

4 Diagnose, Ätiologie und Neuropathophysiologie der Schizophrenie

Peter Falkai

4.1 Grundlagen der Diagnostik einer schizophrenen Psychose – 37

4.1.1 Die drei Säulen der Diagnostik in der Psychiatrie – 37

4.1.2 ICD-10, DSM-IV und zukünftige Klassifikationssysteme –
Wird die Diagnose der Schizophrenie aufgelöst? – 38

4.2 Ätiologie der Schizophrenie – 38

4.2.1 Die Schizophrenie als genetisch vermittelte Enzephalopathie –
Die ersten Risikogene NR-1 und Dysbindin – 38

4.2.2 Welche Umweltfaktoren sind für den Ausbruch einer schizophrenen Psychose
relevant? – 39

4.2.3 Gen-Umwelt-Interaktionen – 39

4.3 Pathophysiologie der Schizophrenie: Jenseits der Dopaminhypothese – 39

4.3.1 Die neurobiologischen Grundlagen der Schizophrenie – 39

4.3.2 Hirnentwicklungsstörung, degenerativer Prozess oder beides? – 40

4.3.3 Die Mehrläsionshypothese (»Several Hit Hypothesis«) –
Ein integratives pathophysiologisches Konzept – 41

4.4 Zusammenfassung – 42

Literatur – 42

4.1 Grundlagen der Diagnostik einer schizophrenen Psychose

4.1.1 Die drei Säulen der Diagnostik in der Psychiatrie

Die Diagnostik in der Psychiatrie beruht auf den drei Säulen psychopathologischer Befund im Querschnitt, Ausschluss einer hirnorganischen Ursache und Beurteilung des Verlaufs. Da die Diagnose der Schizophrenie nach wie vor mit einem nicht unerheblichen Stigma verbunden ist und darüber hinaus der Diagnosestellung bei 80% der Betroffenen teilweise eine lebenslange medikamentöse Rezidivprophylaxe folgt, ist hierbei sorgfältiges Vorgehen dringend erforderlich.

Die **Erhebung des psychopathologischen Befundes** ist die Basis des klinisch-diagnostischen Prozesses in der Psychiatrie. Er umfasst die in folgender Übersicht dargestellten Domänen und ist bei der Schizophrenie, mit Ausnahme der Bereiche Bewusstsein und Orientierung, gestört.

Funktionsstörungen

Bei voller Symptomausprägung stehen Störungen der folgenden Funktionen im Vordergrund:

1. Konzentration und Aufmerksamkeit
2. Inhaltliches und formales Denken
3. Ich-Funktionen
4. Wahrnehmung
5. Intentionalität und Antrieb
6. Affektivität und Psychomotorik

Störungen der Funktionen 2–4 werden zusammenfassend auch als Produktiv-, Plus- oder Minus-Symptomatik, diejenigen der Funktionen 5–6 als Defizit-, Minus- oder Negativ-Symptomatik bezeichnet.

Im Vergleich zu einem deskriptiv-phänomenologischen Ansatz, den die deutsche Psychiatrie über weite Strecken des letzten Jahrhunderts prägte, verkürzen standardisierte psychopathologische Instrumente wie die Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) oder die Positive And Negative Syndrome Scale (PANSS) die psychopathologische Detailarbeit, führen aber zu keiner Verbesserung in der Reliabilität der Diagnosestellung. Andererseits haben erst standardisierte Untersuchungsinstrumente wie die Research Diagnostic Criteria (RDC) dazu geführt, dass Untersuchungen über die weltweite Prävalenz der Schizophrenie möglich wurden. Diese auch häufig kritisch diskutierte Vereinfachung der Erhebung des psychopathologischen Befundes im Querschnitt sollte aber nicht davon entbinden, dass die wesentlichen psychopathologischen Bereiche systematisch erfragt werden. Ein diesbezügliches Training entweder auf der Grundlage der PANSS oder des Systems der Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie

(AMDP) erscheint notwendig, um ausreichende psychopathologische Kenntnisse zu erhalten. Die Erhebung des psychopathologischen Befundes ist eine Grundfertigkeit im Fachbereich Psychiatrie und Psychotherapie, die vergleichbar ist mit der reliablen Erhebung eines körperlichen bzw. neurologischen Untersuchungsbefundes. Es sollte an dieser Stelle betont werden, dass die initiale Verdachtsdiagnose auf der klinischen Erstuntersuchung beruht. Die initiale Verdachtsdiagnose wiederum ist häufig ausschlaggebend für weitere diagnostische und therapeutische Schritte.

