mit ausgeprägten auditiven Halluzinationen, und Rossi et al. (1994) beschrieben eine reduzierte Asymmetrie des temporalen Planums bei Patienten mit Denkstörungen.

Kovariaten für regionale Volumendifferenzen

In einer unlängst veröffentlichten Studie an 12 schizophrenen Patienten wurden die 3 Faktoren von Liddle als Kovariaten für regionale Volumendifferenzen der grauen Substanz benutzt. Es stellte sich heraus, daß psychomotorische Verarmung negativ korreliert werden konnte mit dem Volumen in einer ausgedehnten Region des linken ventromedialen Präfrontalkortex. Hingegen war Desorganisation signifikant assoziiert mit einem relativen Anstieg des Volumens an regionaler grauer Substanz im bilateralen mediotemporalen Kortex, worin der Hippocampus und der parahippocampale Gyrus eingeschlossen ist. Keine signifikante positive oder negative Korrelation wurde für Realitätsverzerrung gefunden (Chua et al. 1997).

Unterschiede je nach dominierender Symptomatik

Die Ergebnisse dieser Studie legen nahe, daß, obwohl schizophrene Patienten im Vergleich zu gesunden Vergleichspersonen insgesamt zu Volumenminderungen in mehreren Arealen neigen, möglicherweise Unterschiede innerhalb der Gruppe der Schizophrenen existieren, die mit der dominierenden klinischen Symptomatik in Beziehung stehen. In dieser Studie erwies sich die Volumenreduktion des temporalen Cortex, die die Gruppe der schizophrenen Patienten insgesamt charakterisiert, als relativ weniger ausgeprägt bei den Patienten, die ausgeprägte Denk- und Sprachstörungen aufwiesen im Vergleich zu den Patienten ohne solche Symptome.

Funktionelle Bildgebung durch Positronenemissionstomographie und Single-Photon-Emissions-Computertomographie

Mehrere Untersuchungen des regionalen zerebralen Blutflusses (rZBF) unter Verwendung der Positronenemissionstomographie (PET) oder der Single-Photon-Emissions-Computertomographie (SPECT) wiesen bei Patienten mit dominierenden negativen Symptomen, verglichen mit Kontrollpersonen, eine bilateral verminderte regionale Aktivierung des präfrontalen Kortex während der Durchführung von Leistungsaufgaben nach. Die Reduktion des regionalen zerebralen Blutflusses im dorsolateralen Präfrontalkortex erwies sich als besonders signifikant bei Patienten mit ausgeprägter Verarmung der Sprache. Konvergierend zeigten Befunde von Untersuchungen mit der ^{31}P-Magnetresonanzspektroskopie (MRS) eine Verminderung von Phosphomonoäther im linken Frontallappen, die mit einem geringem Leistungsniveau bei Testaufgaben korreliert war (Deicken et al. 1995).

Hypofrontalitätsmodell

Diese Befunde wurden als Unterstützung des Hypofrontalitätsmodells der Pathophysiologie der negativen Symptome bei Schizophrenie gedeutet (Weinberger et al. 1986). Jedoch sind die Befunde nicht konsistent, und in mehreren Studien konnte der Hypofrontalitätseffekt nicht repliziert werden. Jüngere Interpretationen der PET-Befunde legen nahe, abnormen Mustern funktionaler Verknüpfungen zwischen Frontal- und Temporallappen anstelle einer umschriebenen regionalen Abweichung eine größere Bedeutung im Sinne eines möglichen Korrelats negativer Symptome zuzuordnen (Liddle 1995, 1997).

PET-Studien bei positiven Symptomen

Studien mittels PET an Patienten mit aktiven positiven Symptomen erbringen ein weitgestreutes Muster von Verringerungen und Anstiegen des regionalen zerebralen Blutflusses, welche den linken Temporallappen, den linken Parietallappen, den rechten medialen Präfrontalkortex, das anteriore und posteriore Cingulum, das linke ventrale Striatum und den Thalamus betreffen (Kaplan et al. 1993; Sabri et al. 1997). Versuche, mittels PET eine unmittelbare „Signatur“ auditiver Halluzinationen aufzuspüren brachten eine Struktur von Aktivierungen zum Vorschein, die die subkortikalen Kerne (Thalamus und Striatum), limbische und paralimbische Strukturen und den orbitofrontalen Komplex (welcher mit der Spracherzeugung im Zusammenhang steht) einschließen. Gruppenexperimente in Kombination mit einer Einzelfallstudie eines Patienten mit sowohl auditiven als auch visuellen Halluzinationen (Silbersweig et al. 1995) führten zu der Arbeitshypothese, daß die Erzeugung von Halluzinationen mit Aktivität in tiefen Strukturen des Gehirns assoziiert ist,

während ihr spezifischer Wahrnehmungsgehalt durch Aktivität in den neokortikalen Strukturen bestimmt wird. Ein Ausbleiben der Aktivierung von Arealen, die mutmaßlich mit der Überwachung des inneren Sprechens im Zusammenhang stehen (rostrale supplementäre motorische Area und mittlerer temporaler Gyrus) unterschied Patienten mit einer Neigung zum Halluzinieren von anderen Patienten mit Schizophrenie und von Kontrollpersonen (McGuire et al. 1996).

Bildgebung mittels funktioneller Magnetresonanztomographie

Hohes Forschungspotential

Die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) ist ein neues Forschungsinstrument, welches eine hervorragende zeitliche Auflösung bietet, keine radioaktiven Tracersubstanzen benutzt und daher praktisch unbegrenzte serielle Messungen ermöglicht. Obwohl die Anzahl der publizierten fMRT-Studien an schizophrenen Patienten (zusammengefaßt von Kindermann et al. 1997) gering ist, wurde das Potential der Methode durch Nachweis einer abgeschwächten exogenen auditiven Aktivierung bei akustisch halluzinierenden Patienten nachgewiesen. Dieses wird interpretiert als ein Hinweis auf einen physiologischen Wettbewerb um das gemeinsame neuronale Substrat zwischen exogener und endogener (halluzinogener) Aktivierung (David et al. 1996).

