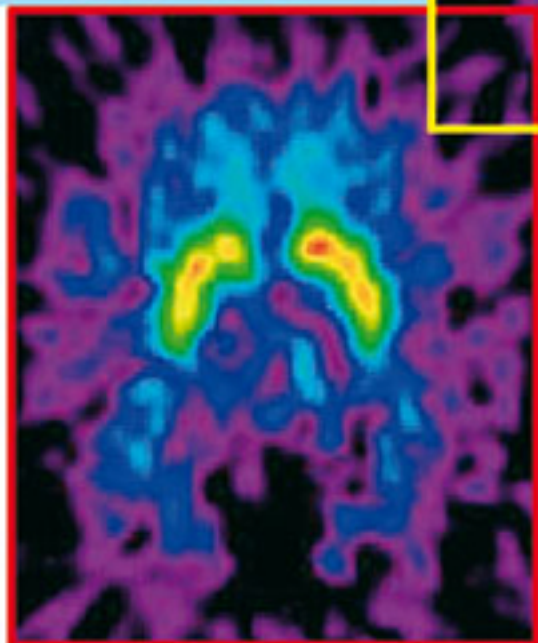
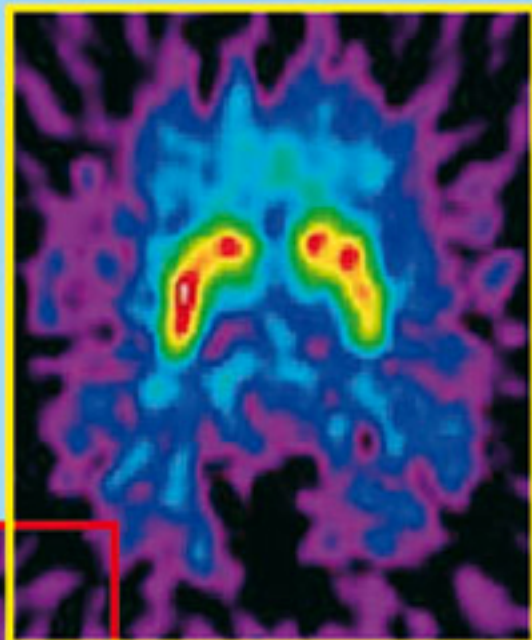


Forum Neuroscience Schizophrenie

Herausgegeben von
Manfred Spitzer

Unter Mitarbeit von
Susanne Erk
Hans Förstl
Gerhard Gründer
Thomas Jahn
Michael Koch
Thomas Messer
Marcella Rietschel
Max Schmauß
Henrik Walter





Forum Neuroscience Schizophrenie

Herausgegeben von
Manfred Spitzer

Mit Beiträgen von

Susanne Erk
Hans Förstl
Gerhard Gründer
Thomas Jahn
Michael Koch
Thomas Messer
Marcella Rietschel
Max Schmauß
Manfred Spitzer
Henrik Walter

57 Abbildungen
12 Tabellen

Georg Thieme Verlag
Stuttgart · New York

*Bibliografische Information
der Deutschen Nationalbibliothek*

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

© 2006 Georg Thieme Verlag KG
Rüdigerstraße 14
D-70469 Stuttgart
Unsere Homepage: <http://www.thieme.de>
Printed in Germany

Umschlaggestaltung: Thieme Verlagsgruppe
Umschlaggrafik: Thieme Verlagsgruppe
Grafiken: Ziegler + Müller, Kirchentellinsfurt
Satz: Ziegler + Müller, Kirchentellinsfurt
Druck und Buchbinder: Grafisches Centrum
Cuno, Calbe

ISBN 3-13-133551-3
ISBN 978-3-13-133551-7

1 2 3 4 5 6

Wichtiger Hinweis: Wie jede Wissenschaft ist die Medizin ständigen Entwicklungen unterworfen. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Erkenntnisse, insbesondere was Behandlung und medikamentöse Therapie anbelangt. Soweit in diesem Werk eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Autoren, Herausgeber und Verlag große Sorgfalt darauf verwandt haben, dass diese Angabe **dem Wissensstand bei Fertigstellung des Werkes** entspricht.

Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. **Jeder Benutzer ist angehalten**, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und gegebenenfalls nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in diesem Buch abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht worden sind. **Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers.** Autoren und Verlag appellieren an jeden Benutzer, ihm etwa auffallende Ungenauigkeiten dem Verlag mitzuteilen.

