

5 Einleitung

5.1 Überblick zum Krankheitsbild Schizophrenie

5.1.1 Allgemeines

Die Schizophrenie ist eine komplexe Erkrankung, die wesentliche Bereiche des seelischen Erlebens beeinträchtigt und durch ein charakteristisches Störungsmuster in den Bereichen Denken, Wahrnehmung, Ichfunktionen, Affektivität, Antrieb und Psychomotorik gekennzeichnet ist. Aufmerksamkeit, Konzentration und Gedächtnis können in wechselnder Ausprägung ebenfalls beeinträchtigt sein, während Bewusstseinslage und Orientierung in der Regel ungestört sind. Die Krankheitsbezeichnung Schizophrenie geht auf E. Bleuler (BLEULER 1911) zurück, der darunter eine Aufspaltung des Denkens, Fühlens und Wollens sowie des subjektiven Gefühls der Persönlichkeit verstand. Im Gegensatz zu E. Kraepelin (KRAEPLIN 1896), der die *Dementia praecox* mit stets ungünstiger Prognose dem manisch-depressiven Irresein gegenüberstellte, beschrieb Bleuler mit seiner Konzeption der Gruppe der Schizophrenien bereits die ätiologische und prognostische Heterogenität der Erkrankung. In der Internationalen Klassifikation psychischer Störungen nach ICD-10, Kapitel V (F), werden in der Rubrik F 2 die Schizophrenie, schizotype und wahnhaftige Störungen aufgrund ihrer ähnlichen psychopathologischen Symptome zusammengefasst (DILLING et al. 1999). Obwohl im triadischen System die Schizophrenie eine Hauptgruppe der endogenen Psychosen darstellt und die Schizophrenie als funktionelle Störung den hirnrorganischen Erkrankungen gegenübergestellt wird, werden im Zuge der Erforschung der neurobiologischen Grundlagen dieser Erkrankung zunehmend ebenfalls hirnrstrukturelle Veränderungen bei an Schizophrenie Erkrankten gefunden (FALKAI 1986). Das Konzept, die Schizophrenie als Hirnentwicklungsstörung zu betrachten, wird durch zahlreiche Befunde gestützt und steht nicht im Widerspruch zur multifaktoriellen Betrachtungsweise, bei der Umwelteinflüssen ebenfalls eine entscheidende Rolle bei der Manifestation der Störung zukommt.

Die Schizophrenie zählt weltweit zu den zehn am meisten die Lebensqualität und den gesamten Menschen beeinträchtigenden Erkrankungen. Damit kommt der Weiterentwicklung effizienter Behandlungsstrategien für dieses Krankheitsbild aus ätiopathogenetischen Überlegungen heraus mit der Konsequenz einer mehr ursachenorientierten, kausal angreifenden Therapie eine enorme

Bedeutung zu (WOBROCK et al. 2004). In dem Unterkapitel 5.1.3. Ätiopathogenese wird versucht, den bei der Krankheitsentstehung und –aufrechterhaltung vorliegenden Mechanismen durch die Beschreibung der bisherigen Befunde auf verschiedenen Forschungsrichtungen näher zu kommen.

