

1 Einführung

1.1 Vorbemerkung

Die viel beachtete WHO-Studie „The Global Burden of Disease“ (Murray and Lopez, 1997) hat die weltweit vorrangige Bedeutung psychischer Störungen für die Belastung durch Krankheit sowohl der einzelnen Individuen als auch der Gesellschaften, in denen sie leben, gezeigt. Schizophrene Erkrankungen nehmen mit dem fünften Rang eine besonders wichtige Position ein. Diese Position ergibt sich aus ihrer Häufigkeit, der Schwere der psychosozialen Beeinträchtigung und der volkswirtschaftlichen Bedeutung. Bis zum heutigen Tage herrscht jedoch trotz des großen wissenschaftlichen Interesses an diesen Erkrankungen noch weitgehende Unklarheit über deren Ätiologie.

1.2 Historische Entwicklung des Schizophrenie-Begriffs

Das heute als Schizophrenie bezeichnete Krankheitsbild geht zurück auf die Konzeption Kraepelins, der in seinem Lehrbuch der Psychiatrie (Kraepelin, 1893) eine Zweiteilung der endogenen Psychosen vornahm. Er unterschied die „Dementia praecox“ mit frühem Beginn und ungünstigem Verlauf vom „manisch-depressiven Irresein“, das in fast jedem Lebensalter auftreten kann und einen episodischen und eher günstigen Verlauf nimmt. Die Dementia praecox charakterisierte er weiterhin durch intellektuelle Beeinträchtigungen, Wahn, Halluzinationen, psychomotorische Auffälligkeiten, affektive Abstumpfung, Antriebsminderung und soziale Isolation.

E. Bleuler fasste unter dem Begriff „Schizophrenie“ – im Gegensatz zu Kraepelin, der die Erkrankung überwiegend anhand von Verlauf und Ausgang beschrieb – psychische Erkrankungen mit einer ähnlichen Querschnittssymptomatik zusammen (Bleuler 1911). Er beschrieb vier Grundsymptome der Schizophrenie (Assoziationslockerung, Affektstörungen, Autismus und Ambivalenz), die er als Ausdruck einer Spaltung der Persönlichkeit und Verselbständigung von seelischen Teilfunktionen ansah. Von der die schizophrene Grundstörung charakterisierenden Symptomatik grenzte er die sog. akzessorischen Symptome ab (Sinnestäuschungen, Wahnideen, katatone Symptome, Auffälligkeiten von Sprache und Schrift).

Eine weitere Operationalisierung des Schizophreniebegriffs nahm Kurt Schneider vor (Schneider 1992). Er definierte Symptome ersten Ranges, denen bei der Diagnosestellung eine besondere

Bedeutung zukommt: Gedankenlautwerden, Hören von dialogischen oder kommentierenden Stimmen, leibliche Beeinflussungserlebnisse, Gedankenentzug, -beeinflussung oder -ausbreitung, Wahnwahrnehmung sowie das Gefühl des Gemachten. Von weit geringerer Bedeutung waren für Schneider die Symptome zweiten Ranges, zu denen er alle übrigen Sinnestäuschungen, Wahneinfälle, Ratlosigkeit, depressive und frohe Verstimmungen sowie erlebte Gefühlsverarmungen zählte.

1.3 Aktuelle diagnostische Kriterien schizophrener Erkrankungen

Tabelle 1-1: Diagnostische Kriterien der Schizophrenie nach ICD-10 und DSM-IV (in Anlehnung an Resch, 2003)

ICD-10	DSM-IV
1. mindestens ein Symptom:	1. mindestens eines der charakteristischen Symptome:
-Gedankenlautwerden, Gedankeneingebung, Gedankenentzug, Gedankenausbreitung	-bizarrer Wahn
-Kontrollwahn, Beeinflussungswahn, Wahnwahrnehmung, Gefühl des Gemachten	-kommentierende oder dialogische Stimmen
-kommentierende oder dialogische Stimmen	
-bizarrer Wahn	2. oder mindestens zwei der folgenden Symptome:
2. oder mindestens zwei der folgenden Symptome:	-Wahn
-anhaltende Halluzinationen jeder Sinnesmodalität	-Halluzinationen
-Neologismen, Gedankenabreißen, Zerfahrenheit	-desorganisierte Sprechweise
-katatone Symptome (Haltungstereotypien, wächserne Biegsamkeit, Mutismus, Stupor, Negativismus)	-grob desorganisiertes oder katatonisches Verhalten
-negative Symptome (Apathie, Sprachverarmung, Affektverflachung, sozialer Rückzug, verminderte soziale Leistungsfähigkeit)	-negative Symptome (flacher Affekt, Alogie, Willensschwäche)
-eindeutige und durchgängige Veränderung des Verhaltens (Ziellosigkeit, Trägheit, Selbstverlorenheit, sozialer Rückzug)	3. soziale/berufliche Leistungseinbußen in einem oder mehreren Funktionsbereichen (Arbeit, soziale Beziehungen, Selbstfürsorge)
3. fast ständig während eines Monats oder länger	4. Krankheitszeichen anhaltend für mindestens sechs Monate, davon mindestens ein Monat mit florider Symptomatik