Die zweite Säule der Diagnostik umfasst den **Ausschluss hirnorganischer Ursachen**, die ebenfalls zu Schizophrenieformen oder sogar klinisch nicht von der Schizophrenie zu unterscheidenden Syndromen führen können. Die folgende Übersicht fasst die obligaten Untersuchungen bei diesem Prozess im Rahmen der Erstmanifestation einer Schizophrenie zusammen. Auch an dieser Stelle sollte betont werden, dass jeder Patient mit einer psychiatrischen Erkrankung gründlich körperlich-neurologisch zu untersuchen ist, um eine Vielzahl komorbider internistischer, aber auch neurologischer Erkrankungen auszuschließen, die bei 50% der Betroffenen die Symptomatik verschlechtern und bei 30% die Symptomatik mit erklären können. Neben dem körperlich-neurologischen Befund gehört eine Kontrolle der relevanten Laborparameter und – zumindest einmal zum Zeitpunkt der Erstdiagnose – eine strukturelle Bildgebung dazu. Gemessen an dem Stigma und den lebenslangen Therapiekonsequenzen ist die Durchführung einer strukturellen Bildgebung für jeden Patienten mit der Erstmanifestation einer Schizophrenie als obligat zu fordern.

Good Clinical Practice (Gaebel u. Falkai 2006, S. 35)

Bei einer **Erstmanifestation der Schizophrenie** sollte in jedem Fall mindestens durchgeführt werden:

- eine komplette körperliche und neurologische Untersuchung, ggf. mit testpsychologischer Untersuchung in den Bereichen Exekutivfunktionen, Gedächtnisleistungen und Aufmerksamkeit
- ein Blutbild und Differentialblutbild
- die Bestimmung des C-reaktiven Proteins
- Leberwerte
- Nierenwerte
- TSH
- Drogen-Screening
- eine orientierende strukturelle Bildgebung des Gehirns (CT/MRT)

Ein raumfordernder oder entzündlicher Prozess muss ausgeschlossen werden.

Bei entsprechendem Verdacht sollte ein HIV-Test, eine Lues-Serologie, eine Untersuchung des Liquor cerebrospinalis, ein EEG, ein EKG, eine Röntgen-Thorax-Untersuchung oder eine spezielle weiterführende bildgebende Diagnostik mittels zerebralem CT oder MRT erfolgen.

Die dritte Säule, die **Beurteilung des Verlaufs** im Längsschnitt, ist insbesondere differenzialdiagnostisch von großer Bedeutung. Psychotische Symptome können u. a. als Ausdruck eines Drogenkonsums bzw. einer Intoxikation auftreten, sie können Folge einer emotional sehr belastenden Situation sein, die kurzfristig zu psychotischen Symptomen führen oder die Manifestation einer schweren wahnhaften Depression oder schizoaffectiven Psychose bedeuten. Jede der genannten diagnostischen Entitäten erfordert ein spezielles diagnostisches sowie therapeutisches Vorgehen; die Beurteilung des Verlaufs stellt somit eine wesentliche Säule des diagnostischen Prozesses dar. In diesem Zusammenhang sollte auch betont werden, dass Symptome einer Schizophrenie kontinuierlich über einen Monat (nach ICD-10) bzw. sechs Monate (nach DSM-IV) vorliegen müssen, bevor die Diagnose gestellt werden kann. Der Vollständigkeit halber sei nochmals auf die diagnostischen Kriterien einer Schizophrenie nach ICD-10 hingewiesen.

4.1.2 ICD-10, DSM-IV und zukünftige Klassifikationssysteme – Wird die Diagnose der Schizophrenie aufgelöst?

Diagnostische Klassifikationssysteme wie ICD-10 oder DSM-IV basieren auf der reliablen Erfassung von Symptomen, die zu Syndromen und schließlich Diagnosen zusammengefügt werden. Die Diagnose z. B. der Schizophrenie beruht auf Konventionen, wie die Entwicklung von ICD und auch DSM in den letzten Jahrzehnten gezeigt hat.

Rund 3/4 aller Patienten mit einer Schizophrenie weisen einen paranoid-halluzinatorischen Subtyp auf. Nur ein kleiner Prozentsatz ist charakterisiert durch die Hebephrenie mit frühem Krankheitsbeginn und bleibender Symptomatologie und ein noch kleinerer Prozentsatz hat eine katatone Symptomatik. Obwohl letztere besonders auffällig ist, scheint sie in den letzten Jahrzehnten – vielleicht mit dem Auftreten neuer pharmakologischer Behandlungsmöglichkeiten durch Stimmungsstabilisatoren – weitgehend aus dem klinischen Alltag verschwunden zu sein. Die Klassifikation nach Leonard berücksichtigt noch stärker den Verlaufsaspekt in seiner Subtypisierung, konnte sich aber im Wesentlichen nicht durchsetzen, da die reliable Abgrenzung der Subsyndrome im klinischen Alltag nur unvollständig gelingt.