5.2 Korrelationsstudien: gegenwärtige Begrenzungen und Ausblick auf die Zukunft

Gegenwärtige Begrenzungen

Der bescheidene Fortschritt bei der Aufdeckung spezifischer pathophysiologischer Mechanismen, die die Grundlage schizophrener Symptome bilden, ist zum Teil auf die allgemeine Begrenzung der Stichprobengröße, auf die Variabilität der Symptome und auf die Kapazität der Forschungstechnologie zurückzuführen. Zusätzlich sind spezifische Beschränkungen mit der klinischen Beurteilung, mit den Grenzen neurokognitiver und neurophysiologischer Paradigmen und mit den Grenzen von Analyse und Interpretation verbunden.

Visualisierungsstudien

Hinsichtlich der klinischen Beurteilung verwendet die Mehrzahl der bildgebenden Studien aggregierte Symptommaße oder Faktoren, die möglicherweise zu grob sind und eine angemessene Differenzierung zwischen relevanten klinischen Zuständen nicht ermöglichen. Wenige Studien haben versucht, individuelle Symptome systematisch zu untersuchen. Die wenigen, hochgradig einfallsreichen Untersuchungen, die eine Visualisierung zerebraler Aktivitätsdifferenzen in Verbindung mit dem subjektiven Erleben auditiver Halluzinationen anstreben, laufen darauf hinaus, sich auf die Fähigkeit der Untersuchungsperson zu verlassen, solche Erlebnisse „on line“ zu berichten. Solche Untersuchungspersonen müssen über einen ungewöhnlichen Grad von Einsicht in die Dysfunktion ihre eigenen Realitätsprüfung verfügen. Dementsprechend ist es möglich, daß entweder das berichtete und durch funktionelle Bildgebung visualisierte subjektive Erleben in diesen Studien sich von Halluzinationen im üblichen Sinne phänomenologisch unterscheidet oder daß die Methode eine Aktivierung mißt, die assoziiert ist mit einer stark ausgeprägten Selbstbeobachtung.

Bedarf an spezifischen neurokognitiven Untersuchungsverfahren

Hinsichtlich neuropsychologischer Messungen besteht ein Mangel an validierten neurokognitiven Verfahren für die Untersuchung schizophrener Symptome. Die Mehrzahl der in der Schizophrenieforschung üblicherweise angewandten neuropsychologischen Versuchsanordnungen und Tests war ursprünglich abgestimmt auf hirngeschädigte klinische Populationen. Die Sensitivität der gegenwärtigen neuropsychologischen Instrumente, differentielle Defizite der Gehirnfunktion im Zusammenhang mit individuellen Symptomen (im Gegensatz zu einer diffusen Beeinträchtigung) zu entdecken, ist vielleicht zu gering (Frith 1996; Gur et al. 1997).

Mögliche Fehlinterpretationen

Schließlich neigen sowohl neurokognitive Studien als auch Unersuchungen mit dynamischer neuronaler Bildgebung dazu, ein komplexes Bild verteilter Aktivität aufzudecken (Schröder et al. 1996; Andreasen et al. 1997), das keine eindeutige Interpretation zuläßt. Es ist schwierig, die Varianz der Gehirnaktion, die auf die für Schizophrenie spezifischen Prozesse zurückzuführen ist, von konfundierender Varianz loszulösen, die aus verschiedenen Quellen, sowohl intra- als auch extrazerebral, stammt. Auf der Ebene der Interpretation fehlt es den Vorhersagen, die auf den gegenwärtigen kognitiven Schizophreniemodellen beruhen, an hinreichender Spezifität, die zu phänomenologischen Symptombeschreibungen passen würde. Solange eine leistungsfähige prädiktive Hypothese und eine differenzierte Symptommessung fehlt, müssen verschiedene Ad-hoc-Interpretationen an die Daten angepaßt werden.

Möglichkeiten und Aussichten der Korrelationsforschung

Trotz dieser Beschränkungen bildet sich allmählich ein Konsens, daß die Identifizierung neurobehavioraler Phänotypen, die mit den Daten der Bildgebung korrelieren, möglich ist. So kam eine der wenigen Bildgebungsstudien, die Profile des zerebralen Blutflusses über diagnostische Kategorien hinweg verglich (Dolan et al. 1993), zu dem Schluß, daß die Dysfunktion im dorsolateralen präfrontalen Kortex, assoziiert mit Sprachverarmung, eher mit Symptomen als mit der Erkrankung in Verbindung steht. Solche Befunde sind von besonderer Bedeutung für genetische Studien, in denen hypothetische Kausalverknüpfungen eher mit intermediären „Endophänotypen“ als mit diagnostischen Kategorien gefunden werden.

6 Literatur

Alaghband-Rad J, Hamburger SD, Giedd JN, Frazier JA, Rapoport JL (1997) Childhood-onset schizophrenia: biological markers in relation to clinical characteristics. Am J Psychiatry 154:64–68

Almeida OP, Howard RJ, Levy R, David AS, Morris RG, Sahakian BJ (1995) Clinical and cognitive diversity of psychotic states arising in late life (late paraphrenia). Psychol Med 25:699–714

Andreasen NC (1979) Thought, language, and communication disorders. Arch Gen Psychiatry 36:1315–1330

Andreasen NC (1982) Should the term „thought disorder" be revised? Compr Psychiatr 23:291–299

Andreasen N, Flaum M (1994) Characteristic symptoms of schizophrenia. In: Widiger TA, Frances AJ, Pincus HA, First MB, Ross R, Davis W (eds) DSM-IV sourcebook, vol 1. APA, Washington DC, pp 351–380