Die heute benutzten Klassifikationssysteme (DSM-IV und ICD-10) berücksichtigen die Konzepte Kraepelins, Bleulers und Schneiders. Die Weltgesundheitsorganisation definiert in der Interna-

tionalen Klassifikation psychischer Störungen (2000) mehrere Symptomgruppen. Für die Diagnosestellung werden mindestens ein eindeutiges Symptom der Gruppen 1 - 4 (zwei oder mehr, wenn weniger eindeutig) oder mindestens zwei Symptome der Gruppen 4 – 8 verlangt. Gefordert wird ein fast ständiges Vorhandensein der Symptomatik über mindestens einen Monat. Einen Vergleich der beiden Klassifikationssysteme zeigt Tabelle 1-1.

In Anlehnung an klassische Differenzierungen der deutschen Psychiatrie unterscheidet die ICD-10 verschiedene Subtypen der Schizophrenie (paranoide, hebephrene, katatone und undifferenzierte Schizophrenie, Schizophrenia simplex), zudem das schizophrene Residuum und die post-schizophrene Depression.

Abweichend von dieser Einteilung stellte Crow (1980) zwei polare Verlaufstypen schizophrener Erkrankungen einander gegenüber. Patienten mit einer Typ-I-Schizophrenie zeigen ein Vorherrschen positiver Symptome, ein gutes prämorbid funktionelles Niveau, einen akuten Krankheitsbeginn und einen günstigen Verlauf. Demgegenüber wird die Typ-II-Schizophrenie durch die Dominanz negativer Symptome, ein schlechtes prämorbid funktionelles Niveau, einen schleichenden Beginn und eine schlechte Prognose charakterisiert. Die von Crow vorgenommene Subtypisierung erweist sich im Verlauf häufig nicht als stabil und ist damit wenig valide (Häfner et al., 1992). So beginnt die Erkrankung oft mit Negativsymptomen, im Rahmen einer akuten Exazerbation stehen dann vorübergehend produktive, positive Symptome im Vordergrund. Diese zeigen sich unter einer Behandlung meist rückläufig, so dass nach einiger Zeit die Negativsymptomatik wieder das klinische Bild bestimmt. Dennoch ist die Differenzierung von Positiv- und Negativsymptomen nicht nur für die Beschreibung der Querschnittssymptomatik sondern auch für die Untersuchung von Zusammenhängen zwischen bestimmten Symptomkonstellationen und umschriebenen hirmorphologischen Veränderungen bedeutsam.

Ausgehend von dem Konzept von Crow wurden Rating-Skalen (Andreasen et al., 1987) für die Erfassung schizophrener Positiv- und Negativsymptomatik entwickelt, die in der wissenschaftlichen Untersuchung schizophrener Patienten weite Verbreitung gefunden haben. Es werden vier Symptomgruppen zur Positivsymptomatik:

- Halluzinationen
- Wahn
- bizarres Verhalten

- positive formale Denkstörungen

und fünf Symptomgruppen zur Negativsymptomatik unterschieden:

- Affektverflachung
- Alogie (Sprachverarmung)
- Abulie (Willenlosigkeit) – Apathie
- Anhedonie – sozialer Rückzug
- Aufmerksamkeitsstörungen

1.4 Epidemiologie und Verlauf schizophrener Erkrankungen

Untersuchungen zur Prävalenz der Schizophrenie ergaben kulturübergreifend Raten von 1,4-3,9/1000 Einwohner / Jahr. Die Inzidenzrate liegt bei 0,1/1000 und ist ebenfalls in verschiedenen Ländern nahezu gleich (Jablensky, 1995).

