

1. EINLEITUNG

1.1. SCHIZOPHRENIE

1.1.1. Begriff und Entwicklung des Krankheitsmodells

Schizophrenie bezeichnet eine psychotische Erkrankung (bzw. eine Gruppe psychotischer Erkrankungen) mit komplexer und oft heterogener Symptomatik. Der Begriff der Schizophrenie, zusammengesetzt aus den griechischen Begriffen σχιζειν (spalten) und φρενοσ (Zwerchfell, im weiteren Sinne auch Geist), betont hierbei die Spaltung der Ich-Integrität oder Ich-Funktionen als psychopathologisches Merkmal. Insgesamt umfaßt die Psychopathologie der Erkrankung jedoch zahlreiche verschiedene Phänomene in Bereichen des Denkens und Wahrnehmens, sowie der Affektivität und des Sozialverhaltens, ferner auch eine Reihe kognitiver Störungen. Die Schwierigkeit einer biologischen Deskription liegt vor allem in der Komplexität und Heterogenität der Symptome, sowohl innerhalb der Störung, wie auch im Verlauf. Die Genese des Krankheitsbegriffes und des Konzeptes der Schizophrenie sind daher Grundlage eines psychopathologischen wie auch biologischen Verständnisses dieser Erkrankung bzw. Gruppe von Störungen.

Das Konzept der Schizophrenie entwickelt sich gegen Ende des 19. Jahrhunderts als eine Synthese bis dahin separater nosologischer Entitäten. Diese beinhalten insbesondere die heute als psychotische Erkrankungen (früher als „endogene Psychosen“ subsumiert) aufgefassten Störungen, welche bis dahin uneinheitlich diagnostiziert wurden. So gibt es gegen Mitte des 19. Jahrhunderts in der Einteilung psychiatrischer Erkrankungen eine gewisse Übereinstimmung hinsichtlich des Delirium (vornehmlich bei körperlichen Erkrankungen), der Demenz (Dementia bei Ph. Pinel, Amentia senilis, resp. acquisita bei Cullen) und der Melancholie; die Ordnung der "vierten Kategorie" mit ihren verschiedensten Spielarten des "Irreseins" oder der "Verrücktheit" ("madness" im Englischen, "manie" im Französischen) bleibt dagegen lange umstritten (Cutting 1997). Erst Emil Kraepelin (1855-1926) führt 1893 mit seinem Konzept der Dementia praecox eine Entität ein, welche dem heute als

Schizophrenie bezeichneten Krankheitsbild als Grundlage dient (Kraepelin 1893). Sie baut auf dem schon von Bénédict Augustin Morel (1809-1873) für eine der Hebephrenie ähnlichen Störung eingeführten Begriff der „Démence precoce“ auf (Morel 1852), entwickelt diesen jedoch weiter, um ihn durch weitere bis dahin separat betrachtete Krankheitsbilder zu ergänzen (Hoenig 1995). Kraepelin eint dabei verschiedene frühere Einzelkonzepte der Zeit, so die Hebephrenie Heckers (Hecker 1871), die Katatonie ("Spannungsirresein") Kahlbaums (Kahlbaum 1874) und die Dementia paranoides, schrittweise zu einer nosologischen Entität (Ackerknecht 1957). Einen wichtigen Kernaspekt stellt hierbei die Betrachtung des klinischen Verlaufs dar: die Dementia praecox führt nach den einzelnen Schüben der Erkrankung in eine Chronifizierung, bei welcher der ursprüngliche psychische Zustand (insbesondere das kognitive Funktionsniveau) nicht mehr erreicht wird, und mündet so in ein Residuum bzw. einen Defektzustand. So grenzt sie sich bei Kraepelin von dem "manisch-depressiven Irresein" (heute in der Gruppe der bipolaren affektiven Störungen) ab, welches einen phasenhaften Verlauf mit (weitgehend) vollständiger Remission zeigt. Bei Kraepelin reiht sich diese Dementia praecox mit anderen anfangs noch separaten Entitäten (z.B. Dementia paranoides) in die Gruppe der degenerativen Erkrankungen ein (Kraepelin 1893, Hoenig 1995).