Andreasen NC, Olsen S (1982) Negative vs positive schizophrenia: definition and validation. Arch Gen Psychiatry 39:789–794

Andreasen NC, O'Leary DS, Flaum M, Nopoulos P, Watkins GL, Ponto LLB, Hichwa RD (1997) Hypofrontality in schizophrenia: distributed dysfunctional circuits in neuroleptic-naïve patients. Lancet 349:1730–1734

Angermeyer MC, Kuhn L, Goldstein JM (1990) Gender and the course of schizophrenia: differences in treated outcomes. Schizophr Bull 16:293–308

APA (1980) Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 3rd edn. APA, Washington DC

APA (1987) Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 3rd rev edn. APA, Washington DC

APA (1994) Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th edn. APA, Washington DC

Arndt S, Andreasen NC, Flaum M, Miller D, Nopoulos P (1995) A longitudinal study of symptom dimensions in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 52:352–360

Arora A, Avasthi A, Kulhara P (1997) Subsyndromes of chronic schizophrenia: a phenomenological study. Acta Psychiatr Scand 96:225–229

Åsberg M, Montgomery SA, Perris C, Schalling D, Sedvall G (1978) A comprehensive psychopathological rating scale. Acta Psychiatr Scand Suppl 271:5–28

Barta PE, Pearlson GD, Powers RE, Richards SS, Tune LE (1990) Auditory hallucinations and smaller superior temporal gyral volume in schizophrenia. Am J Psychiatry 147:1457–1462

Bell RC, Low LH, Jackson HJ, Dudgeon PL, Copolov DL, Singh BS (1994) Latent trait modelling of symptoms of schizophrenia. Psychol Med 24:335–345

Berner P, Katschnig H (1984) Approche polydiagnostique en recherche psychiatrique. Ann Med Psychol 142:825–831

Berrios GE (1985) Positive and negative symptoms and Jackson: a conceptual history. Arch Gen Psychiatry 42:95–97

Berze J (1914) Die primäre Insuffizienz der psychischen Aktivität. Deuticke, Leipzig

Birchwood M, Mason R, MacMillan F, Healy J (1993) Depression, demoralization and control over psychotic illness: a comparison of depressed and non-depressed patients with a chronic psychosis. Psychol Med 23:387–395

Bland G, Orn H (1978) 14-year outcome in early schizophrenia. Acta Psychiatr Scand 58:327–338

Bleuler E (1911) Dementia praecox oder die Gruppe der Schizophrenien. Deuticke, Leipzig

Bleuer E (1923) Lehrbuch der Psychiatrie, 4. Aufl. Springer, Berlin

Bleuler M (1972) Die schizophrenen Geistesstörungen im Lichte langjähriger Kranken- und Familiengeschichten. Thieme, Stuttgart

Bleuler M, Huber G, Gross G, Schüttler R (1976) Der langfristige Verlauf schizophrenen Psychoses. Nervenarzt 47:477–481

Bonhoeffer K (1912) Die Psychosen im Gefolge von akuten Infektionen, Allgemeinerkrankungen und inneren Erkrankungen. In: Aschaffenburg W (Hrsg) Handbuch der Psychiatrie B. Deuticke, Leipzig, S 1–110

Boyle M (1990) Schizophrenia: a scientific delusion? Routledge, London

Breier A, Schreiber JL, Dyer J, Pickar D (1991) National Institute of Mental Health longitudinal study of chronic schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 48:239–246

Brown KW, White T (1992) Syndromes of chronic schizophrenia and some clinical correlates. Br J Psychiatry 161:317–322

Buchanan RW, Kirkpatrick B, Heinrichs DW, Carpenter WT (1990) Clinical correlates of the deficit syndrome of schizophrenia. Am J Psychiatry 147:290–294

Buchanan RW, Strauss ME, Breier A, Kirkpatrick B, Carpenter WT (1997) Attentional impairments in deficit and nondeficit forms of schizophrenia. Am J Psychiatry 154:363–370

Bustamante S, Maurer K, Löffler W, Häfner H (1994) Depression im Frühverlauf der Schizophrenie. Fortschr Neurol Psychiatr 62:317–329

Bush G, Fink M, Petrides G, Dowling F, Francis A (1996) Catatonia. I. Rating scale and standardized examination. Acta Psychiatr Scand 93:129–136

Caldwell CB, Gottesman II (1990) Schizophrenics kill themselves too: a review of risk factors for suicide. Schizophr Bull 16:571–589

Cameron N (1939) Deterioration and regression in schizophrenic thinking. J Abnorm Soc Psychol 34:265–270

Cardno AG, Jones LA, Murphy KC, Asherson P, Scott LC, Williams J, Owen MJ, McGuffin P (1996) Factor analysis of schizophrenic symptoms using the OPCRIT checklist. Schizophr Res 22:233–239

Carpenter WT, Strauss JS, Muleh S (1973) Are there pathognomonic symptoms in schizophrenia? Arch Gen Psychiatry 28:847–852

Carpenter WT, Heinrichs DW, Wagman AMI (1988) Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: the concept. Am J Psychiatry 145:578–583

Castle DJ, Murray RM (1993) The epidemiology of late-onset schizophrenia. Schizophr Bull 19:691–700

Catts SV, Shelley AM, Ward PB, Liebert B, McConaghy N, Andrews S, Michie PT (1995) Brain potential evidence for an auditory sensory memory deficit in schizophrenia. Am J Psychiatry 152:213–219

Chaika E (1974) A linguist looks at „schizophrenic" language. Brain Language 1:257–276