Angeregt durch Befunde auf dem Gebiet der Genetik, Neuropsychologie und Bildgebung gibt es Bestrebungen, in DSM-IV-R bzw. -V die diagnostische Einheit Schizophrenie weitgehend aufzugeben und durch neurobiologisch fundierte Entitäten zu ersetzen. Inwiefern das gelingt, bleibt abzuwarten, da neurobiologische Befunde wahrscheinlich nur Einzelaspekte der klinischen Phänomenologie abbilden und sich somit die Frage stellt, inwiefern man hierdurch überhaupt eine für die Therapie brauchbare Nomenklatur entwickeln kann. Wahrscheinlich wird eine Kombination aus psychopathologischen Subsyndromen und reliablen neurobiologischen Markern den zukünftigen Weg kennzeichnen.

4.2 Ätiologie der Schizophrenie

4.2.1 Die Schizophrenie als genetisch vermittelte Enzephalopathie – Die ersten Risikogene NR-1 und Dysbindin

Familien- und Zwillingsuntersuchungen legen für die Schizophrenie eine Heretabilität von 50% nahe (Shields u. Gottesman 1977). Erste hypothesenfreie Suchstrategien auf der Grundlage von Linkage-Studien konnten aber erst in den letzten Jahren die ersten Risikogene (Maier 1999) bestätigen. Zu diesen gehören unter anderem das Neuregulin-1-Gen sowie das Dystrobrevin-Gen, die eine überzeugende Replikationssituation aufzeigen (siehe z. B. Falkai u. Maier 2006).

Entgegen der meisten Erwartungen sind die genannten Risikogene nicht primär in den Dopaminstoffwechsel involviert, sondern haben, wie beispielsweise das Neuregulin-1-Gen, multiple Funktionen in der Hirnentwicklung, aber auch Aufrechterhaltung wichtiger Funktionen im ausgereiften Gehirn (z. B. Harrison u. Law 2006). Neuregulin-1 beispielsweise ist beteiligt an der neuronalen Migration, der Aufrechterhaltung der Integrität der Myelinscheiden sowie der Aufrechterhaltung synaptischer Prozesse (Corfas et al. 2004; Harrison und Law 2006) und hier insbesondere im Bereich des glutamatergen Systems (Harrison u. Weinberger 2005). Welche Rolle das Neuregulin-1-Gen in der Pathophysiologie der Schizophrenie hat, ist zur Zeit unklar. Bisher konnten noch keine Mutationen gefunden werden, die auf eine gestörte Expression der Proteinprodukte deuten würden. Vielmehr liegen die meisten Varianten des genetischen Codes (Single Nucleotid Polymorphisms (SNIPs)) in so genannten kodierenden Regionen, d. h. sie sind somit an der Regulation der Quantität des Genprodukts beteiligt. Darüber hinaus ist das Neuregulin-1-Gen in seiner Funktion sehr komplex, da es über neun Isoforme verfügt. Expressionsstudien am humanen Postmortem-Gewebe zeigen, dass einzelne SNIPs aus hoch mit Schizophrenie assoziierten Genabschnitten keinen signifikanten Einfluss auf die Menge der Messenger-RNA (mRNA) haben, sondern vielmehr einzelne Isoforme differentiell reguliert sind (zur Übersicht siehe Harrison u. Law 2006). Dies ist insofern von Bedeutung, als einzelne Isoforme an spezifischen neuronalen Vorgängen beteiligt sind. So spielt z. B. das Isoform-3 eine zentrale Rolle bei der Begrenzung des Umfangs von Myelinscheiden (Michailov et al. 2004). Darüber hinaus scheint Neuregulin-1 auch an der Migration inhibitorischer Interneurone beteiligt zu sein, die wahrscheinlich bei schizophrenen Patienten signifikant reduziert sind, ferner ist es in die Aufrechterhaltung synaptischer Prozesse miteinbezogen. Es ist somit durchaus denkbar, dass Gene wie Neuregulin-1 mit ihren Genprodukten in verschiedene Vorgänge involviert sind, die zentral für die Pathophysiologie der Schizophrenie von Bedeutung sind. In ■ Tab. 4.2 sind die ersten und potentiellen Risikogene dargestellt.

4.2.2 Welche Umweltfaktoren sind für den Ausbruch einer schizophrenen Psychose relevant?

Wie an anderer Stelle ausgeführt, ist die Heritabilität der Schizophrenie mit ca. 50% anzusetzen. Das heißt mit anderen Worten, ca. 50% des Risikos, dass ein Mensch eine schizophrene Psychose entwickelt, wird zu ca. 50% von genetischen Faktoren beeinflusst. Die anderen 50% unterliegen nicht genetisch vermittelten Umweltfaktoren. Zu diesen zählen unter anderem Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen, Geburtsort und Geburtszeitpunkt, das Alter des Vaters zum Zeitpunkt der Konzeption und der Gebrauch bzw. Missbrauch von Cannabis im Vorfeld des Erkrankungsausbruchs. Für sich genommen erhöhen diese Umweltfaktoren das Erkrankungsrisiko nur um ein bis zwei Prozent. Berechnet man aber ihr additives Potential, so erklären sie ca. 30% des Risikos.