5.1.2 Epidemiologie

Die Lebenszeitprävalenz, d.h. das Risiko einer bestimmten Person, im Laufe des Lebens mindestens einmal an einer schizophrenen Episode zu erkranken, liegt weltweit zwischen 0,5 und 1,6%. Die Anzahl der Ersterkrankungen im Hauptrisikualter (15-59 Jahre) (Inzidenzrate) liegt zwischen 0,16 und 0,42 pro 1000 Einwohner und die Erkrankungshäufigkeit zu einem bestimmten Zeitraum in einer definierten Bevölkerung schwankt zwischen 1,4 und 4,6 pro 1000 Einwohner (Punktprävalenz) (JABLENSKY 2000). Die Erkrankung tritt bevorzugt zwischen dem 15. und dem 35. Lebensjahr auf. Das Lebenszeitrisko zwischen den Geschlechtern ist gleich, Männer erkranken jedoch etwa 3-4 Jahre früher als Frauen, wobei als Ursache psychosoziale, subtypologische und neurohumorale Faktoren wie eine Schutzwirkung des Östrogens diskutiert werden (HÄFNER et al. 1993). Unter Personen mit niedrigem Bildungsabschluss und niedrigem sozioökonomischem Status sind schizophrene Psychosen gehäuft zu finden, was darauf zurückgeführt wird, dass es durch die Krankheit selbst bereits früh (teilweise schon im Vorstadium der Krankheit) zu einer Beeinträchtigung des sozialen Status kommen kann. In Deutschland befinden sich etwa 97 % aller Kranken mit Schizophrenie in ambulanter Behandlung, nur ca. 3% in einer stationären Langzeitbehandlung (BESTHEHORN et al.1997). Die Schizophrenie zählt zu den zehn am häufigsten zur Behinderung („Disability Adjusted Life Years“) führenden Erkrankungen im Alter von 15-44 Jahren. Die direkten und indirekten Kosten sind denen somatischer Volkskrankheiten mindestens vergleichbar und werden pro Jahr in Deutschland bei ca. 400.000 erkrankten Patienten auf 4 bis 9 Milliarden Euro geschätzt (KISSLING et al. 1999). Die Hälfte aller psychiatrischen Versorgungsleistungen in vielen Ländern müssen für Patienten mit einer Schizophrenie verwandt werden.

5.1.3 Ätiopathogenese

Die Schizophrenie ist eine komplexe Erkrankung, bei der die Ursachen noch weitgehend unbekannt sind. Das "Vulnerabilitäts-Stress-Bewältigungs-Modell" (NUECHTERLEIN et al. 1994) geht von einer permanent, d.h. auch im interepisodischen Intervall vorhandenen subklinischen - neuropsychologisch und psychophysiologisch nachweisbaren - Vulnerabilität i.S. einer Disposition für die Manifestation einer Schizophrenie aus, deren Ursache in genetischen und/oder nicht-genetischen Einflüssen (z.B. Geburtskomplikationen) gesehen wird. Genetische Faktoren können zu ca. 50 % die Basisvulnerabilität erklären. Schwangerschaft- und Geburtskomplikationen erhöhen das Risiko, an einer Schizophrenie zu erkranken, um ca. weitere 1 – 2 %. In der Kindheit können zusätzliche Faktoren wie z. B. der frühe Verlust eines Elternteils, körperliche Misshandlung oder sexueller Missbrauch das Risiko für eine spätere psychische Störung erhöhen. Endogene und exogene Stressoren biologischer und psychosozialer Natur, führen dann bei reduzierter Verarbeitungskapazität und nicht ausreichenden Bewältigungsstrategien zu einem passagerem Funktionsversagen mit der klinischen Konsequenz einer akuten psychotischen Symptomatik. Der Begriff Risikofaktor wurde wegen terminologischer Unklarheiten näher gefasst. Dabei werden Faktoren, die zwar mit der Erkrankung assoziiert sind, aber ihr nicht vorangehen, nicht mehr als eigentliche Risikofaktoren aufgefasst. Parameter, welche nicht kausal mit der Krankheit verknüpft sind, ihr jedoch zeitlich vorgeschaltet sind, werden als Risikoindikatoren bezeichnet. Unter Risikofaktoren im eigentlichen Sinn werden Variablen verstanden, welche der Störung zeitlich vorangehen und in einem kausalen Zusammenhang mit der Erkrankung vermutet werden. Sie werden auch als sogenannte „risikomodulierende Faktoren“ bezeichnet (MCGRATH & MURRAY 2003).