Als Erstmanifestation bezeichnet man das erstmalige Auftreten einer zumindest über Tage bis Wochen anhaltenden produktiven psychotischen Symptomatik. Zur Symptomatik gehören:

- inhaltliche Denkstörungen (Wahn; Ich-Störungen)
- Halluzinationen (besonders akustische, aber auch optische und taktile)
- formale Denkstörungen (Denkzerfahrenheit mit Paralogik, Neologismen, Danebenreden, Begriffszerfall sowie Störungen des Gedankenablaufs)
- Störungen der Affektivität (Affektverflachung, Parathymie, Anhedonie, Depression)
- psychomotorische Störungen (Hypo- oder Hyperkinesie)
- neuropsychologische Defizite (Störung der Aufmerksamkeit, des Gedächtnisses und exekutiver Funktionen)
- somatische Symptome (*neurological soft signs*, vegetative Störungen)

Die Mehrzahl der Patienten zeigt im weiteren Verlauf einen Wechsel von produktiv-psychotischen Exazerbationen und Remissionen. Dabei sind die Remissionen nicht immer vollständig. Häufig findet sich eine Residualsymptomatik mit in der Regel vorherrschenden Negativsymptomen. Produktiv-psychotische Episoden kündigen sich oft durch unspezifische Frühwarn-

symptome an. Durch deren frühzeitige Identifizierung ist es möglich, rasch eine antipsychotische Behandlung zu beginnen, die ein Rezidiv verhindern oder zumindest abmildern kann.

Die langfristigen Folgen schizophrener Erkrankungen sind in mehreren Verlaufsstudien untersucht worden, die ähnliche Ergebnisse zeigen (Bleuler et al., 1972, Ciompi et al., 1976, Huber et al., 1979). Nach Huber fanden sich nach langjährigem Verlauf in 22% Vollremissionen, in 43% uncharakteristische, überwiegend durch Negativsymptome geprägte und in 35% charakteristische Residuen, die auch persistierende psychotische Symptome einschlossen. In allen drei Studien fanden sich keine sicheren Prädiktoren für den Langzeitverlauf. In späteren prospektiven Studien wurde diese Frage weiter untersucht. Jablenski et al. (1995) beschrieben folgende Faktoren als prognostisch günstig:

- verheiratet, niedrige expressed-emotion-Indices
- akuter Krankheitsbeginn
- seltenere und kürzere Krankheitsperioden
- gute prämorbid soziale Integration
- extrovertierte oder zylothyme Persönlichkeit

und folgende als prognostisch ungünstig:

- alleinstehend, hohe expressed-emotion-Indices
- schleichender Krankheitsbeginn, initial vorherrschende Negativsymptomatik
- häufiger und länger andauernde Krankheitsepisoden
- prämorbid soziale Isolation.

1.5 Prodromalphase schizophrener Erkrankungen

Im Krankheitsverlauf geht in vielen Fällen dem Auftreten von psychotischen Symptomen eine nichtpsychotische Störung des Erlebens und Verhaltens voraus, die als Prodrom oder Prodromalphase bezeichnet wird. Diese Phase kann als „mentaler Risikozustand“ für eine psychotische Erkrankung (Eaton et al., 1995) verstanden werden.

Untersuchungen zum Frühverlauf schizophrener Erkrankungen wie die retrospektive AgeBeginningCourse (ABC) -Studie von Häfner und Mitarbeitern (1995) zeigen, dass bei ca 75% der untersuchten Patienten der Erstmanifestation der Erkrankung eine fünf bis sechs Jahre dauernde Prodromalphase voranging (Abbildung 1-1). In dieser Phase kommt es bereits zu Beeinträchtigungen der sozialen Anpassungsfähigkeit. Zu den eher unspezifischen Symptomen der Prodromalphase gehören verminderte Konzentration und Aufmerksamkeit, verringerte Antriebskraft und Motivation, depressive Stimmung, Schlafstörungen, Angstgefühle, sozialer Rückzug, Misstrauen, und Reizbarkeit (Yung et al., 1996).