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden **nicht** besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Das Werk, einschließlich aller seiner Teile, ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Vorwort

Dieses Buch entstand aus einem Experten-Workshop im Thieme-Verlagshaus, Stuttgart. Sein Thema ist das Neueste aus der Neurowissenschaft zur Schizophrenie. Zur Erarbeitung des Werkes trafen sich sieben Experten, die zunächst aus der Perspektive ihres Faches vortrugen und danach ausführlich miteinander diskutierten: eine Expertin für genetische Forschung im Bereich der Psychiatrie, ein Neurobiologe und Tierexperimentator, zwei Bildgeber – einmal mit Schwerpunkt Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und einmal mit Schwerpunkt funktionelle Magnet-Resonanz-Tomographie (fMRT) sowie drei klinisch tätige und zugleich forschende Psychiater.

Bei diesem vergleichsweise kleinen Meeting ohne Publikum hatte jeder Teilnehmer die Gelegenheit, die Perspektive seines Faches nach eigenem Ermessen darzustellen sowie die Themen in den Diskussionen zu setzen und alles frei und ohne Vorgaben zu kommentieren. Dieses Meeting und dieses Buch boten den Teilnehmern die Gelegenheit, einmal so frei und spekulativ zu formulieren, wie sie es sich im normalen Wissenschaftsbetrieb vielleicht nicht trauen würden. Sie konnten in diesem Buch einen etwas verwegeneren Ausblick wagen und ihre ganz persönliche Meinung äußern, was ihr Gebiet in Zukunft zum Erkenntnisgewinn bei der Schizophrenie beitragen wird.

Das vorliegende Buch wendet sich aber nicht an die Frontline der Schizophrenieforscher, sondern in erster Linie an den Psychiater in der Patientenversorgung in Klinik und Praxis. Es ist daher auch im Hinblick auf praktische Relevanz verfasst.

Ich bedanke mich noch einmal bei allen, die das Meeting und das Buch ermöglicht haben, beim Thieme Verlag für die Organisation sowie bei den Pharmaunternehmen Bristol-Myers Squibb und Otsuka Pharma für die Ausrichtung.

Ulm, im September 2006

Manfred Spitzer

Autorenverzeichnis

Herausgeber

Prof. Dr. med. Dr. phil. Manfred Spitzer
Universität Ulm
Psychiatrische Universitätsklinik
Leimgrubenweg 12 – 14
(Klinikbereich Safranberg)
D-89075 Ulm

Erstautoren

Dr. med. Susanne Erk
Abteilung Medizinische Psychologie
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Universitätsklinik Bonn
Sigmund-Freud-Straße 25
D-53105 Bonn

Prof. Dr. med. Hans Förstl
Klinikum rechts der Isar der TU München
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie
und Psychotherapie
Ismaninger Straße 22
D-81675 München

Univ.-Prof. Dr. med. Gerhard Gründer
Universitätsklinikum Aachen
RWTH Aachen
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Pauwelsstraße 30
D-52074 Aachen

Prof. Dr. phil. Thomas Jahn
Klinikum rechts der Isar der TU München
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie
und Psychotherapie
Ismaninger Straße 22
D-81675 München

Prof. Dr. rer. nat. Michael Koch
Universität Bremen
Institut für Hirnforschung II
Abt. Neuropharmakologie
Leobener Straße Gebäude NW2
D-28359 Bremen

Dr. med. Thomas Messer
Bezirkskrankenhaus Augsburg
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Dr.-Mack-Straße 1
D-86156 Augsburg

Prof. Dr. med. Marcella Rietschel
Abteilung für Genetische Epidemiologie
in der Psychiatrie
Zentralinstitut für Seelische Gesundheit,
Mannheim
D-68159 Mannheim

Prof. Dr. med. Max Schmauß
Bezirkskrankenhaus Augsburg
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Dr.-Mack-Straße 1
D-86156 Augsburg

Prof. Dr. med. Dr. phil. Henrik Walter
Abteilung Medizinische Psychologie
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Universitätsklinik Bonn
Sigmund-Freud-Straße 25
D-53105 Bonn