4.2.3 Gen-Umwelt-Interaktionen

Wie oben angedeutet, wächst die Zahl der Gene, die vom Status eines Kandidatengens zu dem eines Risikogens wechseln. In absehbarer Zeit wird somit die Zahl der Risikogene für eine Schizophrenieerkrankung schätzungsweise zwischen 50 und 100 liegen. Aktuelle Übersichtsarbeiten (z. B. Harrison u. Weinberger 2005) postulieren hypothetisch, dass wichtige Risikogene wie Dysbindin oder Neuregulin an der Funktion der glutamatergen Synapse beteiligt sind. Andere potentielle Risikogene wie Disk-1 oder AKT-8 gehören nicht dazu und sind teilweise pathophysiologisch mehr oder weniger unbekannt. Die Zuordnung der entdeckten Risikogene zu einer pathophysiologisch schlüssigen Kaskade kann bisher nicht bestätigt werden. Darüber hinaus scheinen Polymorphismen, z. B. des COMT-Gens oder des 5-HTT-Gens (Seronintransporter-Gen), eine modifizierende Funktion z. B. auf Funktionen des Arbeitsgedächtnisses (COMT) oder der Aktivierung des Mandelkerns (5-HTT-Gen) auszuüben, ohne dass eine Assoziation zum Krankheitsrisiko der Schizophrenie besteht.

Einzelne Studien verweisen auf eine Interaktion zwischen Umweltfaktoren wie schweren negativen Lebensereignissen und Polymorphismen des 5-HTT-Gens (Caspi et al. 2003). Ein ähnlicher Zusammenhang findet sich zwischen COMT-Genotyp, Haschischkonsum und der Wahrscheinlichkeit, eine Schizophrenie zu entwickeln. Bislang mangelt es an weiteren komplexen Modellen zur Interaktion verschiedener Umweltfaktoren, die zu einer Erhöhung des Schizophrenierisikos führen könnten. Erste Ansätze legen nahe, dass das parallele Vorliegen des Risikohaplotyps von modulierenden Genen wie COMT und des Risikohaplotyps von Neuregulin-1 das Risiko für eine Schizophrenie erhöhen. Somit werden zukünftig Modelle, die Gen-Gen-, Umweltfaktor-Umweltfaktor- und Gen-Umweltfaktor-Interaktionen zusammenfügen, von zentraler Bedeutung sein. Das hier skizzierte Problem von Gen-Umweltfaktor-Interaktionen gilt nicht

nur für die Schizophrenie, sondern auch für alle anderen komplexen Erkrankungen innerhalb und außerhalb der Psychiatrie.

4.3 Pathophysiologie der Schizophrenie: Jenseits der Dopaminhypothese

4.3.1 Die neurobiologischen Grundlagen der Schizophrenie

Für Emil Kraepelin war die Schizophrenie – wie für Wilhelm Griesinger – eine Gehirnerkrankung. Entsprechend beauftragte Kraepelin namhafte Wissenschaftler wie Nissel, Gaub und Alzheimer, die hirnmorphologischen Grundlagen der Dementia praecox zu identifizieren. Dies geschah vor dem Hintergrund verbesserter histologischer Schneide- und Färbeverfahren. In dieser Zeit wurde die pathomorphologische Grundlage des Morbus Parkinson und der Chorea Huntington entdeckt. Dementsprechend ging man davon aus, dass den Schizophrenien Veränderungen im Bereich des Kortex und Thalamus zugrunde lägen. Die ersten Arbeiten von Alzheimer (1897) schienen Veränderungen im Neokortex zu bestätigen. Bis 1951 erschienen ca. 200 weitere Arbeiten zu diesem Thema, ohne dass man sich in diesem Jahr auf dem ersten internationalen Kongress für Neuropathologie auf ein gemeinsames neuronales Substrat einigen konnte. Hieraus wurde geschlossen, dass den schizophrenen Psychosen keine hirnstrukturellen Veränderungen zugrunde lägen (z. B. Peters 1967). Obwohl parallel hierzu pneumenzephalographische Untersuchungen, unter anderem von Huber (Huber 1961) auf hirnstrukturelle Veränderungen hinwiesen, hielt sich dieses Dogma bis Ende der 70er Jahre des letzten Jahrhunderts. Erst die Einführung nichtinvasiver bildgebender Verfahren wie der Computertomographie konnten die pneumenzephalographischen Befunde einer Ventrikelerweiterung bestätigen (Johnstone et al. 1976). Insbesondere die seit Beginn der 80er Jahre des letzten Jahrhunderts eingesetzte Kernspintomographie erlaubte die reliable Abgrenzung subkortikaler Strukturen. Mittlerweile gibt es eine konsistente, metaanalytisch gestützte Literatur zu hirnmorphologischen Veränderungen bei schizophrenen Psychosen. Neben einer subtilen Volumenreduktion des Gesamthirns von 3% findet sich eine Erweiterung der Seitenventrikel und insbesondere des dritten Ventrikels von 10–15%. Darüber hinaus ist die graue Substanz, insbesondere in frontotemporalen Regionen, reduziert. Bezüglich des Temporallappens findet sich eine konsistente, in der Regel bilaterale Volumenreduktion des Hippocampus, des Mandelkerns, der Regio entorhinalis und des Gyrus temporalis superior (Lawrie u. Abukmeil 1998; Wright et al. 2000). Mittlerweile besteht darüber hinaus wenig Zweifel an einer Volumenreduktion des Thalamus, des Cerebellums und an Volumenverschiebungen der Basalganglien.