Den Begriff der Schizophrenie führte dann erst Eugen Bleuler (1857-1939) mit seiner Schrift "Dementia Praecox oder Gruppe der Schizophrenien" (Bleuler 1911) ein. Eugen Bleuler unterscheidet Grundsymptome und akzessorische Symptome. Wiederum liegt ein Kernaspekt der Beschreibung der Erkrankung auf der Psychopathologie, insbesondere der akuten psychotischen Episode. Zu Kernbereichen schizophrener Psychopathologie bei Bleuler werden Affekt, Assoziation (formale Denkstörungen), Ambivalenz, und Autismus.

In der nachfolgenden Zeit etabliert sich das Konzept der Schizophrenie und es entstehen detailreiche klinische Schilderungen schizophrener Patienten (Mayer-Gross 1932, Gruhle 1932, Jaspers 1913). Neben der Diskussion um Unterformen (Kolle 1955, Huber 1957), bleibt die diagnostische Abgrenzung zu anderen psychotischen Störungen Kernpunkt der Forschung. Einen wichtigen Beitrag zur Psychopathologie der Schizophrenie leistet Kurt Schneider mit seiner Einteilung der Symptome ersten und

zweiten Ranges (Schneider 1992), wobei zu den Symptomen 1. Ranges unter anderem zählen: „Gedankenlautwerden, Hören von Stimmen in der Form von Rede und Gegenrede, Hören von Stimmen, die das eigene Tun mit Bemerkungen begleiten, leibliche Beeinflussungserlebnisse, Gedankenentzug und andere Gedankenbeeinflussungen, Gedankenausbreitung, Wahnwahrnehmung, sowie alles von andern Gemachte und beeinflusste auf dem Gebiet des Fühlens, Strebens (der Triebe) und des Wollens“ (Schneider 1992). Somit werden andere Halluzinationen, Wahneinfälle und Affektstörungen als Symptome 2. Ranges aufgefasst. Die weitere Entwicklung, nicht zuletzt auf der Grundlage der Arbeiten Schneiders, mündet dann schließlich in operationalisierte diagnostische Leitlinien, vor allem der ICD der Weltgesundheitsorganisation WHO (Dilling et al. 1994) und des DSM der Amerikanischen Psychiatrischen Gesellschaft APA (Sass et al. 1996). Diese unterscheiden als Unterformen die paranoide bzw. paranoid-halluzinatorische, hebefrene bzw. desorganisierte und katatone Schizophrenie, ferner die undifferenzierten Formen und die Schizophrenia simplex. Die Versuche einer genaueren psychopathologischen Klassifikation, wie sie bei Leonhard in einer „differenzierten Psychopathologie der endogenen Psychosen“ gipfeln (Leonhard 1957, Leonhard 2003), können sich bisher nicht durchsetzen. Die Einteilung in zwei Typen der Erkrankung bei Crow (Typ I mit vorwiegend akuter, „positiver“ Symptomatik, gutem Ansprechen auf Neuroleptika und günstigerer Prognose; Typ II mit Negativsymptomatik, schleichendem Verlauf und schlechterer Prognose) (Crow 1980b, Crow 1980a) ist einer dimensionalen Betrachtungsweise positiver und negativer Symptome gewichen, welche zu unterschiedlichen Anteilen und zeitlich veränderlich auftreten können.