Inhaltsverzeichnis

Teil 1

Genetik schizophrener Störungen ... 1

Marcella Rietschel

Diskussion zu Teil 1 ... 9

Teil 2

Tiermodelle für schizophrene Erkrankungen ... 17

Michael Koch

Diskussion zu Teil 2 ... 31

Teil 3

PET und Schizophrenie ... 33

Gerhard Gründer

Diskussion zu Teil 3 ... 45

Teil 4

FMRT: ein Instrument der psychischen Grundlagenforschung ... 49

Henrik Walter, Susanne Erk

Diskussion zu Teil 4 ... 63

Teil 5

Kognition bei Schizophrenie ... 65

Hans Förstl, Thomas Jahn

Diskussion zu Teil 5 ... 76

Teil 6

Neurobiologische Grundlagen der Schizophrenie ... 80

Manfred Spitzer

Diskussion zu Teil 6 ... 96

Teil 7

Aripiprazol – Prototyp eines Dopamin-Serotonin-System-Stabilisators ... 98

Max Schmauß, Thomas Messer

Diskussion zu Teil 7 ... 109

Was haben wir jetzt insgesamt besser an der Schizophrenie verstanden? ... 111

Sachverzeichnis ... 113

Teil 1

Genetik schizophrener Störungen

Marcella Rietschel

In diesem Beitrag zur Genetik schizophrener Störungen werden zur besseren Verständlichkeit der Thematik auch einige Grundlagen der Genetik vermittelt. In der nachfolgenden ausführlichen Diskussion geht es u. a. darum, welche Auswirkungen die neuen Erkenntnisse molekulargenetischer Forschung in der Praxis haben können und wie damit umzugehen wäre.

1 Familiäre Häufung, Zwillingsforschung, Risikofaktoren der Schizophrenie

Schizophrene Störungen zählen weltweit zu den Hauptursachen gesundheitlicher Beeinträchtigung (Murray und Lopez, 1996). Sie haben eine Lebenszeitprävalenz von ca. 1%. Der Krankheitsverlauf ist in der Mehrzahl der Fälle chronisch rezidivierend, und die Mortalität ist hoch, vor allem aufgrund einer Suizidrate von über 10%. Trotz jahrzehntelanger intensiver Forschungsbemühungen werden die Ursachen der Störungen noch immer nicht verstanden. Daher ist die bei

vielen Patienten durchaus wirksame Therapie dieser Störungen weiterhin symptomatisch.

Der bislang bekannte größte und am konstantesten belegte **Risikofaktor**, diese Krankheit im Laufe seines Lebens zu entwickeln, ist die Erkrankung eines erstgradigen Verwandten mit einer schizophrenen Störung. So zeigen alle großen Familienstudien übereinstimmend, dass das Risiko von Verwandten Betroffener im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung erhöht ist. Das Risiko liegt bei erstgradigen Verwandten (Kinder, Eltern, Geschwister) bei ca. 5–15%, bei zweitgradigen Verwandten (Halbgeschwister, Großeltern, Nichten/Neffen, Tanten/Onkel) bei ca. 2–5% und bei drittgradigen Verwandten (Cousin/Cousine) bei ca. 2% (Abb. 1.1).

Die Tatsache, dass eine Erkrankung familiär gehäuft auftritt, bedeutet aber nicht, dass diese genetisch bedingt sein muss. Sie kann auch – ganz oder teilweise – auf gemeinsamen Umgebungsfaktoren wie Erziehung, Ernährung, hygienischen Verhältnissen, Umgang mit Menschen oder Tieren etc. beruhen. Um zu differenzieren,

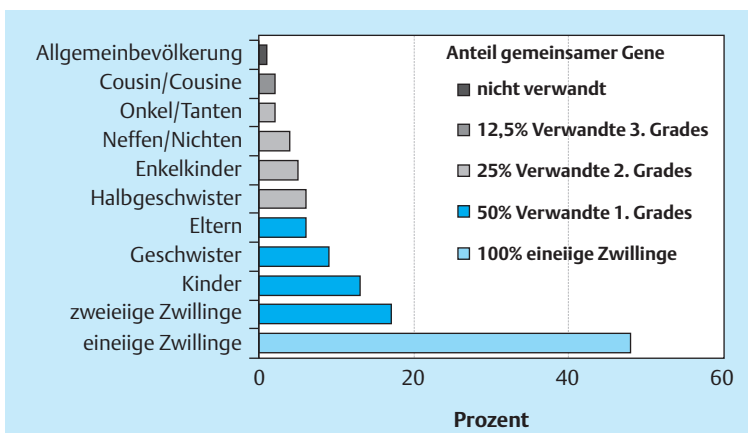


Abb. 1.1 Lebenszeitrisiko für Schizophrenie (modifiziert nach Gottesman, 1991).