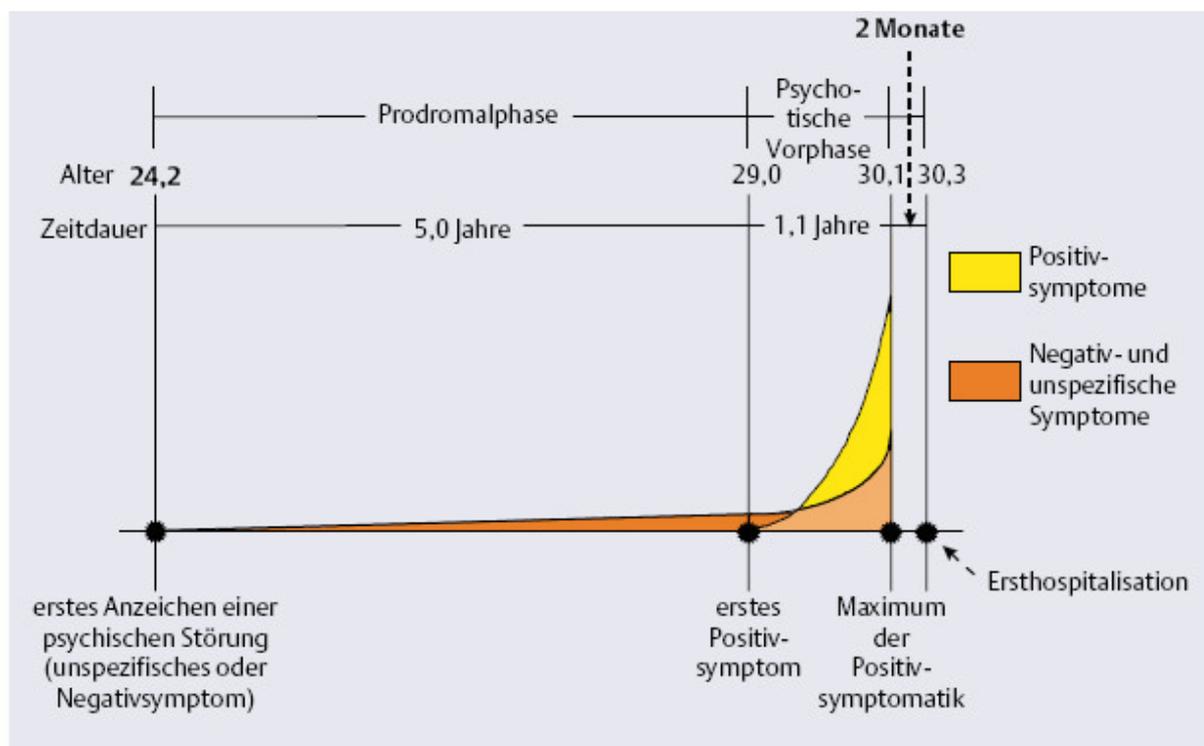


Abbildung 1-1 Frühverlauf der Schizophrenie (Häfner et al., 1995)

Die epidemiologischen Bemühungen seit Mitte der 90er Jahre richteten sich auf die Erfassung von Prodromalkriterien, die eine möglichst gute Risikoabschätzung für den Übergang in eine schizophrene Erkrankung ermöglichen, da die oben genannten unspezifischen Symptome keine sichere Abgrenzung zur Vorphase anderer Erkrankungen (wie Depressionen, Persönlichkeitsstörungen oder Adoleszenzkrise) erlauben.

Im angloamerikanischen Raum war in Anlehnung an die Untersuchungsergebnisse der Melbourne-Arbeitsgruppe um McGorry et al. (1995) besonders das fortgeschrittene Stadium der

Prodromalphase, das dem Übergang in eine Psychose nur wenige Zeit voraus geht, Gegenstand weiterer Untersuchungen (Yung et al. 1996; 1998; 2003). Definiert wurden Kriterien eines *ultra high risk* für das Auftreten einer Psychose, die insbesondere attenuierte psychotische Symptome (APS) und kurzfristige psychotische Symptome (*brief limited intermittent psychotic symptoms* – BLIPS) sowie die Kombination aus Risikofaktoren und Funktionseinbußen umfassen (Tabelle 1-2).

Tabelle 1-2: aus Juckel et al. (2003)

Kriterien des „Ultra-high risk“ Ansatzes der Früherkennung

Vorliegen mindestens eines der folgenden attenuierten psychotischen Symptome, mehrfach über mindestens eine Woche auftretend

- Beziehungsideen
- eigentümliche Vorstellungen oder magisches Denken
- ungewöhnliche Wahrnehmungserlebnisse
- eigenartige Denk- und Sprechweise
- paranoide Ideen

Vorliegen mindestens eines der folgenden kurzfristigen psychotischen Symptome (BLIPS) mit einem Auftreten von weniger als sieben Tagen und nicht häufiger als zweimal pro Woche in einem Monat sowie spontaner Remission

- Halluzinationen
- Wahn
- formale Denkstörungen

Vorliegen eines Risikofaktors (familiäre Belastung mit einer schizophrenen Spektrumstörung oder schizotype Persönlichkeitsstörung beim Patienten) und einem Absinken des globalen Funktionsniveaus (Abfall im GAF-Gesamtwert um mindestens 30%).