1.1.2. Epidemiologie, Diagnostik und Klinik der Schizophrenie

Das Lebenszeitrisiko, an einer Schizophrenie zu erkranken, liegt etwa bei 1% (0,5-1,6%), wobei das Verhältnis der Inzidenz für die Ersterkrankung von 0,17-0,54 pro 1000 Einwohnern bei einer Prävalenz von 1,4-4,6 pro 1000 Einwohnern den meist chronischen Verlauf der Erkrankung widerspiegelt (Jablensky 2003). Die gängige Auffassung, daß die Störung in allen Ethnien in etwa gleicher Inzidenz auftaucht, ist nach neueren Erkenntnissen zweifelhaft geworden (McGrath 2006). Männer und Frauen

erkranken etwa gleich häufig, jedoch zeigt sich ein deutlicher Unterschied im Alter bei Ersterkrankung, welcher bei Männer gegen Ende der zweiten und zu Beginn der dritten Lebensdekade liegt, bei Frauen mehrere Jahre später, etwa zum Ende des dritten Lebensjahrzehntes. Klinische Beobachtungen legen nahe, dass der Verlauf bei Männern häufiger schwerer ist. Ferner finden sich Hinweise auf jahreszeitliche Schwankungen, deren Ursache unklar ist. Über den individuellen Krankheitsfall hinaus zeigt sich eine erhebliche gesellschaftliche Konsequenz, wodurch die Schizophrenie zur einer der schwerwiegendsten und auch gesundheitsökonomisch gewichtigsten Krankheiten wird. Für die Diagnose der Schizophrenie gibt es aktuell zwei wesentliche operationalisierte Schemata, die in Forschung und klinischer Praxis Bedeutung haben: das DSM (Diagnostic and Statistical Manual) der American Psychiatric Association, zuletzt in der vierten Revision als DSM-IV (Sass et al. 1996) bzw. DSM-IV-TR, sowie die ICD (International Classification of Diseases) der Weltgesundheitsorganisation WHO, aktuell in der zehnten Version als ICD-10 (Dilling et al. 1994), welche in Deutschland die größere praktisch-klinische Bedeutung erlangt hat. Für beide Systeme liegen „Checklisten“ bzw. strukturierte diagnostische Interviews (SCAN für ICD-10 bzw. SKID für DSM) als operationalisierte diagnostische Hilfsmittel vor. Die Unterschiede ergeben sich zum einen in der Wichtung einzelner Symptome, der Unterformen und der zeitlichen Kriterien für die Mindestdauer der Erkrankung (insbesondere der psychotischen Episode im engeren Sinne).

Der klinische Verlauf der Schizophrenie kann in drei Abschnitte unterteilt werden. In der Prodromalphase der Erkrankung sind schon Wochen und Monate, manchmal Jahre vor Beginn der eigentlichen Erkrankung erste Symptome zu erkennen. Diese können sozialen Rückzug, affektive Veränderungen (insbesondere depressive Verstimmungen) und erste präpsychotische Veränderungen des Denkens beinhalten, sind jedoch diagnostisch oft wenig spezifisch. Die Entwicklung hin zur Erstmanifestation einer schizophrenen Psychose ist von Conrad eingehend untersucht worden, der die Phasen des Tremas, der apophänen und apokalyptischen Phase abgrenzt, welche dann über die Konsolidierung in Residualzustände überzugehen vermögen (Conrad 1959).

Der eigentliche Erkrankungsbeginn der Schizophrenie liegt zumeist in der späten Adoleszenz, bei einigen Patienten schon in der frühen Jugend (Hirsch und Weinberger

2003). Erstmanifestationen jenseits des 40. Lebensjahres geben Anlaß zu differentialdiagnostischen Überlegungen, wobei der Status der „Spätschizophrenien“ unklar bleibt. In der psychotischen Episode manifestiert sich dann die Vielfalt schizophrener Psychopathologie (Mayer-Gross 1932), welche von formalen Denkstörungen (z.B. assoziativer Lockerung, Gedankenabriß, Inkohärenz etc.), über Wahngedanken unterschiedlicher Systematisierungsgrade und Dynamik, Ich-Störungen bis zu Halluzinationen, aber auch verschiedene affektive Symptome (z.B. verflachten Affekt, Parathymie) und Anhedonie oder Abulie reichen können. Neben diesen geschilderten Symptomen treten mannigfaltige psychopathologische Phänomene auf, die Gegenstand zahlreicher klinisch-psychopathologischer Untersuchungen sind (Mayer-Gross 1932). Zumeist werden heute diese Phänomene in Positivsymptome (z.B. Halluzinationen) und Negativsymptome (z.B. Antriebsdefizit, Abulie) klassifiziert (Andreasen et al. 1990) und können mittels standardisierter psychopathologischer Skalen erfasst werden (Farmer et al. 2002).