Tabelle 1.1 Konkordanzraten (probandenweise) schizophrener Störungen bei Zwillingen (modifiziert nach Kendler et al., 1995)

| Studien | Land | Jahr | monozygote Zwillinge | | dizygote Zwillinge | |
|-----------------------|-------------|------|----------------------|------------|--------------------|------------|
| | | | N | konkordant | N | konkordant |
| Luxenburger | Deutschland | 1928 | 22 | 64% | 13 | 0% |
| Rosanoff et al. | USA | 1934 | 66 | 61% | 60 | 13% |
| Essen-Moller | Schweden | 1941 | 11 | 64% | 27 | 15% |
| Kallmann | USA | 1946 | 245 | 78% | 318 | 19% |
| Slater | England | 1953 | 41 | 68% | 61 | 18% |
| Inouye | Japan | 1963 | 55 | 60% | 11 | 18% |
| Kringlen | Norwegen | 1967 | 69 | 45% | 96 | 15% |
| Gottesman und Shields | England | 1972 | 26 | 58% | 34 | 12% |
| Fischer | Dänemark | 1973 | 23 | 61% | 43 | 28% |
| Tienari | Finnland | 1975 | 21 | 33% | 42 | 14% |
| Kendler und Robinette | USA | 1983 | 194 | 31% | 277 | 6% |
| Onstad et al. | Norwegen | 1991 | 31 | 48% | 28 | 4% |
| Cannon et al. | Finnland | 1998 | 134 | 46% | 374 | 9% |
| Cardno et al. | England | 1999 | 21 | 42% | 1 | 2% |

ob die bei Schizophrenie beobachtete familiäre Häufung genetisch oder durch Umgebungsfaktoren bedingt ist, eignen sich insbesondere Zwillingsuntersuchungen.

Das Prinzip von **Zwillingsuntersuchungen** beruht auf der Annahme, dass monozygote (eineiige) Zwillinge, deren Erbmateriale zu 100% identisch ist, die Erkrankung – sofern sie genetisch bedingt ist – häufiger gemeinsam (konkordant) aufweisen müssten als dizygote (zweieiige) Zwillinge, die wie normale Geschwister im Schnitt nur 50% ihres Erbmateriale teilen.

In allen bisher durchgeführten Zwillingsuntersuchungen zu schizophrenen Störungen trifft diese Annahme zu: Die Konkordanzraten für eineiige Zwillinge sind tatsächlich weitaus höher als für zweieiige. Die Studien zeigen aber auch, dass die Konkordanz der monozygoten Zwillinge nicht bei 100%, sondern bei ca. 50% liegt (Tab. 1.1). Wären die schizophrenen Störungen ausschließlich genetisch bedingte Erkrankungen, müssten erbgleiche Zwillinge Konkordanzraten von 100% erreichen. Da dies nicht der Fall ist, müssen auch Umweltfaktoren an der Entstehung schizophrener Störungen beteiligt sein.

Zu den bisher mit schizophrenen Störungen assoziiert gefundenen Umweltfaktoren gehören u. a. Schwangerschafts- und Geburtskomplika-

tionen, Virusinfektionen im zweiten Trimenon und Geburt in der Großstadt (Kraus et al., 1998; Kunugi et al., 2001; Byrne et al., 2004) (Tab. 1.2). Auch wurde bei schizophrenen Erkrankten gehäuft eine schlechte prämorbide Anpassung festgestellt, wobei nicht klar ist, ob dies nicht schon als Symptom der beginnenden Erkrankung zu sehen ist. Alle diese Faktoren bedingen erhöhte relative Risiken, an schizophrenen Störungen zu erkranken. Im Vergleich zu den genetischen Risiken fielen diese Risikorate aber relativ gering aus. Wer einen erkrankten monozygoten Zwillingspartner hat, erkrankt – wie bereits erwähnt – mit einer Wahrscheinlichkeit von etwa 50% selbst auch an einer Schizophrenie und hat damit gegenüber der Allgemeinbevölkerung ein um den Faktor 50 erhöhtes relatives Risiko. Wer einen Bruder, eine Schwester oder ein Elternteil mit einer schizophrenen Störung hat, erkrankt mit 5 – 15fach höherer Wahrscheinlichkeit als die Allgemeinbevölkerung. Daneben nehmen sich die in Tab. 1.2 aufgeführten Risikofaktoren aus der Umwelt und der eigenen Anamnese weit schwächer aus.

Aus dieser unterschiedlichen Gewichtung der genetischen und der übrigen Risikofaktoren ergibt sich die Forschungsstrategie, zunächst direkt auf der genetischen Ebene nach kausalen Faktoren für die Erkrankung zu suchen, um davon aus-

Tabelle 1.2 Risikofaktoren für Schizophrenie

| Risikofaktor | relatives Risiko |
|--|------------------|
| monozygoter Zwillingspartner | ca. 50 |
| Eltern/Geschwister/Kind eines Erkrankten | 5–15 |
| Geburtskomplikationen | 3–5 |
| Schwangerschaftskomplikationen | 2–6 |
| Virusinfektion im 2. Trimenon | 1–2 |
| Geburt im Frühjahr | 1,2–2 |
| Geburt in einer Großstadt | 1,2–1,6 |

gehend die relevanten biologischen Grundlagen aufzuschlüsseln. Da genetische Faktoren *zusammen mit* Umweltbedingungen zur Entwicklung schizophrener Störungen führen, wird die Kenntnis der biologischen Grundlagen auch eine gezielte Suche nach den spezifischen Umwelteinflüssen auf die Genese schizophrener Störungen ermöglichen.