Chaika E (1990) Understanding psychotic speech. Thomas, Springfield

Chapman LJ, Chapman JP, Miller EN (1982) Reliabilities and intercorrelations of eight measures of

proneness to psychosis. J Consult Clin Psychology 50:187–195
Childers SE, Harding CM (1990) Gender, premorbid social functioning, and long-term outcome in DSM-III schizophrenia. Schizophr Bull 16:309–318
Chua SE, Wright IC, Poline JB, Liddle PF, Murray RM, Frackowiak RSJ, Friston KJ, McGuire PK (1997) Grey matter correlates of syndromes in schizophrenia. Br J Psychiatry 170:406–410
Copolov DL, McGorry PD, Singh BS, Proeve M, Riel R van (1990) The influence of gender on the classification of psychotic disorders – a multidiagnostic approach. Acta Psychiatr Scand 82:8–13
Crichton P (1996) First-rank symptoms or rank-and-file symptoms? Br J Psychiatry 169:537–540
Crow TJ (1980) The molecular pathology of schizophrenia: more than one disease process? Br Med J 280:66–68
Crow TJ (1995)A continuum of psychosis, one human gene, and not much else – the case for homogeneity. Schizophr Res 17:135–145
Crow TJ (1997) Is schizophrenia the price that Homo sapiens pays for language? Schizophr Res 28:127–141
Cutting J (1995) Descriptive psychopathology. In: Hirsch SR, Weinberger DR (eds) Schizophrenia. Blackwell, Oxford
David AS, Howard R (1994) An experimental phenomenological approach to delusional memory in schizophrenia and late paraphrenia. Psychol Med 24:515–524
David AS, Woodruff PWR, Howard R et al. (1996) Auditory hallucinations inhibit exogenous activation of auditory association cortex. NeuroReport 7:932–936
Deicken RF, Merrin EL, Floyd TC, Weiner MW (1995) Correlation between left frontal phospholipids and Wisconsin Card Sort Test performance in schizophrenia. Schizophr Res 14:177–181
Dencker SJ, Malm U, Lepp M (1986) Schizophrenic relapse after drug withdrawal is predictable. Acta Psychiatr Scand 73:181–185
Docherty NM, DeRosa M, Andreasen NC (1996) Communication disturbances in schizophrenia and mania. Arch Gen Psychiatry 53:358–364
Dolan RJ, Bench CJ, Liddle PF, Friston KJ, Frith CD, Grasby PM, Frackowiak RSJ (1993) Dorsolateral prefrontal cortex dysfunction in the major psychoses: symptom or disease specificity? J Neurol Neurosurg Psychiatry 56:1290–1294
Dollfus S, Everitt B, Ribeyre JM, Assouly-Besse F, Sharp C, Petit M (1996) Identifying subtypes of schizophrenia by cluster analysis. Schizophr Bull 22:545–555
Eaton WW, Thara R, Federman B, Melton B, Liang K (1995) Structure and course of positive and negative symptoms in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 52:127–134
Edgerton RB, Cohen A (1994) Culture and schizophrenia: the DOSMD challenge. Br J Psychiatry 164:222–231
Farmer AE, McGuffin P, Spitznagel EL (1983) Heterogeneity in schizophrenia: a cluster-analytic approach. Psychiatry Res 8:1–12
Feighner JP, Robins E, Guze SB, Woodruff RA, Winokur G, Munoz R (1972) Diagnostic criteria for use in psychiatric research. Arch Gen Psychiatry 26:57–63
Fennig S, Putnam K, Bromet EJ, Galambos N (1995) Gender, premorbid characteristics and negative symptoms in schizophrenia. Acta Psychiatr Scand 92:173–177
Fenton WS, Blyler CR, Wyatt RJ, McGlashan TH (1997) Prevalence of spontaneous dyskinesia in schizophrenic and non-schizophrenic psychiatric patients. Br J Psychiatry 171:265–268
Fish F (1967) Clinical psychopathology. Wright, Bristol
Flashman LA, Flaum M, Gupta S, Andreasen NC (1996) Soft signs and neuropsychological performance in schizophrenia. Am J Psychiatry 153:526–532
Frazier JA, Giedd JN, Hamburger SD et al. (1996) Brain anatomic magnetic resonance imaging in childhood-onset schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 53:617–624
Frith CD (1992) The cognitive neuropsychology of schizophrenia. Erlbaum, Hove
Frith C (1996) Neuropsychology of schizophrenia. Br Med Bull 52:618–626
Geddes JR, Christofi G, Sackett DL (1996) Commentaries on „First-rank symptoms or rank-and-file symptoms?". Br J Psychiatry 169:544–545
Gold JM, Weinberger DR (1995) Cognitive deficits and the neurobiology of schizophrenia. Curr Opin Neurobiol 5:225–230
Goldman-Rakic PS (1994) Working memory dysfunction in schizophrenia. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 6:348–357
Goldstein JM (1988) Gender differences in the course of schizophrenia. Am J Psychiatry 145:684–689
Goldstein K (1944) Methodological approach to the study of schizophrenic thought disorder. In: Kasanin JS (ed) Language and thought in schizophrenia. Norton, New York, pp 17–40
Gottesman II, Shields J (1982) Schizophrenia: the epigenetic puzzle. Cambridge Univ Press, New York
Gross G, Huber G (1995) Psychopathology and biological-psychiatric research. Neurol Psychiatry Brain Res 3:161–166
Gross G, Huber G, Klosterkötter J, Linz M (1987) BSABS. Bonner Skala für die Beurteilung von Basissymptomen (Bonn Scale for the Assessment of Basic Symptoms). Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio
Gruhle HW (1915) Selbstschilderung und Einfühlung. Z Ges Neurol Psychiatr 28:148–231
Gualtieri CT, Adams A, Shen CD, Loiselle D (1982) Minor physical anomalies in alcoholic and schizophrenic adults and hyperactive and autistic children. Am J Psychiatry 139:640–643
Gur RC, Ragland JD, Gur RE (1997) Cognitive changes in schizophrenia – a critical look. Int Rev Psychiatry 9:449–457
Häfner H, Maurer K, Löffler W, Bustamante S, an der Heiden W, Riecher-Rössler A, Nowotny B (1995) Onset and early course of schizophrenia. In: Häfner H, Gattaz WG (eds) Search for the causes of schizophrenia, vol III. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio, pp 43–66
Hambrecht M, Häfner H, Löffler W (1994) Beginning schizophrenia observed by significant others. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol 29:53–60
Harvey PD, Lombardi J, Leibman M, White L, Parrella M, Powchik P, Davidson M (1996) Cognitive impairment and negative symptoms in geriatric chronic schizophrenic patients: a follow-up study. Schizophr Res 22:223–231
Hemsley DR (1994) Cognitive disturbances as the link between schizophrenic symptoms and their biological bases. Neurol Psychiatry Brain Res 2:163–170
Henderson AS, Kay DWK (1997) The epidemiology of functional psychoses of late onset. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 247:176–189