Nach der akuten psychotischen Episode folgt die Remission, welche bei vielen Patienten trotz pharmakologischer oder anderer Behandlungen unvollständig ist. Das Ausmaß der kognitiven Beeinträchtigung ist hierbei sehr variabel. Selbst wenn die Erkrankung chronisch im Sinne wiederholter psychotischer Episoden („Exacerbationen“) verläuft, erreichen einige Patienten annähernd das kognitive Ausgangsniveau und können im familiären, beruflichen und gesamtsozialen Verbund bestehen, während bei einigen der Verlauf progredient schlechter zur Ausbildung eines „Residuums“ führt. Letzteres kann den Verlust allgemeiner Interessen, Berufsunfähigkeit, soziale Isolation und deutliche kognitiven Defiziten beinhalten, die es den betroffenen Menschen nicht mehr erlauben, ein selbständiges Leben zu führen. Im Verlauf der Schizophrenie kommt es oft zu einer Wiederholung der akuten psychotischen Episode und der darauf folgenden Remission.

In der Gruppe der Schizophrenien aufgeführt sind auch die schizoaffektiven Störungen (in der ICD-10 z.B. als eigene Gruppe unter F25 verschlüsselt). Diese Störung hat spätestens seit den Fallbeschreibungen durch Kasanin 1933 Aufnahme in die Taxonomie psychiatrischer Störungen gefunden (Kasanin 1994), aber ihr nosologischer Status ist nicht abschließend geklärt (Sauer 1988, Marneros und Tsuang 1986). Jedoch

gibt es zahlreiche psychopathologische wie biologische Ähnlichkeiten und Überlappungen, sodaß heute die schizoaffectiven Psychosen oft als eine Variante im schizophrenen Spektrum aufgefasst werden, wengleich diese Ansicht nicht unumstritten ist.

In neueren Modellen und Ansätzen zur Klassifikation psychiatrischer Erkrankungen wird häufig die Schizophrenie nicht isoliert betrachtet sondern stellt den Kern eines „schizophrenen Spektrums“ dar (Siever und Davis 2004). Dieses umfasst neben der Schizophrenie zum einen die schizoaffectiven Psychosen (Sauer 1988), andererseits aber auch Störungsbilder, welche psychopathologische Ähnlichkeiten zeigen, jedoch auch ohne psychotische Phänomene einhergehen; diese sind in DSM-IV als schizotypische Persönlichkeitsstörung („schizotypal personality disorder“) konzeptualisiert (Siever und Gunderson 1983, Torgersen 1985). Neben Symptomen wie magischem Denken oder Beziehungserleben, analog der Positivsymptomatik bei Schizophrenie, jedoch nicht wahnhaft, besticht hier häufig eine soziale Distanzierung, affektive Kälte oder ein Fehlen zwischenmenschlicher Kontakte (Sass und Jünemann 2001, Gross 2001). Die Schizotypie im weiteren Sinne wird hierbei meist in drei oder vier Dimensionen erfasst, wobei neben positiven und negativen schizotypen Zügen noch Nonkonformität („nonconformity“) und gelegentlich eine Dimension zu Angst bzw. kognitiver Desorganisation („social anxiety“ bzw. „cognitive disorganization“) aufgeführt werden (Vollema und van den Bosch 1995). Neuere Befunde zeigen auch kognitive Defizite bei Patienten mit schizotypischer Persönlichkeitsstörung, welche sich im neuropsychologischen Profil von denen anderer Persönlichkeitsstörungen unterscheiden (Mitropoulou et al. 2002). Von Bedeutung sind auch Untersuchungen zur prämorbidem Persönlichkeit schizophrener Patienten, welche Einzug in die Kontinuumshypothese gefunden haben (Erkwoh et al. 2003).