Als Risikofaktoren werden unter anderem diskutiert:

- genetische Faktoren: Familien- und Zwillingsstudien haben gezeigt, dass für Verwandte schizophrener Patienten ein höheres Erkrankungsrisiko besteht als für die Durchschnittsbevölkerung (z.B. MAIER et al., 1999; MCGUE und GOTTESMAN, 1991). Jedoch konnte in molekulargenetischen Untersuchungen bisher weder die genaue Zahl, noch die eindeutige Lage der verantwortlichen Genloci identifiziert werden.

- prä- und perinatale Schädigungen: Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen verbunden mit Hypoxie oder Asphyxie wurden in der Vorgeschichte schizophrener Erkrankungen gehäuft gefunden (CANNON, 1997, FALKAI et al., 2003).

Es stehen also eine Reihe pathogenetischer Einzelfaktoren unterschiedlicher Art zur Diskussion, von denen aber keiner für sich alleine genommen die Entstehung einer Schizophrenie erklären kann. Eine multifaktorielle Genese erscheint wahrscheinlich.

In der Pathogenese der Schizophrenie werden hirnstrukturellen Veränderungen bei Erkrankten und auch deren Familienangehörigen als entscheidende Risikofaktoren diskutiert (LAWRIE et al. 1999). Es wird dabei zwischen Untersuchungsansätzen auf makroskopischer und mikroskopischer Ebene sowie auf neuromolekularer Ebene unterschieden.

Die Untersuchungsansätze auf makroskopischer Ebene sind im Wesentlichen Gegenstand der vorliegenden Arbeit, daher soll hier nur ein kurzer Überblick über die wichtigsten Aspekte gegeben werden. Die Details werden im weiteren Verlauf noch ausführlich diskutiert.

Bei schizophrenen Patienten wurden gehäuft bestimmte hirmorphologische Befunde beobachtet wie eine Erweiterung der Ventrikel bei Verminderung des Hirnvolumens, vor allem im Bereich von Temporallappen und Hippokampus (z.B. LAWRIE und ABUKMEIL, 1998). Auch wurde eine verminderte Hemisphärenasymmetrie beobachtet (VOGELEY und FALKAI 1999). Auf mikroskopischer Ebene wurde über Veränderungen von Neuronenzahl, -größe, -packungsdichte und -anordnung berichtet (HARRISON, 1999). Die Vielzahl dieser unterschiedlichen Befunde wird heute durch eine gestörte Vernetzung der verschiedenen Gehirnregionen erklärt (z.B. VOGLEY und FALKAI, 1998). Da keine Hinweise auf einen neurodegenerativen Ursprung der aufgeführten Veränderungen im Sinne einer Gliose bestehen, vermutet man als Ursache eine Störung von Hirnentwicklung und Hirnreifung (z.B. WOODS et al., 1996). Möglich sind Störungen der Zellmigration, der Myelinisierung oder der Entwicklung von Dendriten und Synapsen (HARRISON, 1999).

Als weiterer Ansatzpunkt in der Erforschung der Pathogenese der Schizophrenie sind die neurochemischen Störungen zu nennen: Die Verwendung von Neuroleptika und die Untersuchung ihrer Wirkungsweise am Dopaminrezeptor führten zur Entwicklung der Dopamin-Hypothese als neurochemisches Erklärungsmodell für Schizophrenien. Diese sollen demnach auf einer Dopamin-Regulationsstörung im Sinne einer Dopamin-Überaktivität im mesolimbischen Bereich beruhen. Inzwischen sind auch diverse andere Transmittersysteme (GABA, Glutamat, Serotonin) Gegenstand der weltweiten Forschung auf diesem Gebiet (HARRISON, 1999).

5.1.4 Symptomatik der Schizophrenie

Schizophrenien können fast alle psychischen Funktionen des Menschen verändern. In der Regel sind die Patienten aber nicht wesentlich eingeschränkt in ihrer Intelligenz, ihrem Bewusstsein, ihrem Gedächtnis und ihrer Orientierung.