Hoche A (1912) Die Bedeutung der Symptomkomplexe in der Psychiatrie. Z Ges Neurol Psychiatr 12:540–551
Hopper K (1991) Some old questions for the new cross-cultural psychiatry. Med Anthropol Q 5:299–330
Huber G (1983) Das Konzept substratnaher Basissymptome und seine Bedeutung für Theorie und Therapie schizophrener Erkrankungen. Nervenarzt 54:23–32
Huber G, Gross G (1989) The concept of basic symptoms in schizophrenia and schizoaffective psychoses. Recenti Prog Med
Ismail B, Cantor-Graae, McNeil TF (1998) Neurological abnormalities in schizophrenic patients and their siblings. Am J Psychiatry 155:84–89
Jablensky A, Cole SW (1997) Is the earlier age at onset of schizophrenia in males a confounded finding? Results from a cross-cultural investigation. Br J Psychiatry 170:234–240
Jablensky A, Woodbury MA (1995) Dementia praecox and manic-depressive insanity in 1908: a grade of membership analysis of the Kraepelinian dichotomy. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 245:202–209
Jablensky A, Sartorius N, Ernberg G, Anker M, Korten A, Cooper JE, Day R, Bertelsen A (1992) Schizophrenia: manifestations, incidence and course in different cultures. A World Health Organization ten-country study. Psychol Med Monogr Suppl 20:1–97
Jablensky A, Hugler H, von Cranach M, Kalinov K (1993) Kraepelin revisited: a reassessment and statistical analysis of dementia praecox and manic-depressive insanity in 1908. Psychol Med 23:843–858
Jackson JH (1887) Remarks on the evolution and dissolution of the nervous system. J Ment Sci 33:25–48
Jaspers K (1948) Allgemeine Psychopathologie, 5. Aufl. Springer, Berlin Göttingen Heidelberg
Johnston MH, Holzman PS (1979) Assessing schizophrenic thinking. Jossey-Bass, San Francisco
Johnstone EC, Frith CD (1996) Validation of three dimensions of schizophrenic symptoms in a large unselected sample of patients. Psychol Med 26:669–679
Johnstone EC, Owens DGC, Bydder GM, Colter N, Crow TJ, Frith CD (1989) The spectrum of structural brain changes in schizophrenia: age of onset as a predictor of cognitive and clinical impairments and their cerebral correlates. Psychol Med 19:91–103
Kahlbaum KL (1874) Die Katatonie oder das Spannungsirresein. Hirschwald, Berlin.
Kaplan RD, Szechtman H, Franco S et al. (1993) Three clinical syndromes of schizophrenia in untreated subjects: relation to brain glucose activity measured by positron emission tomography (PET). Schizophr Res 11:47–54
Kay SR (1990) Positive-negative symptom assessment in schizophrenia: psychometric issues and scale comparison. Psychiatr Q 61:163–178
Kay SR, Sevy S (1990) Pyramidical model of schizophrenia. Schizophr Bull 16:537–545
Kendler KS, Diehl SR (1993) The genetics of schizophrenia: a current, genetic-epidemiological perspective. Schizophr Bull 19:261–285
Kendler KS, Walsh D (1995) Schizotypal personality disorder in parents and the risk for schizophrenia in siblings. Schizophr Bull 21:47–52
Kendler KS, Neale MC, Walsh D (1995) Evaluating the spectrum concept of schizophrenia in the Roscommon family study. Am J Psychiatry 152:749–754
Kendler KS, Thacker L, Walsh D (1996) Self-report measures of schizotypy as indices of familial vulnerability to schizophrenia. Schizophr Bull 22:511–520
Kety SS, Rosenthal D, Wender PH, Schulsinger F, Jacobsen B (1978) The biologic and adoptive families of adoptive individuals who became schizophrenic: prevalence of mental illness and other characteristics. In: Wynne LC, Cromwell RL, Matthysse S (eds) The nature of schizophrenia. New approaches to research and treatment. Wiley, New York, pp 25–37
Kindermann SS, Karimi A, Symonds L, Brown GG, Jeste DV (1997) Review of functional magnetic resonance imaging in schizophrenia. Schizophr Res 27:143–156
Kirkpatrick B, Buchanan RW, McKenney PD, Alphs LD, Carpenter WT (1989) The schedule for the deficit syndrome: an instrument for research in schizophrenia. Psychiatry Res 30:119–123
Kirkpatrick B, Amador XF, Flaum M, Yale SA, Gorman JM, Carpenter WT, Tohen M, McGlashan T (1996a) The deficit syndrome in the DSM-IV field trial. I. Alcohol and other drug abuse. Schizophr Res 20:69–77
Kirkpatrick B, Amador XF, Yale SA, Bustillo JR, Buchanan RW, Tohen M (1996b) The deficit syndrome in the DSM-IV field trial. II. Depressive episodes and persecutory beliefs. Schizophr Res 20:79–90
Kleist K (1930) Zur hirnpathologischen Auffassung der schizophrenen Grundstörungen. Die alogische Grundstörung. Schweizer Arch Neurol Psychiatr 26: 99–102
Klosterkötter J, Schultze-Lutter F, Gross G, Huber G, Steinmeyer EM (1997) Early self-experienced neuropsychological deficits and subsequent schizophrenic diseases: an 8-year average follow-up prospective study. Acta Psychiatr Scand 95:396–404
Koehler K (1979) First rank symptoms of schizophrenia: questions concerning clinical boundaries. Br J Psychiatry 134:236–248
Kraepelin E (1919) Dementia praecox and paraphrenia. Livingstone, Edinburgh
Kraepelin E (1920) Die Erscheinungsformen des Irreseins. Z Ges Neurol Psychiatr 62:1–29
Kring AM, Kerr SL, Smith DA, Neale JM (1993) Flat affect in schizophrenia does not reflect diminished subjective experience of emotion. J Abnorm Psychol 102:507–517
Lane A, Kinsella A, Murphy P et al. (1997) The anthropometric assessment of dysmorphic features in schizophrenia as an index of its developmental origins. Psychol Med 27:1155–1164
Leff J, Tress K, Edwards B (1988) The clinical course of depression in schizophrenia. Schizophr Res 1:25–30
Leff J, Sartorius N, Jablensky A, Korten A, Ernberg G (1992) The International Pilot Study of Schizophrenia: five-year follow-up findings. Psychol Med 22:131–145
Lenzenweger MF, Dworkin RH (1996) The dimensions of schizophrenia phenomenology. Not one or two, at least three, perhaps four. Br J Psychiatry 168:432–440
Leonhard K (1957) Aufteilung der endogenen Psychosen. Akademie-Verlag, Berlin
Leonhard K (1995) Aufteilung der endogenen Psychosen und ihre differenzierte Ätiologie, 7. Aufl. Thieme, Stuttgart
Leudar I, Thomas P, Johnston M (1994) Self-monitoring in speech production: effects of verbal hal-