Kurz zusammengefasst wäre damit die Schizophrenie eine Enzephalopathie mit frontotemporalem Schwerpunkt. Diese Veränderungen sind in verschiedenen Phasen der Erkrankung vom Prodrom über die Erstmanifestation (Steen et al. 2006) bis

hin zum rezidivierenden Verlauf nachweisbar, ebenso wie bei Patienten, die nie neuroleptisch behandelt worden sind (z. B. Bogerts et al. 1985). Mittlerweile wissen wir, dass typische und atypische Neuroleptika durchaus einen differentiellen Effekt haben in dem Sinne, dass typische Neuroleptika eher das Volumen der Basalganglien und des Thalamus erhöhen, und Atypika die Basalganglienvolumina reduzieren und das Thalamusvolumen erhöhen (Scherk u. Falkai 2006).

4.3.2 Hirnentwicklungsstörung, degenerativer Prozess oder beides?

Mitte/Ende der 80-er Jahre kamen verschiedene Autoren zu dem Schluss, dass die bei der Schizophrenie auftretenden Veränderungen Folge einer gestörten Hirnentwicklung seien (z. B. Jakob u. Beckmann 1986; Weinberger 1988). In den letzten fünf Jahren wächst die Zahl prospektiver, gut kontrollierter Studien mit Hilfe bildgebender Verfahren, die einen chronisch progredienten Verlust der grauen Substanz, insbesondere in frontotemporalen Regionen, nachweisen (z. B. DeLisi et al. 1995; Hulshoff Pol et al. 2001, 2002, 2004). Insofern stellt sich die Frage, ob die Schizophrenie eine Hirnentwicklungsstörung, ein degenerativer Prozess oder möglicherweise eine Kombination aus beiden Prozessen darstellt.

Argumente, die für eine **gestörte Hirnentwicklung** sprechen, kommen unter anderem aus prospektiven Untersuchungen an Kindern und zeigen, dass solche, die später eine Schizophrenie entwickeln, sich bezüglich der Entwicklungsmeilensteine wie motorische Entwicklung, Sprachentwicklung und sozialer Ängstlichkeit von den Kindern unterscheiden, die später gesund bleiben (z. B. Isohanni et al. 2001). Darüber hinaus gibt es Untersuchungen filmischer Aufzeichnungen der Bewegungsmuster von Kindern, die später eine Schizophrenie entwickelten. Hier fanden sich ebenfalls Hinweise auf eine motorische Ungeschicklichkeit im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen (Walker et al. 1994). Schließlich wurden jahrelang Studien mit bildgebenden Verfahren in diese Richtung interpretiert, da es in der Regel für die Volumenveränderungen keine Korrelation mit der Krankheitsdauer gab, was im Sinne einer früh angelegten Veränderung interpretiert wurde (z. B. Falkai u. Bogerts 1995). Ein dritter Bereich, der immer wieder eine Hirnentwicklungsstörung zu bestätigen schien, waren Post-mortem-Untersuchungen an Gehirnen verstorbener Patienten mit einer Schizophrenie. So beschrieben Jakob u. Beckmann (1986) eine Störung der Migration der sogenannten Prä-Alphazellen in der Regio entorhinalis. Da dieser Migrationsvorgang am Ende des zweiten Trimenons in utero abgeschlossen ist, wurde dieser Befund folgerichtig als Hinweis auf eine gestörte Hirnentwicklung interpretiert. Es folgten eine Reihe von Replikationen, aber mindestens ebenso viele Nonreplikationen dieses Befundes. Erst eine quantitative Nachuntersuchung konnte diese Befundlage bestätigen (Falkai et al. 2000; Kowalenko et al. 2003). Ähnlich steht es um viele andere Befunde aus dem

Bereich der Neuropathologie, die sich im Sinne einer Hirnentwicklungsstörung interpretieren ließen.

Is die Schizophrenie somit ein klassisch degenerativer Prozess?