Die Störungen bei voller Symptomausprägung nach FALKAI und GAEBEL (1996) sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Störungen nach voller Symptomausprägung bei Schizophrenie (nach GAEBEL und FALKAI 1996)

1. Konzentration und Aufmerksamkeit
2. inhaltliches und formales Denken
3. Ichfunktionen
4. Wahrnehmung
5. Intentionalität und Antrieb
6. Affektivität und Psychomotorik

Störungen der Funktionen 2-4 werden als Positiv-Symptomatik und Störungen der Funktionen 5-6 als Negativ-Symptomatik beschrieben.

BLEULER unterschied zwischen den für die Schizophrenie charakteristischen Grundsymptomen einerseits und den akzessorischen Symptomen andererseits. Diese sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 2: Grund- und akzessorische Symptome der Schizophrenie (nach E. BLEULER 1911)

Grundsymptome	Akzessorische Symptome
• Assoziationslockerung (Störung des Gedankenganges)	• Sinnestäuschungen
• Affektstörungen (Parathymie)	• Wahnideen
• Ambivalenz	• katatone Symptome
• Autismus	• Auffälligkeiten von Sprache und Schrift (Mutismus, Neologismen u.a.)
• Störungen des subjektiven Erlebens der eigenen Persönlichkeit	

K. SCHNEIDER unterschied zwischen den Symptomen ersten und zweiten Ranges.

Die Symptome ersten Ranges wurden als schizophrenietyisch betrachtet, wenn eine andersartige hirnorganisch bedingte Erkrankung ausgeschlossen wurde. Diese sind in Tabelle 3 aufgelistet.

Tabelle 3: Schizophrene Symptome ersten und zweiten Ranges

(nach KURT SCHNEIDER, 1992)

Symptome ersten Ranges	Symptome zweiten Ranges
• dialogische Stimmen	• sonstige akustische Halluzinationen
• kommentierende Stimmen	• Halluzinationen auf anderen Sinnesgebieten
• Gedankenlautwerden	• Wahneinfälle
• leibliche Beeinflussungserlebnisse	• Ratlosigkeit
• Gedankeneingebung	• depressive und frohe Verstimmung
• Gedankenentzug	• erlebte Gefühlsverarmung
• Gedankenausbreitung	
• Gefühl des Gemachten	
• Wahnwahrnehmungen	

5.1.5 Diagnostische Merkmale der Schizophrenie

Die Diagnose einer Schizophrenie nach ICD-10 folgt weitgehend dem Schizophreniekonzept von K. SCHNEIDER.

Die ICD-10 führt acht Gruppen von Symptomen auf, welche in Tabelle 4 aufgeführt werden. Die Gruppen 1-3 wurden schon von SCHNEIDER als Symptome 2. Ranges zusammengefasst. Die Gruppe 4 und 5 präsentierte er als Symptome 2. Ranges. Erforderlich für die Diagnose Schizophrenie sind nach der ICD-10 mindestens eines der unter 1-4 oder mindestens zwei der unter 5-8 aufgeführten Symptome. Diese müssen durchgehend während eines Monats oder länger vorhanden sein, um als diagnostisch relevant zu gelten.

Tabelle 4 Diagnostische Kriterien der Schizophrenie nach ICD-10 (F20)

<ol style="list-style-type: none">1. Gedankenlautwerden, Gedankeneingebung, Gedankenentzug oder Gedankenausbreitung2. Kontrollwahn, Beeinflussungswahn, Gefühl des Gemachten, deutlich bezogen auf Körper- oder Gliederbewegungen oder bestimmte Gedanken, Tätigkeiten oder Empfindungen, Wahnwahrnehmung3. kommentierende oder dialogische Stimmen, die über Patienten reden, oder andere Stimmen, die aus bestimmten Körperteilen kommen4. anhaltender kulturell unangemessener, bizarrer Wahn, wie der, das Wetter kontrollieren zu können oder mit Außerirdischen in Verbindung zu stehen5. anhaltende Halluzinationen jeder Sinnesmodalität (täglich), begleitet von flüchtigen oder undeutlich ausgebildeten Wahngedanken ohne deutliche affektive Beteiligung oder begleitet von langanhaltenden überwertigen Ideen6. Neologismen, Gedankenabreißen oder Einschiebungen in den Gedankenfluss, was zu Zerfahrenheit oder Danebenreden führt7. katatone Symptome wie Erregung, Haltungsstereotypien oder wächserne Biagsamkeit (Flexibilitas cerea), Negativismus, Mutismus und Stupor8. „negative“ Symptome wie auffällige Apathie, Sprachverarmung, verflachte oder inadäquate Affekte (es muss sichergestellt sein, dass diese Symptome nicht durch eine Depression oder eine neuroleptische Medikation verursacht werden)