2 Einige Grundlagen der Genetik – monogene und komplexe Vererbung

Das menschliche Genom ist entziffert. Was aber wissen wir damit eigentlich? Im Prinzip wissen wir, dass es 3,2 Mrd. Basenpaare und damit ca. 20 000 bis 25 000 Gene gibt. Diese sehr ungenaue Aussage zur Zahl der Gene lässt sich im Moment nicht weiter präzisieren, da das frühere Axiom, dass ein Gen ein Genprodukt hervorbringt, so heute nicht mehr gilt. Je nach Ableseart einer Sequenz kann diese mehrere und unterschiedliche Proteine erzeugen. Daher ist die genaue Bestimmung der Anzahl der Gene noch schwieriger geworden.

Bei der Suche nach bisher unbekanntem Krankheitsgenen ist das Wissen um die komplette genetische Sequenz weniger einzelner Menschen kaum hilfreich. Bei dieser Suche sind die Unterschiede in den Sequenzen einzelner Menschen von Interesse, die dazu beitragen, dass jemand erkrankt oder gesund bleibt. Hierfür bedarf es der Untersuchung sehr vieler Individuen.

Bislang verstand man unter einer genetisch bedingten Erkrankung eine Krankheit, die entsprechend den Mendelschen Regeln einem **monogenen** Erbgang folgt (wie z.B. Hämophilie, Zystische Fibrose, Muskeldystrophie Duchenne).

Dies bedeutet, dass eine Mutation in einem einzelnen Gen kausal für das Entstehen der jeweiligen Erkrankung in einer Familie verantwortlich ist. Bei den monogen erblichen Krankheiten war die Identifikation der ursächlichen Gene und ihrer Mutationen außerordentlich erfolgreich. Mehr als 1800 verschiedene monogene Krankheiten können heute auf Mutationen in jeweils einem Gen zurückgeführt werden. Durch dieses Wissen konnten auch die Genprodukte identifiziert und die Pathophysiologie der betreffenden Krankheiten aufgeklärt werden.

Dieses Verständnis muss im Hinblick auf **genetisch komplexe** Erkrankungen modifiziert werden. Zu den genetisch komplexen Erkrankungen zählt man Krankheiten wie Bluthochdruck, Diabetes mellitus, Krebserkrankungen und die meisten psychischen Störungen. Zwar beobachtet man eine familiäre Häufung dieser Krankheiten, aber in der Regel finden sich in den jeweiligen Familien keine weiteren Betroffenen. Diese Krankheiten kommen sehr wahrscheinlich dadurch zustande, dass bei einer Person Mutationen in mehreren Genen gleichzeitig vorliegen. Es resultiert eine Krankheitsdisposition, die unter dem Einfluss umweltbedingter Faktoren in eine manifeste Krankheit umschlagen kann. Man geht davon aus, dass diese Mutationen in den so genannten Dispositionsgenen in der Bevölkerung sehr häufig sind, wobei jedes einzelne für sich nur einen kleinen Teil zur Krankheitsdisposition beiträgt. Es ist dabei wichtig zu bedenken, dass diese Gene in einem anderen Kontext wahrscheinlich auch günstige Funktionen haben können. So kann eine positive Veranlagung, wie z.B. mit wenig Essen auszukommen, in Zeiten reichlicher Nahrungszufuhr zu Übergewicht mit allen negativen Folgeerkrankungen wie Diabetes mellitus etc. prädisponieren.

3 Wie werden Dispositionsgene bei genetisch komplexen Erkrankungen wie der Schizophrenie identifiziert?

Die Identifikation von Dispositionsgenen für genetisch komplexe Krankheiten ist eine außerordentliche methodische und logistische Herausforderung. Grundsätzlich gibt es zwei Vorgehensweisen: Kandidatengen-Untersuchungen und Kopplungsuntersuchungen. Diese beiden Untersuchungsstrategien zum Auffinden von Dispositionsgenen sind im praktischen Vorgehen miteinander verwoben. So kommt z.B. einem Kandi-