Klassisch degenerative Erkrankungen wie die Alzheimer-Krankheit oder der Morbus Parkinson zeichnen sich über weite Strecken des Krankheitsbildes durch einen Verlust von Nervenzellen, eine reaktive Aktivierung von Gliazellen und einen zunehmenden Funktionsverlust auf der Verhaltensebene aus. Quantitative Post-mortem-Untersuchungen in verschiedenen Regionen des Neokortex liefern bei der Schizophrenie keinen konsistenten Hinweis auf einen Verlust von Neuronen (z. B. Selemon et al. 1998; Vogelej et al. 2003). Selbst in Hirnregionen wie dem Hippocampus, wo eine deutliche Volumenreduktion von bis zu 15% nachgewiesen werden konnte (Bogerts et al. 1990), ergab sich konsekutiv am gleichen Material kein Hinweis auf Neuronenverluste (Hurlemann et al. 2005). Ebenso wenig fanden sich am gleichen Material in derselben Region Hinweise auf eine Erhöhung der Astrozyten, was im Sinne eines entzündlichen Abraumprozesses gewertet werden könnte (Falkai et al. 1999). Betrachtet man schließlich neuropsychologische Parameter als Maße für gestörte Kognition bei der Schizophrenie, so konnte der überwiegende Teil prospektiver Studien zumindest für die Mehrheit der Patienten keine Zunahme des Defizits im Verlauf der Erkrankung feststellen (z. B. Hoff et al. 1999). Insgesamt sprechen die hier dargelegten Argumente nicht für einen klassisch degenerativen Prozess. Wie sind dann aber die Volumenverluste z. B. in verschiedenen kortikalen Arealen im Verlauf der Erkrankung zu erklären?

Die meisten Post-mortem-Untersuchungen zeigen keine Zellzahlreduktion, sondern eher eine Zunahme der Zelldichte bei reduziertem Volumen, was am ehesten auf eine Verminderung des Neuropils hinweist (Selemon et al. 1998). Zu dem Neuopil gehören im Wesentlichen Synapsen, Axone und Dendriten. Systematische Untersuchungen an synaptischen Proteinen scheinen zu belegen, dass in den frontotemporalen Schlüsselregionen verschiedene relevante synaptische Proteine reduziert exprimiert sind (Barr et al. 2004). Interessanterweise handelt es sich hier insbesondere um Proteine, die am sogenannten SNARE-Komplex beteiligt sind, der ein zentraler Bestandteil der Vesikelbildung ist. Erste Untersuchungen legen nahe, dass möglicherweise darüber hinaus Steuerungsproteine, die so genannten Komplexe, und zwar hierbei die inhibitorischen Anteile, reduziert exprimiert werden (Sawada et al. 2005).

Neben dieser Störung der synaptischen Maschinerie gibt es seit kurzem Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Neuroneogenese (Reif et al. 2006). Die Neuroneogenese und Synaptogenese stellen einen Mechanismus zur Regeneration des ausgereiften Gehirns dar. Mittlerweile ist bekannt, dass auch beim erwachsenen Menschen um die Seitenventrikel herum und im Bereich des Hippocampus Nervenzellen ständig neu gebildet werden. Im Hippocampus geht man von ca. 40.000 Neuronen pro Tag aus, die zum großen Teil untergehen, die aber teilweise in das bestehende neuronale Netzwerk eingebaut und dort funktionell relevant

die reparativen Mechanismen ausreichend intakt sind, um die Funktionsfähigkeit des neuronalen Netzwerks in einem überschaubaren Zeitraum wiederherstellen zu können. Liegt aber ein Defizit im Bereich dieser reparativen Mechanismen vor, namentlich der Synaptogenese und Neuroneogenese, so kann sich das Gehirn nur langsam oder unzureichend erholen. Es kommt zu weiteren Defiziten, welche die Funktionsfähigkeit des Gehirns längerfristig beeinträchtigen. Dies rechtfertigt die Hypothese, dass dieses Defizit in der Folge zu einer »funktionellen Degeneration« führt. Das Phänomen kennen wir durchaus in der Folge von umschriebenen Hirnläsionen, z. B. bei Schlaganfällen. Kleine Läsionen führen zu einer Beeinträchtigung der gesamten Hemisphäre. Meines Erachtens sind die bei der Schizophrenie zu beobachtenden Prozesse, die zu einer bleibenden kortikalen Atrophie führen, Ausdruck einer Beeinträchtigung neuronaler Kompensationsmechanismen, die in der Folge zu einer »funktionellen Degeneration« führen. Aus tierexperimentellen Untersuchungen geht hervor, dass eine kontinuierliche Überaktivität des glutamatergen Systems zu einer reduzierten Synthese synaptischer Proteine und einer reduzierten Vitalität von Neuronen führen. Dies bewirkt nicht den Untergang von Neuronen, sondern eher eine »Vita reducta«, die im Sinne einer Hypofunktion gewertet werden kann.