5.1.6 Klassifikation der Schizophrenie

Die Schizophrenie lässt sich je nach klinischer Prägnanz der Symptome in verschiedene Unterformen einteilen. Die verschiedenen Subtypen sind in Tabelle 5 aufgelistet. Allerdings hat sich bei Verlaufsuntersuchungen über einen längeren Zeitraum gezeigt, dass sich die diagnostizierten Subtypen im Längsschnitt nicht als besonders stabil erwiesen. Sie können bei einem Erkrankten im Verlauf ineinander übergehen, kombiniert auftreten und nacheinander in wiederholten Wechsel ineinander übergehen.

Tabelle 5 Klassifikation der Subtypen der Schizophrenie nach der ICD-10

Paranoide Schizophrenie
Hebephrene Schizophrenie
Katatone Schizophrenie
Undifferenzierte Schizophrenie
Postschizophrene Depression
Schizophrenes Residuum
Schizophrenia simplex

Nach der ICD-10 sind hiervon die schizotypen, wahnhaften und psychotischen Störungen abzugrenzen.

In der Literatur finden sich noch andere Klassifizierungen in verschiedene Subtypen der Schizophrenie, so beispielsweise die Subtypologie nach der DSM-IV, die Unterteilung nach CROW (1985) oder die Unterformen nach K. LEONHARD (1986).

5.2 Genetische bedingte Vulnerabilitätsfaktoren

Ein genetisch determiniertes erhöhtes Risiko, an einer Schizophrenie zu erkranken, gilt als gesichert. Bei der Schizophrenie handelt es sich nicht um einen klassischen Erbgang nach den Mendelschen Regeln. Es scheint vielmehr eine Verteilung des Erkrankungsrisikos auf verschiedene Gene im Sinne eines polygenen Vererbungsmodus vorzuliegen. Durch Korrelations- und Assoziationsstudien konnten verschiedene Chromosomenabschnitte als Träger sogenannter Suszeptibilitätsgene (=Risikogene) lokalisiert werden, wie z. B. 5q, 6p, 10p, 13q, 18p, 22 q (MAIER et al. 1999). Wäre die Schizophrenie eine "rein genetische" Erkrankung so würde die Konkordanzrate bei monozygoten Zwillingen 100% betragen. Diese liegt jedoch nur knapp über 50 %, ist damit aber deutlich höher als bei zweieiigen Zwillingen (CANNON et al. 1998).

Für die Forschung von besonderem Interesse sind die monozygoten Zwillingspaare, die diskordant für Schizophrenie sind, da sich hier manifestierte Unterschiede in den Hirnstrukturen nur als Schizophrenieeffekt oder als Umwelteinfluss erklären lassen.

SUDDATH et al. fanden 1990 bei einer MRT-Untersuchung von 15 Zwillingspaaren, diskordant für Schizophrenie, dass die Erkrankten signifikante Vergrößerungen der Seitenventrikel und des 3. Ventrikels zeigten. Ebenfalls wiesen sie im Vergleich zu ihren gesunden Geschwistern einen kleineren Temporallappen auf. 14 von 15 Erkrankten hatten einen kleineren linken Hippokampus und 13 der 15 Patienten zeigten einen schmaleren rechten Hippokampus verglichen mit dem ihrer gesunden Geschwister.