Insgesamt zeigen sowohl ICD-10 wie auch DSM-III-R bzw. DSM-IV hohe Reliabilität in der Diagnosestellung für Schizophrenie. Differentialdiagnostische Erwägungen bei Schizophrenie sind vor allem in der Abgrenzung von anderen psychotischen Störungen zu stellen, insbesondere organischer und affektiver Psychosen. Psychosen im Rahmen nachweisbarer anderer Grunderkrankungen (z.B. Intoxikationen oder metabolische Störungen) weichen meist in ihrer Phänomenologie ab, insbesondere aber im Verlauf.

Die symptomatischen Psychosen bei Epilepsie (insbesondere der Temporallappenepilepsien) stehen der Schizophrenie phänomenologisch noch am nächsten (Lishman 1997, Trimble 1991), was einen wichtigen Ausgangspunkte für die neurobiologische Untersuchung der Schizophrenie darstellt, hierbei insbesondere die Beziehung der psychotischen Episode zu Funktionen des medialen Temporallappens.

1.1.3. Neurobiologie der Schizophrenie

Folgt man dem Diktum Griesingers, daß Erkrankungen des Geistes Erkrankungen des Gehirnes sein (Griesinger 1871), so liegt auf der Hand, die Schizophrenie mit anatomischen, physiologischen und anderen biologischen Methoden zu untersuchen.

Schizophrenie ist eine maßgeblich genetisch bedingte Erkrankung. Wie aus zahlreichen Zwillings- und Adoptionsstudien belegt werden kann (Erlenmeyer-Kimling 2000), steigt die Wahrscheinlichkeit für eine schizophrene Psychose bei Verwandten mit positiver Familienanamnese, so etwa bei Kindern mit einem schizophren erkranktem Elternteil auf ca. 5-10 %, bei eineiigen Zwillingen auf bis zu ca. 45 % (Hirsch und Weinberger 2003). Die Heritabilität der Schizophrenie, wie sie in Heritabilitätsindices berechnet werden kann, wird auf ca. 80 % geschätzt (Cannon et al. 1998). Hieraus ist aber auch ersichtlich, daß die Penetranz der Erkrankung weniger als 100% beträgt, bzw. andere Faktoren einen Einfluß haben müssen. Diese sind nicht unbedingt nur reine Umwelteinflüsse (Singh et al. 2004). Aktuelle Modelle der Ätiopathogenese gehen neben der erblichen Prädisposition auch von epigenetischen Einflüssen, z.B. DNA-Methylierung (Abdolmaleky et al. 2004, Petronis et al. 2003), ferner prä- und perinatalen Schädigungen (Cannon et al. 2002, Verdoux und Sutter 2002) oder postnatalen Umwelteinflüssen (Cannon et al. 2003) als mitbedingenden Faktoren aus.

Molekulargenetisch stellt sich die Schizophrenie als komplexe Erkrankung dar, welche nicht auf ein Gen, einfache Mutation oder Translokationen zurückzuführen scheint. Neuere molekulargenetische Untersuchungen haben mehrere Genloci identifiziert, welche als Suszeptibilitätsgene für Schizophrenie gelten können, unter anderem das in Faserzügen und präterminalen glutamatergen Neuronen des Hippocampus vorkommende Strukturprotein Dysbindin (bzw. dystrobrevin-binding protein 1, DTNBP-1), ferner andere Strukturproteine wie Neuregulin-1, „disrupted in