lucinations and negative symptoms. Psychol Med 24:749–761
Lewine RJ (1981) Sex differences in schizophrenia – timing or subtypes? Psychol Bull 90:432–444
Liddle PF (1987) The symptoms of chronic schizophrenia: a re-examination of the positive-negative dichotomy. Br J Psychiatry 151:145–151
Liddle PF (1995) Inner connections within domain of dementia praecox: role of supervisory mental processes in schizophrenia. Eur Arch Psychiatry Clin Neurisci 245:210–215
Liddle PF (1997) Dynamic neuroimaging with PET, SPET or fMRI. Int Rev Psychiatry 9:331–337
Lindenmayer JP, Grochwski S, Hyman RB (1995) Five factor model of schizophrenia: replication across samples. Schizophr Res 14:229–234
Lindström E, Knorring L von (1994) Symptoms in schizophrenic syndromes in relation to age, sex, duration of illness and number of previous hospitalizations. Acta Psychiatr Scand 89:274–278
Lombroso C (1887) Genie und Irrsinn. Reclam, Leipzig
Lorr M, Klett CJ, McNair DM (1963) Syndromes of psychosis. Pergamon, New York
Lund CE, Mortimer AM, Rogers D, McKenna P (1991) Motor, volitional and behavioural disorders in schizophrenia. 1. Assessment using the modified Rogers scale. Br J Psychiatry 158:323–327
Malik SB, Ahmed M, Bashir A, Choudhry TM (1990) Schneider's first-rank symptoms of schizophrenia: prevalence and diagnostic use. A study from Pakistan. Br J Psychiatry 156:109–111
Manschreck TC, Maher BA, Milavetz JJ, Ames D, Weisstein CC, Schneyer ML (1988) Semantic priming in thought disordered schizophrenic patients. Schizophr Res 1:61–66
Manton KG, Woodbury MA, Tolley HD (1994a) Statistical applications using fuzzy sets. Wiley, New York
Manton KG, Korten A, Woodbury MA, Anker M, Jablensky A (1994b) Symptom profiles of psychiatric disorders based on graded disease classes: an illustration using data from the WHO International Pilot Study of Schizophrenia. Psychol Med 24:133–144
Marsh L, Harris D, Lim KO et al. (1997) Structural magnetic resonance imaging abnormalities in men with severe chronic schizophrenia and an early age at clinical onset. Arch Gen Psychiatry 54:1104–1112
Matussek P (1952) Untersuchungen über die Wahnwahrnehmung. Arch Psychiatr Z Neurol 189:279–318
McCarley RW, O'Donnell BF, Niznikiewicz MA et al. (1997) Update on electrophysiology in schizophrenia. Int Rev Psychiatry 9:373–386
McGorry PD, Singh BS, Connell S, McKenzie D, Riel RJ van, Copolov DL (1992) Diagnostic concordance in functional psychosis revisited: a study of inter-relationships between alternative concepts of psychotic disorder. Psychol Med 22:367–378
McGrath JJ, Os J van, Hoyos C, Jones PB, Harvey I, Murray RM (1995) Minor physical anomalies in psychoses: associations with clinical and putative aetiological variables. Schizophr Res 18:9–20
McGuire PK, Silbersweig DA, Wright I, Murray RM, Frackowiak RSJ, Frith CD (1996) The neural correlates of inner speech and auditory verbal imagery in schizophrenia: relationship to auditory verbal hallucinations. Br J Psychiatry 169:148–159
Meehl PE (1990) Toward an integrated theory of schizotaxia, schizotypy, and schizophrenia. J Pers Dis 4:1–99
Mellor CS (1970) First rank symptoms of schizophrenia. Br J Psychiatry 117:15–23
Meyer A (1958) Psychobiology: a science of man. Thomas, Springfield
Minas IH, Stuart GW, Klimidis S, Jackson HJ, Singh BS, Copolov DL (1992) Positive and negative symptoms in the psychoses: multidimensional scaling of SAPS and SANS items. Schizophr Res 8:143–156
Minkowski E (1927) La schizophrénie. Payot, Paris
Mozley PD, Gur RE, Resnick SM et al. (1994) Magnetic resonance imaging in schizophrenia: relationship with clinical measures. Schizophr Res 12:195–203
Munk-Jørgensen P, Mortensen PB, Machón RA (1991) Hospitalization patterns in schizophrenia. A 13-year follow-up. Schizophr Res 4:1–9
Ndetei DM, Vadher A (1984) A cross-cultural study of the frequencies of Schneider's first rank symptoms of schizophrenia. Acta Psychiatr Scand 70:540–544
Nuechterlein KH, Dawson ME, Ventura J, Fogelson D, Gitlin M, Mintz J (1990) Testing vulnerability models: stability of potential vulnerability indicators across clinical states. In: Häfner H, Gattaz WF (eds) Search for the causes of schizophrenia, vol II. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio, pp 178–191
O'Grady JC (1990) The prevalence and diagnostic significance of Schneiderian first-rank symptoms in a random sample of acute psychiatric in-patients. Br J Psychiatry 156:496–500
Parnas J, Schulsinger H (1986) Continuity of formal thought disorder from childhood to adulthood in a high-risk sample. Acta Psychiatr Scand 74:246–251
Peralta V, Cuesta MJ, de Leon J (1994) An empirical analysis of latent structures underlying schizophrenic symptoms: a four-syndrome model. Biol Psychiatry 36:726–736
Pinals DA, Malhotra AK, Missar CD, Pickar D, Breier A (1996) Lack of gender differences in neuroleptic response in patients with schizophrenia. Schizophr Res 22:215–222
Praag HM van (1993) „Make-believes" in psychiatry or the perils of progress. Brunner & Mazel, New York
Radhakrishnan J, Mathew K, Richard J, Verghese A (1983) Schneider's first rank symptoms – prevalence, diagnostic use and prognostic implications. Br J Psychiatry 142:557–559
Rado S (1956) Psychoanalysis of behavior. Grune and Stratton, New York
Remschmidt HE, Schulz E, Martin M, Warnke A, Trott GE (1994) Childhood-onset schizophrenia: history of the concept and studies. Schizophr Bull 20:727–745
Rey ER, Bailer J, Bräuer W, Händel M, Laubenstein D, Stein A (1994) Stability trends and longitudinal correlations of negative and positive symptoms within a three-year follow-up of initially hospitalized schizophrenics. Acta Psychiatr Scand 90:405–412
Rogers D (1991) Catatonia: a contemporary approach. J Neuropsychiatry 3:334–340
Rossi A, Serio A, Stratta P, Petruzzi C, Schiazza G, Mancini F, Casacchia M (1994) Planum temporale asymmetry and thought disorder in schizophrenia. Schizophr Res 12:1–7
Rümke HC (1941) Het Kernsymptoom der Schizophrenie en het Prae-