Diese Ergebnisse wurden von MCNEIL et al. 2000 klar bestätigt. Er untersuchte 22 monozygote Zwillinge, diskordant für Schizophrenie (15 von ihnen waren mit dem Sample von SUDDATH et al. identisch) und fand bei den erkrankten Zwillingen signifikant kleinere rechte und linke Hippokampi sowie signifikant größere Volumina der Seitenventrikel.

Diese Studie stellt weiterhin einen Zusammenhang zwischen Schwangerschaftskomplikationen, vor allem in Form von prolongierten Wehen sowie direkten Geburtskomplikationen und den bei den diskordanten Zwillingspaaren nachweisbaren hirnmorphologischen Veränderungen dar.

Hiermit kann man natürlich nicht die Frage beantworten warum von zwei genetisch identischen Individuen nur eines erkrankt. Es legt jedoch die Annahme nahe, dass frühe Umwelteinflüsse eine wichtige Rolle spielen.

Sozialisierungseinflüsse und weitere familiäre Umgebungsfaktoren können variiert nur in Adoptionsstudien untersucht werden. Neuere dänische Untersuchungen dieser Art zeigen

interessanterweise eine relativ geringe Relevanz der familiären Umweltfaktoren, da hier ein weitgehend gleiches Erkrankungsrisiko bei adoptierten Kindern schizophrener Eltern verglichen mit den Kindern die bei ihren schizophrenen Eltern aufwuchsen festgestellt wurde (KENDLER et al. 1994; KETY et al. 1994).

Durch die modernen bildgebenden Verfahren konnten folgende Hirnabnormalitäten als schizophrenierelevant diagnostiziert werden. Erweiterungen der Liquorräume, speziell der Seitenventrikel und des 3.Ventrikels, Volumenreduktionen des Frontallappen und des Thalamus sowie des Temporallappens mit den dort liegenden limbischen Strukturen wie Hippokampus und Amygdala (ANDREASEN 2000). Bezüglich der Basalganglien variieren die Angaben in der Literatur und es wird ein Zusammenhang mit der applizierten antipsychotischen Medikation vermutet. Auch bezüglich des Cerebellums liegen widersprüchliche Einschätzungen vor. Zusammenfassungen von veröffentlichten Studien über volumetrische Messungen, die durch MRT gewonnen wurden, stellten überzeugend Vergrößerungen der Ventrikel und Reduzierungen der Volumina insbesondere von Frontal- und Temporalhirnstrukturen dar (WRIGHT et al. 2000, SHENTON et al. 2001).

Verwandte 2. Grades von an Schizophrenie erkrankten Personen besitzen ein deutlich erhöhtes Risiko ebenfalls an der Schizophrenie zu erkranken. Es ergibt sich somit die interessante Fragestellung, ob die gesunden Familienangehörigen ähnliche morphologische Hirnveränderungen aufweisen wie ihre erkrankten Geschwister.

Nicht weniger interessant ist die Frage, ob es hirnpathologische Auffälligkeiten gibt, die Rückschlüsse auf einen zugrunde liegenden genetischen Defekt erlauben. Familienstudien zeigen ein insgesamt erhöhtes Liquorvolumen sowie Vergrößerungen der Seitenventrikel (DELISI et al. 1986, WEINBERGER et al. 1981). Diese Befunde konnten allerdings nicht bei allen Verwandten ersten Grades bestätigt werden. In einer anderen Studie wurde eine Erhöhung der Zerebrospinalflüssigkeit bei schizophrenen Patienten im Vergleich zu deren Familienangehörigen und Kontrollprobanden festgestellt, was wiederum als Hinweis auf einen genetisch belastenden Einfluss für die Vergrößerung des Temporalhorns und die interhemisphärische Fissur gedeutet werden kann (FALKAI et al. 2003).