In Deutschland entwickelte sich ein alternativer Ansatz, der auf das von Huber (1966) entwickelte Konzept der schizophrenen Basissymptome zurückgeht. Basissymptome treten bereits in der frühen Phase des Prodroms auf. Mit ihrer Hilfe erfasst man also einen Zeitpunkt, zu dem die krankheitsbedingte Beeinträchtigung der Patienten häufig geringer ausgeprägt ist. Ausgehend von diesem Konzept arbeiteten Klosterkötter et al. (2001) eine Reihe von Basissymptomen mit einer prädiktiven Aussagekraft für die Übergangswahrscheinlichkeit in eine psychotische Erkrankung heraus. Insgesamt erkrankten 70 % der Patienten mit Basissymptomen nach durchschnittlich 5,6 Jahren an einer schizophrenen Störung (in der Kontrollgruppe ohne Basissymptome 4% Erkrankungen). Zehn dieser Basissymptome zeigten dabei eine Spezifität von mindestens 0,85, eine po-

sitive prädiktive Stärke von mindestens 0,70 und falsch positive Vorhersageraten unter 7,5%. Zu diesen Basissymptomen mit hohem prädiktiven Wert gehören u.a.:

- Gedankeninterferenz
- Gedankenperseveration
- Gedankendrängen und -blockierung
- Störung der rezeptiven Sprache
- Störung der Diskriminierung von Vorstellungen und Wahrnehmungen bzw. Phantasieinhalten und Erinnerungen
- Eigenbeziehungstendenz
- Derealisation
- optische und akustische Wahrnehmungsstörungen.

Eine Zusammenfassung beider diagnostischer Ansätze führt zur Definition eines psychosefernen und eines psychosenahen (den Kriterien des *ultra-high-risk*-Ansatzes entsprechenden) Prodroms, das eine genauere Abschätzung des individuellen Psychoserisikos ermöglicht und den differenzierten Einsatz entsprechender Interventionsstrategien erlaubt. Den zeitlichen Ablauf bis zur ersten psychotischen Episode veranschaulicht Abbildung 1-2, die diagnostischen Kriterien der Prodromalphase zeigt Tabelle 1-3.

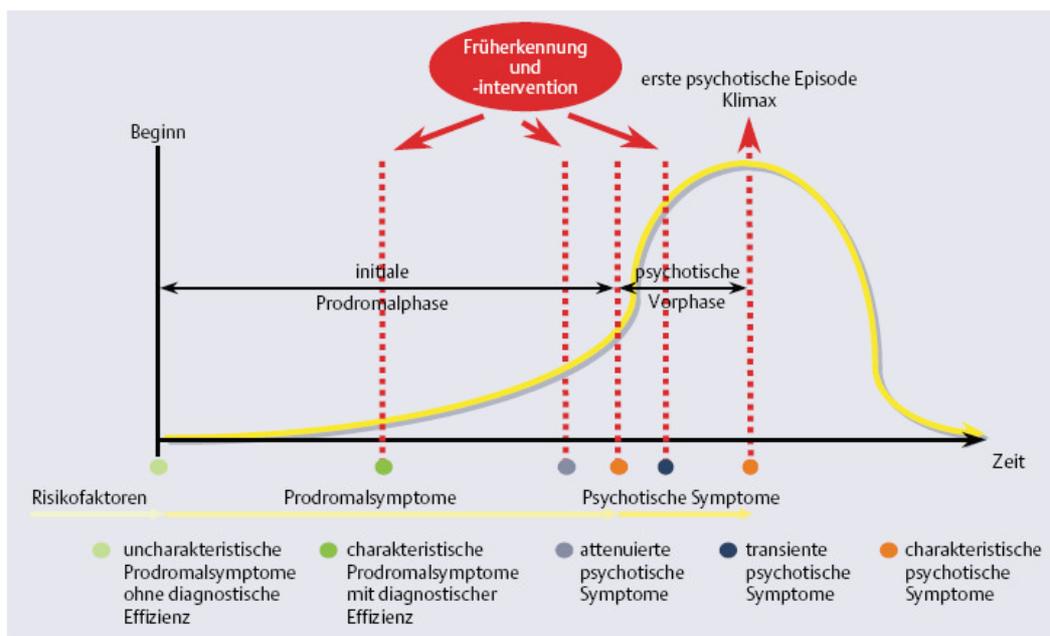


Abbildung 1-2: Modell der Entwicklung einer ersten psychotischen Episode (Bechdolf et al., 2004)