coxgevoel. Studies en Voordrachten over Psychiatrie. Scheltema & Holkema, Amsterdam, pp 53–58
Russel AT (1994) The clinical presentation of childhood-onset schizophrenia. Schizophr Bull 20:634–646
Sabri O, Erkwoh R, Schreckenberger M, Owega A, Sass H, Buell U (1997) Correlation of positive symptoms exclusively to hyperperfusion or hypoperfusion of cerebral cortex in never-treated schizophrenics. Lancet 349:1735–1739
Sarbin TR (1990) Toward the obsolescence of the schizophrenia hypothesis. J Mind Behav 11:259–284
Salokangas RKR (1997) Structure of schizophrenic symptomatology and its changes over time: prospective factor-analytical study. Acta Psychiatr Scand 95:32–39
Scharfetter C (1983) Schizophrene Menschen. Urban & Schwarzenberg, München
Schneider K (1950) Klinische Psychopathologie, 8. Aufl. Thieme, Stuttgart
Schneider K (1957) Primäre und sekundäre Symptome bei der Schizophrenie. Fortschr Neurol Psychiatr 25:487–490
Schröder J, Buchsbaum MS, Siegel BV et al. (1996) Cerebral metabolic activity correlates of subsyndromes in chronic schizophrenia. Schizophr Res 19:41–53
Scottisch Schizophrenia Research Group (1992) The Scottish first episode schizophrenia study. VIII. Five-year follow-up: clinical and psychosocial findings. Br J Psychiatry 161:496–500
Sheldrick C, Jablensky A, Sartorius N, Shepherd M (1977) Schizophrenia succeeded by affective illness: catamnestic study and statistical enquiry. Psychol Med 7:619–624
Shepherd M, Watt D, Falloon I, Smeeton N (1989) The natural history of schizophrenia: a five-year follow-up study of outcome and prediction in a representative sample of schizophrenics. Cambridge Univ Press, Cambridge
Shtasel DL, Gur RE, Gallacher F, Heimberg C, Gur RC (1992) Gender differences in the clinical expression of schizophrenia. Schizophr Res 7:225–231
Silbersweig DA, Stern E, Frith C et al. (1995) A functional neuroanatomy of hallucinations in schizophrenia. Nature 378:176–179
Snezhnevskij AV (1975) Mesto kliniki v issledovanii prirodi shizofrenii [The role of clinical investigation in the study of the nature of schizophrenia]. Zh nevropatol psihiatr 75:1340–1347
Sokal RR (1974) Classification: purposes, principles, progress, prospects. Science 185:115–123
Spitzer M (1997) A cognitive neuroscience view of schizophrenic thought disorder. Schizophr Bull 23:29–50
Spitzer RL, Endicott J, Robins E (1978) Research diagnostic criteria. Rationale and reliability. Arch Gen Psychiatry 35:773–782
Starkstein SE, Petracca G, Teson A, Chemerinski E, Merello M, Migliorelli R, Leiguarda R (1996) Catatonia in depression: prevalence, clinical correlates, and validation of a scale. J Neurol Neurosurg Psychiatr 60:326–332
Störring G (1939) Wesen und Bedeutung des Symptoms der Ratlosigkeit bei psychischen Erkrankungen. Thieme, Leipzig, S 65–69
Stransky E (1904) Zur Auffassung gewisser Symptome der Dementia praecox. Neurol Centralblatt 23:1137–1143
Strauss ME (1993) Relations of symptoms to cognitive deficits in schizophrenia. Schizophr Bull 19:215–231
Strömgren E (1992) The concept of schizophrenia: the conflict between nosological and symptomatological aspects. J Psychiatr Res 26:237–246
Süllwold L, Huber G (1986) Schizophrene Basisstörungen. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio
Tandon R, Greden JF (1987) Schneiderian first rank symptoms: reconfirmation of high specificity for schizophrenia. Acta Psychiatr Scand 75:392–396
Teggin AF, Elk R, Ben-Arie O, Gillis LS (1985) A comparison of Catego class „S" schizophrenia in three ethnic groups: psychiatric manifestations. Br J Psychiatry 147:683–687
Thaker G, Adami H, Moran M, Lahti A, Cassady S (1993) Psychiatric illnesses in families of subjects with schizophrenia-spectrum personality disorders: high morbidity risks for unspecified functional psychoses and schizophrenia. Am J Psychiatry 150:66–71
Thomsen PH (1996) Schiziohrenia with childhood and adolescent onset – a nationwide register-based study. Acta Psychiatr Scand 94:187–193
Toomey R, Kremen WS, Simpson JC et al. (1997) Revisiting the factor structure for positive and negative symptoms: evidence from a large heterogeneous group of psychiatric patients. Am J Psychiatry 154:371–377
Torgersen S, Onstad S, Skre I, Edvardsen J, Kringlen E (1993) „True" schizotypal personality disorder: a study of co-twins and relatives of schizophrenic probands. Am J Psychiatry 150:1661–1667
Trimble MR (1990) First-rank symptoms of Schneider. A new perspective? Br J Psychiatry 156:195–200
Turetsky B, Cowell PE, Gur RC, Grossman RI, Shtasel DL, Gur RE (1995) Frontal and temporal lobe brain volumes in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 52:1061–1070
Vinogradov S, Ober BA, Shenaut GK (1992) Semantic priming of word pronunciation and lexical decision in schizophrenia. Schizophr Res 8: 171–181
Waldrop MF, Halverson CF (1971) Minor physical anomalies and hyperactive behaviour in young children. In: Helmmuth J (ed) Exceptional infant. Studies in abnormalities. Brunner & Mazel, New York
Waldo MC, Carey G, Myles-Worsley M et al. (1991) Co-distribution of sensory gating deficit and schizophrenia in multi-affected families. Psychiatry Res 39:257–268
Walker E, Lewine RJ (1988) The positive/negative symptom distinction in schizophrenia. Validity and etiological relevance. Schizophr Res 1:315–328
Weinberger DR, Berman KF, Zec RF (1986) Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. I. Regional cerebral blood flow evidence. Arch Gen Psychiatry 43:114–124
Wernicke C (1900) Grundriss der Psychiatrie in klinischen Vorlesungen. Thieme, Leipzig
Whalley LJ, Christie JE, Brown S, Arbuthnott GW (1984) Schneider's first-rank symptoms of schizophrenia. An association with increased growth hormone response to apomorphine. Arch Gen Psychiatry 41:1040–1043
White L, Harvey PD, Opler L, Lindenmayer JP and the PANSS Study Group (1997) Empirical assessment of the factorial structure of clinical symptoms in schizophrenia. Psychopathology 30:263–274
WHO (1973) The international pilot study of schizophrenia, vol 1. WHO, Geneva