Weitere hirnstrukturelle Veränderungen bei schizophrenen Familienangehörigen sind eine Vergrößerung des 3. Ventrikels (LAWRIE et al. 1999), eine Volumenabnahme des Thalamus (STAAL et al. 1998), eine Reduktion der corticalen grauen Substanz (CANNON et al. 1998), und eine Abnahme der Substanz im Bereich des Hippokampus und des Amygdalakomplexes (LAWRIE et al. 1998).

In einer Familienstudie untersuchten STAAL und Mitarbeiter bei 16 schizophrenen Patienten, 16 gesunden Verwandten und bei 32 gesunden Vergleichspersonen mittels MRT folgende Strukturen: Cerebellum, weiße und graue Hirnsubstanz, Frontallappen, Nucleus caudatus, Amygdala, Hippokampus und Gyrus parahippocampalis. Als Hauptresultat zeigte sich bei den schizophrenen Patienten und bei den gesunden Verwandten eine Vergrößerung des 3. Ventrikels, möglicherweise als Folge einer Volumenabnahme in diesem Hirnbereich. Weitere hirnstrukturelle Veränderungen wiesen die gesunden Verwandten in den untersuchten Regionen allerdings nicht auf.

Bezüglich des gesamten Hirnvolumens zeigten die an Schizophrenie erkrankten die kleinsten Volumina gefolgt von den gesunden Verwandten und dann erst von den unabhängigen gesunden Kontrollprobanden. Auch CANNON et al. zeigten 1998 in einer Studie ebenfalls eine verminderte graue corticale Substanz bei Verwandten von schizophrenen Patienten. Die in dieser Studie festgestellte signifikante Vergrößerung der Seitenventrikel, die Volumenabnahme im frontalen Grau und die Volumenzunahme im Bereich des Nucleus Caudatus bei den Erkrankten im Vergleich zu den gesunden Verwandten scheint eher den Krankheitsverlauf oder vielleicht den Effekt von Umwelteinflüssen zu reflektieren.

Dagegen interpretiert STAAL et al. die auch bei gesunden Verwandten bestehende Vergrößerung des 3. Ventrikels als einen möglichen Vulnerabilitätsmarker, der auf eine mögliche genetische Disposition verweist.

In einer Untersuchung von SHARMA et al. von 1998 an einer multiaffizierten Familie für Schizophrenie wird eine Unterscheidung zwischen "obligaten", Verwandte mit einem sehr hohen Risiko für Schizophrenie und "nicht obligaten" Carriern getroffen. Dabei zeigen allerdings interessanterweise nur die obligaten Carrier Seitenventrikelvergrößerungen.

5.3 Bildgebende Verfahren in der Schizophrenieforschung

5.3.1 Methoden

Neben den histopathologischen postmortem Untersuchungen stehen zur Darstellung der Hirnmorphologie verschiedene bildgebende Verfahren zur Verfügung. Ein Vorteil der Magnetresonanztomographie im Vergleich zur Computertomographie ist zum einen, dass kein Strahlenrisiko besteht, zum anderen, dass es eine bessere Auflösung bietet. Wichtig ist auch, dass es sich besonders gut eignet, nicht erkrankte Kontrollgruppen zu untersuchen, denn es handelt sich um eine nichtinvasive Technik, die bei Beachtung der Kontraindikationen keine wesentlichen gesundheitlichen Risiken aufweist.

Funktionell bildgebende Verfahren wie die Positronenemissionstomographie (PET), funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) und Magnetresonanzspektroskopie (MRS) gewinnen gegenwärtig zunehmend an Bedeutung (VOGELEY und FALKAI, 1999; FALKAI et al., 2000).

5.3.2 Morphometrie

Schon im Jahre 1927 wurde von JACOBI und WINKLER (1927) in einer Pneumenzephalographischen Studie eine Erweiterung des linken Seitenventrikels bei 9 von 19 schizophrenen Patienten beschrieben.