Tabelle 1-3: *in Anlehnung an Bechdolf et al. (2004)*

Definition des psychosefernen und psychosenahen Prodromalstadiums

Diagnosekriterien psychosefernes Prodrom

1. Prädiktive Basissymptome

(mindestens eines während der letzten drei Monate mehrmals wöchentlich):

- Gedankeninterferenzen, -drängen, -jagen, -blockierung
- Zwangähnliches Perseverieren
- Störung der rezeptiven Sprache
- Störung der Diskrimination von Vorstellung und Wahrnehmungen
- Eigenbeziehungstendenz
- Derealisation
- optische Wahrnehmungsstörungen
- akustische Wahrnehmungsstörungen

oder

2. Deutlicher Einbruch im Leistungs- und Funktionsniveau bei vorbestehendem Risiko:

- Reduktion des Global Assessment of Functioning-Scores (nach DSM-IV) um mindestens 30 Punkte über mindestens einen Monat

und

- mindestens einen der folgenden Risikofaktoren:
 - Psychose aus dem schizophrenen Formenkreis bei Blutsverwandten 1. Grades oder
 - Geburtskomplikationen beim Betroffenen

Diagnosekriterien psychosenahes Prodrom

1. Attenuierte psychotische Symptome (APS)

(Vorliegen von mindestens einem der folgenden Symptome und mehrfaches Auftreten über einen Zeitraum von mindestens einer Woche):

- Beziehungsideen
- eigentümliche Vorstellungen oder magisches Denken
- ungewöhnliche Wahrnehmungserlebnisse
- eigenartige Denk- und Sprechweise
- paranoide Ideen

oder

2. Transiente psychotische Symptome (Brief Limited Intermittent Psychotic Symptoms – BLIPS)

(Dauer der BLIPS weniger als 7 Tage und nicht häufiger als 2 mal pro Woche in 1 Monat, spontane Remission, mindestens eines der folgenden Symptome):

- Halluzinationen
- Wahn
- Formale Denkstörungen

1.6 Ätiologie und Pathogenese schizophrener Erkrankungen

Aktuelle Entstehungsmodelle der Schizophrenie gehen überwiegend vom Vulnerabilitäts-Stress-Modell aus (Nuechterlein et al., 1992). Zur Vulnerabilität gehören genetische Faktoren (die durch Zwillings- und Adoptionsstudien belegt sind). Angenommen wird ein polygener Erbgang bei dem keine kausalen jedoch deutliche Hinweise auf risikomodulierende Gene gefunden wurden (Falkai et al., 2006). Ebenfalls zur Vulnerabilität werden neuronale Faktoren (durch Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen bedingt) und sonstige körperliche Faktoren (wie Kopfverletzungen oder toxische Schäden z. B. durch Drogenmissbrauch) gezählt. Diese Faktoren tragen einzeln relativ wenig zum Erkrankungsrisiko bei, werden aber in der Interaktion mit dem genetischen Risiko relevant (Falkai et al., 2006).

Belastende oder traumatische Lebensereignisse bzw. eine unzureichende Bewältigung von Anforderungen (Stress) scheinen der Erkrankung häufig vorauszugehen (McGorry et al., 1995).

1.6.1 Risikofaktoren

Als Risikofaktoren für das Auftreten schizophrener Erkrankungen gelten ein niedriger sozial-ökonomischer Status, der Familienstand „alleinstehend“, Geburt während der Wintermonate sowie Geburtskomplikationen (McNeil, 1991; Kirch, 1993).

Geburtskomplikationen erhöhen das Risiko für eine schizophrene Erkrankung nur um etwa 1%. Diskutiert wird, ob die Geburtskomplikationen selbst Ursache für das erhöhte Risiko sind oder ob die genetische Disposition für schizophrene Erkrankungen gleichzeitig auch ein Risiko für Geburtskomplikationen darstellt.

Der Zusammenhang mit Wintergeburten wird insbesondere unter der Infektionshypothese gesehen. Nach Influenza-Infektionen im zweiten Trimenon kam es zu einer Häufung schizophrener Erkrankungen insbesondere bei Untersuchungen in Skandinavien. Diese Befunde konnten in nachfolgenden Studien nur teilweise repliziert werden. Brown et al. (2004) fanden ein erhöhtes Risiko für schizophrene Erkrankungen nach Influenza-Infektionen während des ersten Trimenons, nicht aber bei Infektionen zu einem späteren Zeitpunkt während der Schwangerschaft.