WHO (1979) Schizophrenia. An international follow-up study. Wiley, Chichester
WHO (1992) The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders. Clinical descriptions and diagnostic guidelines. WHO, Geneva
WHO (1993) The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders. Diagnostic criteria for research. WHO, Geneva
Wible CG, Shenton ME, Hokama H, Kikinis R, Jolesz FA, Metcalf D, McCarley RW (1995) Prefrontal cortex and schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 52:279–288
Wing JK (1961) A simple and reliable subclassification of chronic schizophrenia. J Ment Sci 107:862–875
Wing JK, Brown GW (1970) Institutionalism and schizophrenia. Cambridge Univ Press, London
Wing JK, Cooper JE, Sartorius N (1974) Measurement and classification of psychiatric symptoms. Cambridge Univ Press, London
Wing JK, Babor T, Brugha T et al. (1990) SCAN Schedules for clinical assessment in neuropsychiatry. Arch Gen Psychiatry 47:589–593
Wing L (1996) The autistic spectrum. Constable, London
Woodbury MA, Manton KG, Tolley HD (1994) A general model for statistical analysis using fuzzy sets: sufficient conditions for identifiability and statistical properties. Information Sci 1:149–180
Zarrouk EA (1978) The usefulness of first rank symptoms in the diagnosis of schizophrenia in a Saudi Arabian population. Br J Psychiatry 132:571–573
Zubin J, Spring B (1977) Vulnerability – a new view of schizophrenia. J Abnorm Psychol 86:103–126

http://www.springer.com/978-3-540-65802-3

Psychiatrie der Gegenwart 5
Schizophrene und affektive Störungen
Helmchen, H.; Henn, F.; Lauter, H.; Sartorius, N. (Hrsg.)
2000, XVI, 730 S., Hardcover
ISBN: 978-3-540-65802-3