4.4 Zusammenfassung

Die Schizophrenie hat weltweit eine Prävalenz von ca. 1%, betrifft in der Regel junge Erwachsene zwischen dem 25. und 35. Lebensjahr und ist nach wie vor für die Hälfte der Betroffenen mit einer ungünstigen Prognose verbunden. Nur 15% finden eine längerfristige Anstellung auf dem primären Arbeitsmarkt, und nur 30% sind in der Lage, eine längerfristige Partnerschaft einzugehen. Das voll ausgebildete Krankheitsbild der Schizophrenie umfasst die wesentlichen Domänen menschlichen Verhaltens und Erlebens. Die Diagnose fußt auf der Beurteilung des psychopathologischen Befundes im Querschnitt, dem Ausschluss einer primären oder sekundären Hirnerkrankung und schließlich der Beurteilung des Verlaufs. Ätiologisch handelt es sich um eine komplexe Erkrankung, in der genetische und Umweltfaktoren interagieren. Mit den ersten beschriebenen Risikogenen Neuregulin-1 und Dysbindin sind Gene in die Diskussion gekommen, die von der Hirnentwicklung bis hin zu Vorgängen im reifen Zentralnervensystem eine Rolle spielen. Zu den relevanten Umweltrisikofaktoren gehören neben Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen der Geburtsort, der Geburtsmonat, das Alter des Vaters, der Status als Emigrant und der frühe und kontinuierliche Gebrauch von Cannabis. Pathophysiologisch gesehen ist die Schizophrenie am ehesten eine Störung der Gehirnentwicklungs- und Reifungsvorgänge. Es ist davon auszugehen, dass hierbei Vorgänge wie die Synaptogenese und Neuroneogenese beeinträchtigt sind, die einen zentralen Bestandteil der Regenerationsfähigkeit des Zentralnervensystems darstellen.

Im Rahmen eines integrativen pathophysiologischen Ansatzes wird ein Mehrstufenmodell vorgeschlagen. Der erste Schritt umfasst im Sinne einer Basisvulnerabilität eine Reduktion inhibitorischer Elemente des neuronalen Netzwerks, insbesondere des gabaergen Systems. Der zweite Schritt umfasst eine genetisch determinierte Instabilität des glutamatergen Systems. Schritt eins und zwei führen unter dem Einfluss weiterer Umweltfaktoren, wie dem kontinuierlichen frühen Genuss von Cannabis, zu einem hyperdopaminergen Syndrom, das die Basis für psychotisches Erleben ist. Sind die regenerativen Mechanismen in der Lage, die durch die Hyperdopaminergie erzeugten Folgeschäden zu reparieren, erfolgt auch auf der Verhaltensebene eine restitutio ad integrum. Gelingt dieses nicht, kommt es infolge der beeinträchtigten Funktionsfähigkeit der neuronalen Netzwerke zu einer funktionellen Degeneration. Es wird die Aufgabe der nächsten Jahre sein, diese Vorgänge besser zu verstehen, um insbesondere bei einem frühen Beginn der Erkrankung kausal in den pathophysiologischen Prozess eingreifen zu können.

Literatur

- Alzheimer A (1897) Beiträge zur pathologischen Anatomie der Hirnrinde und zur anatomischen Grundlage einiger Psychosen. *Mscr Psychiatr Neurol* 2: 82–120
- Barr AM et al. (2004) Abnormalities of presynaptic protein CDCrel-1 in striatum of rats reared in social isolation: relevance to neural connectivity in schizophrenia. *Eur J Neurosci* 20(1): 303–307
- Bogerts B et al. (1985) Basal ganglia and limbic system pathology. *Arch Gen Psychiatr* 42: 784–791
- Bogerts B et al. (1990) Post-mortem volume measurements of limbic system and basal ganglia structures in chronic schizophrenics. Initial results from a new brain collection. *Schizophr Res* 3(5–6): 295–301
- Caspi A et al. (2003) Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 301(5631): 386–389
- Corfas G et al. (2004) Neuregulin 1-erbB signaling and the molecular/cellular basis of schizophrenia. *Nat Neurosci* 7(6): 575–580
- DeLisi LE et al. (1995) A prospective follow-up study of brain morphology and cognition in first-episode schizophrenic patients: preliminary findings. *Biol Psychiatry* 38(6): 349–360
- Ebner F et al. (2007) The hippocampus in families with schizophrenia in relation to obstetric complications. *Schizophr Res* (in press)
- Falkai P, Bogerts B (1995) The neuropathology of schizophrenia. In: Hirsch S, Weinberger D (eds) *Schizophrenia*. Blackwell, Oxford
- Falkai P, Maier W (2006) Fortschritte in der neurobiologischen Erforschung der Schizophrenie. *Nervenarzt* 77(Suppl 03): 65–76
- Falkai P et al. (1999) No evidence for astrogliosis in brains of schizophrenic patients. A post-mortem study. *Neuropathol Appl Neurobiol* 25(1): 48–53
- Falkai P et al. (2000) Entorhinal cortex pre-alpha cell clusters in schizophrenia: quantitative evidence of a developmental abnormality. *Biol Psychiatry* 47(11): 937–943
- Gaebel W, Falkai P (2006) Praxisleitlinien in Psychiatrie und Psychotherapie, Bd 1. Behandlungsleitlinie Schizophrenie. Steinkopff, Darmstadt
- Harrison PJ, Law AJ (2006) Neuregulin 1 and schizophrenia: genetics, gene expression, and neurobiology. *Biol Psychiatry* 60(2): 132–140