1.6.2 Prämorbidie Persönlichkeit, psychodynamische und psychosoziale Faktoren

Bereits Bleuler und Kretschmer haben bestimmte Persönlichkeitszüge als Risikofaktor für eine spätere Schizophrenie diskutiert. Kretschmers Konzept der Schizoidie gilt heute als überholt. Die ICD-10 ermöglicht die Diagnose einer schizotypen Persönlichkeitsstörung. Diese ist (als schizophrene Randstörung) dem Kapitel F2 (und damit nicht den Persönlichkeitsstörungen des Kapitels F6) zugeordnet. Sie findet sich gehäuft in Familien mit einem oder mehreren schizophren Erkrankten. Ihre nosologische Stellung gilt als unsicher.

Sigmund Freud postulierte eine Regression Schizophrener zu Denk- und Wahrnehmungsformen früherer Entwicklungsstufen. Psychodynamische Regressionstheorien sind empirisch wenig belegt. Insgesamt wird psychodynamischen Theorien zur Schizophrenieentstehung aktuell mehrheitlich kein besonderer Stellenwert eingeräumt.

Kritische, subjektiv als belastend erlebte Lebensereignisse prägen insbesondere den längeren Krankheitsverlauf. Hinsichtlich ihrer Bedeutung für das erstmalige Auftreten einer schizophrenen Psychose ist die Studienlage weniger eindeutig. Möglicherweise ist die Prodromalphase weniger durch „kritische Lebensereignisse“ im engeren Sinne, sondern vielmehr durch eine mangelnde Bewältigung allgemeiner Alltagsanforderungen geprägt. Eine Reihe von Studien wirft Zweifel daran auf, dass es vor Ausbruch der Erkrankung zu einer Häufung belastender Lebensereignisse kommt, angenommen wird eher ein sich wechselseitig verstärkender Teufelskreis zwischen Prodromalsymptomatik und sog. *life events* (Norman et al., 1993).

Hinsichtlich der familiären Kommunikation muss vor allem das Konzept der High-Expressed-Emotion-Muster (HEE) Erwähnung finden. Es beschreibt die Häufigkeit kritisierender Kommentare innerhalb der Familie sowie die allgemeine Feindseligkeit und Überbehütung/Entmündigung. Diese Faktoren scheinen insbesondere auf das Rezidivrisiko Einfluss zu nehmen. Allerdings sind diese Befunde nicht spezifisch für schizophrene Erkrankungen. Außerdem muss das Auftreten von HEE als interaktives Geschehen aufgefasst werden, da auch die Erkrankung eines Familienmitgliedes Einfluss auf die familiäre Kommunikation hat.

1.6.3 Genetische Veränderungen

Sowohl durch Untersuchungen zur familiären Häufung als auch durch Zwillings- und Adoptionsstudien ist der Einfluss genetischer Faktoren bei der Entstehung schizophrener Erkrankungen gut belegt. Offensichtlich sind verschiedene Genloci von Bedeutung. Möglicherweise lassen sich verschiedene genetische Subtypen unterscheiden. Gegenwärtig finden sich bestätigte Hinweise für drei Dispositionsgene: das Dysbindin-Gen, das Neuregulin-1-Gen und das G72/DAOA-Gen. Alle drei Gene spielen in Prozessen der Hirnentwicklung eine Rolle (Falkai et al., 2006). Interessanterweise wurden bei Trägern des Risikohaplotyps des Neuregulin-1-Gens signifikant kleinere Hippocampus-Volumina bei schizophrenen Erkrankten als auch ihren erstgradig Verwandten gemessen (Falkai et al., 2006)

Eineiige Zwillinge zeigen mit ca. 50 % eine deutlich höhere Konkordanz als zweieiige Zwillinge mit ca. 10 %. Auch Kinder schizophrener Erkrankter haben ein deutlich erhöhtes Risiko, ebenso Geschwister mit 10% (Maier et al., 1999). Dennoch treten die meisten Schizophrenien sporadisch auf.

1.6.4 Neurochemische Veränderungen

Eine große Bedeutung unter den neurochemischen Erklärungsmodellen schizophrener Erkrankungen kommt der Regulationsstörung des Dopaminstoffwechsels zu. Angenommen wird eine dopaminerge Überaktivität im limbischen System und eine dopaminerge Unteraktivität im Frontalhirn. Die Dopaminhypothese basiert wesentlich auf der Tatsache, dass die meisten der in der Schizophrenie-Behandlung wirksamen antipsychotischen Medikamente zu einer Blockade der Dopamin-D2-Rezeptoren führen (Falkai et al., 2006). Gestützt wird diese Hypothese auch durch die Beobachtung, dass die Einnahme hochdosierter Amphetamine, die vor allem die Freisetzung von Dopamin fördern, Psychosen induziert, die schizophrenen Psychosen ähneln. Außerdem konnte gezeigt werden, dass die Dopaminfreisetzung nach Amphetaminstimulus bei schizophrenen Patienten stärker ausfällt als bei Gesunden (Abi-Dargham et al., 1998). Andere Untersuchungen weisen eine erhöhte Dopaminsynthesekapazität bei Patienten mit schizophrenen Erkrankungen nach (Hietala et al., 1994).

Parallel zum Dopaminstoffwechsel wird eine Störung des Glutamatstoffwechsels diskutiert. Grundlage dafür bildet die Beobachtung, dass Phenylcyclidin (PCP) ebenfalls ein psychotisches Zustandsbild mit Positiv- und Negativsymptomatik induzieren kann. Obwohl PCP mit verschie-

denen Transmittersystemen interagiert, wird für die beschriebenen Effekte der glutamaterge NMDA-Rezeptor verantwortlich gemacht, an dem PCP seine antagonistische Wirkung entfaltet. (Halberstadt, 1995). Auch die Gabe des NMDA-Antagonisten Ketamin führt zu psychotischen Symptomen und zu einer Dopaminfreisetzung im Striatum (Smith et al., 1998). Untersuchungen der Dichte der NMDA-Rezeptoren ergaben überwiegend eine Erhöhung im präfrontalen Kortex und im Putamen, die als Folge einer möglicherweise reduzierten Glutamatfreisetzung in diesen Hirnarealen interpretiert werden kann. Messungen der Glutamatkonzentration in verschiedenen Hirnarealen weisen Veränderungen sowohl bei Ersterkrankten als auch bei chronische kranken Schizophrenen nach (Theberge et al., 2002 und 2003).

Da neuere (atypische) Antipsychotika außer einer dopaminergen insbesondere auch eine serotonerge Wirkung entfalten und diese Medikamente auch einen Einfluss auf die Negativsymptomatik ausüben, gewannen Untersuchungen zur Rolle des Serotonins in der Pathogenese der Schizophrenie in den letzten Jahren eine zunehmende Bedeutung. Konzentrationsbestimmungen im Liquor und im postmortalen Hirngewebe sowie Messungen der Rezeptordichte erbrachten widersprüchliche Ergebnisse (Roth et al., 2004).

Zusammengefasst legen diese Ergebnisse nahe, dass es sich bei den neurochemischen Veränderungen im Rahmen schizophrener Erkrankungen nicht um solche eines einzelnen Transmittersystems handelt, sondern vielmehr eine Dysbalance zwischen verschiedenen Transmittersystemen zu bestehen scheint.

1.6.5 Hirnorganischer Veränderungen: Post-mortem-Befunde

Schon Kraepelin und Bleuler gingen davon aus, dass der Schizophrenie eine organische Hirnerkrankung zugrunde liegt. Im späten 19. und frühen 20. Jahrhundert waren es vor allem die post-mortem-Untersuchungen, die nach einer Bestätigung dieser These suchten und sehr widersprüchliche Ergebnisse erbrachten (z. B. Hecker, 1871). Ab Ende der 70er Jahre des 20. Jahrhunderts erlebte die Hirnforschung durch die Verbreitung der Computertomographie einen neuen Aufschwung (z. B. Johnstone et al., 1976), der sich Ende der 80er Jahre - nach Einführung der Magnetresonanztomographie - fortsetzte.

Neuere post-mortem-Untersuchungen zeigten Veränderungen im limbischen System und im Temporallappen (einschließlich des Amygdala-Hippocampus-Komplexes und des Gyrus parahippocampalis) sowie Erweiterungen des Temporalhorns des lateralen Ventrikels, der an diese

Strukturen angrenzt. Andere Untersuchungen berichteten ein insgesamt kleineres Hirnvolumen bei schizophren erkrankten Patienten und Auffälligkeiten im Bereich des Gyrus cinguli und der Basalganglien (Übersicht bei Shenton et al., 2001).

Auch beidseitige Volumenminderungen im Bereich des Thalamus konnten bei schizophrenen Patienten in post-mortem-Untersuchungen nachgewiesen werden (Danos et al., 2003). Teilweise konnten durch post-mortem-Untersuchungen Befunde von MRT-Untersuchungen nicht bestätigen. So fanden z.B. Supprian et al. (2000) keine Minderungen des Kleinhirnvolumens bei schizophrenen Patienten, ein Befund, der im Widerspruch zu einer Reihe von MRT-Untersuchungen steht.