- Harrison PJ, Weinberger DR (2005) Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: on the matter of their convergence. *Mol Psychiatry* 10(1): 40–68
- Hoff A et al. (1999) Longitudinal neuropsychological follow-up study of patients with first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 156(9): 1336–1341
- Huber G (1961) Chronische Schizophrenie. Synopsis klinischer und radiologischer Untersuchungen an defekt-schizophrenen Anstaltspatienten. Hühig, Heidelberg
- Hulshoff Pol HE et al. (2001) Focal gray matter density changes in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 58(12): 1118–1125
- Hulshoff Pol HE et al. (2002) Volume changes in gray matter in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 159(2): 244–250
- Hulshoff Pol HE et al. (2004) Gray and white matter volume abnormalities in monozygotic and same-gender dizygotic twins discordant for schizophrenia. *Biol Psychiatry* 55(2): 126–130
- Hurlemann R et al. (2005) Intact hippocampal gray matter in schizophrenia as revealed by automatized image analysis postmortem. *Anat Embryol* 210(5–6): 513–517
- Isohanni M et al. (2001) Early developmental milestones in adult schizophrenia and other psychoses. A 31-year follow-up of the Northern Finland 1966 Birth Cohort. *Schizophr Res* 52(1–2): 1–19
- Jakob H, Beckmann H (1986) Prenatal developmental disturbances in the limbic allocortex in schizophrenics. *J Neural Transm* 65(3–4): 303–326
- Johnstone EC et al. (1976) Cerebral ventricular size and cognitive impairment in chronic schizophrenia. *Lancet* II: 924–926
- Kegeles LS et al. (2000) Modulation of amphetamine-induced striatal dopamine release by ketamine in humans: implications for schizophrenia. *Biol Psychiatry* 48(7): 627–640
- Kovalenko S et al. (2003) Regio entorhinalis in schizophrenia: more evidence for migrational disturbances and suggestions for a new biological hypothesis. *Pharmacopsychiatry* 36(Suppl 3): S158–S161
- Lawrie SM, Abukmeil SS (1998) Brain abnormality in schizophrenia. A systematic and quantitative review of volumetric magnetic resonance imaging studies. *Br J Psychiatry* 172: 110–120
- Maier W (1999) Genetics of schizophrenic disorders. New concepts and findings. *Nervenarzt* 70(11): 955–969
- Marenco S, Weinberger DR (2000) The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia: following a trail of evidence from cradle to grave. *Dev Psychopathol* 12(3): 501–527
- Michailov GV, Sereda MW, Brinkmann BG et al. (2004) Axonal neuregulin-1 regulates myelin sheath thickness. *Science* 304(5671): 700–703
- Peters G (1967) Neuropathologie und Psychiatrie. In: Gruhle HW (Hrsg) *Psychiatrie der Gegenwart*, Bd 1. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio, S 298–305
- Reif A et al. (2006) A neuronal nitric oxide synthase (NOS-I) haplotype associated with schizophrenia modifies prefrontal cortex function. *Mol Psychiatry* 11(3): 286–300
- Sawada K et al. (2005) Hippocampal complexin proteins and cognitive dysfunction in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 62(3): 263–272
- Scherk H, Falkai P (2006) Effects of antipsychotics on brain structure. *Curr Opin Psychiatry* 19(2): 145–150
- Selemon LD et al. (1998) Elevated neuronal density in prefrontal area 46 in brains from schizophrenic patients: application of a three-dimensional, stereologic counting method. *J Comp Neurol* 392(3): 402–412
- Shields J, Gottesman II (1977) Obstetric complications and twin studies of schizophrenia: clarifications and affirmations. *Schizophr Bull* 3(3): 351–354
- Steen RG et al. (2006) Brain volume in first-episode schizophrenia: systematic review and meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Br J Psychiatry* 188: 510–518
- Toro CT, Deakin JFW (2007) Adult neurogenesis and schizophrenia: a window on abnormal early brain development? *Schizophr Res* 90(1–3): 1–14
- Vogeley K et al. (2003) Automated image analysis of disturbed cytoarchitecture in Brodmann area 10 in schizophrenia. *Schizophr Res* 62(1–2): 133–140
- Walker EF et al. (1994) Neuromotor precursors of schizophrenia. *Schizophr Bull* 20(3): 441–451
- Weinberger DR (1988) Schizophrenia and the frontal lobe. *Trends Neurosci* 11(8): 367–370
- Wright IC et al. (2000) Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 157(1): 16–25
- Zobel A, Maier W (2004) Endophenotype — a new concept for biological characterization of psychiatric disorders. *Nervenarzt* 75(3): 205–214

Neuropsychologie der Schizophrenie

Symptome, Kognition, Gehirn

Kircher, T.; Gauggel, S.

2008, XX, 681 S., Hardcover

ISBN: 978-3-540-71146-9