Nachdem sich 1952 auf dem I. Internationalen Kongress für Neuropathologie in Rom die Meinung durchsetzte, dass hirnanatomische Veränderungen bei schizophrenen Psychosen nicht nachweisbar seien, verlor diese Forschungsrichtung in den folgenden Jahren an Bedeutung. Es rückten tiefenpsychologische und biochemische, auf Transmittersysteme gerichtete, Erklärungsversuche in den Vordergrund. Die Einführung der Computertomographie und somit eine neue, bessere Möglichkeit, Hirnstrukturen zu untersuchen, weckte dann erneut das Interesse an dieser Forschungsrichtung.

JOHNSTONE und Mitarbeiter wiesen 1976 erstmals computertomographisch nach, dass Schizophrene im statistischen Mittel weitere innere Ventrikel hatten als neuropsychiatrische Vergleichsfälle (JOHNSTONE et al., 1976).

Die erste MRT-Studie über Schizophrenie wurde 1984 von SMITH und Mitarbeitern durchgeführt (SMITH et al., 1984). Es wurden MRT-Aufnahmen von neun schizophrenen

Patienten und fünf Kontrollprobanden vorgenommen, um die morphologische Struktur der Hirne vergleichen zu können. Es zeigten sich in dieser Studie jedoch keine signifikanten Unterschiede. Es folgten zahlreiche computer- und besonders kernspintomographische Untersuchungen der inneren und äußeren Liquorräume sowie subkortikaler Strukturen bei Patienten mit einer schizophrenen Psychose. Durch die Einführung dieser bildgebenden Verfahren wurde das Vorhandensein von neuromorphologischen Veränderungen eindrücklich belegt (FALKAI und BOGERTS, 1999; HARRISON, 1999).

Heute stehen neben den häufig replizierten Befunden einer Erweiterung der inneren und äußeren Liquorräume Untersuchungen an limbischen Strukturen, am Thalamus, am Kortex, an den Basalganglien sowie Befunde zu einer gestörten kortikalen Strukturasymmetrie im Mittelpunkt des Interesses. Als weiteres Ziel der aktuellen bildgebenden Schizophrenieforschung kann die Bestätigung der Theorie der Schizophrenie als neuronale Netzwerkstörung angesehen werden.

5.4 Die Capsula Interna als Teil einer neuronalen Netzwerkstörung

Im Gegensatz zu der großen Anzahl von Studien, die über Verluste der grauen Hirnsubstanz bei Schizophrenie berichteten, liegen wenige volumetrische MRT Studien, die über Veränderungen der weißen Hirnsubstanz berichteten, vor (SHENTON et al. 2001). Jetzt gibt es zunehmende Anzeichen in neurozytochemischen Studien dafür, dass Änderungen der weißen Hirnsubstanz einen Einfluß auf die Pathophysiologie der Schizophrenie haben (DAVIS et al. 2003).

Myelin abhängige Gen- sowie morphologische Veränderungen der Oligodendroglia wurden post-mortem in den Gehirnen von schizophrenen Patienten demonstriert. Diese Tatsache impliziert die Hypothese, dass oligodendrogliale Funktionsstörungen mit einhergehender Veränderung der Myelininstandhaltung und Myelinausbesserung zu einer beeinträchtigten Konnektivität mit der Folge von schizophrenen Symptomen führen kann. Die Kernkomponenten der schizophrenen Psychopathologie, sowohl positive als auch negative Symptomtome, wurden mit der Unterbrechung von Nervensträngen, welche verschiedene Hirnrindengionen vernetzen und integrieren, in Verbindung gesetzt (FRISTON 1998). Die Hypothese von verstreuten neuronalen Netzwerken erhöht die Wahrscheinlichkeit, dass strukturelle Veränderungen in einem Hirnbereich eventuell zu funktionellen Verknüpfungsstörungen in anderen Bereichen führen können (TURETSKY et al. 1995). Die Trennung von Hirnregionen, welche cortico-corticale und/oder cortico-subcorticale Faserverbindungen der weißen Hirnsubstanz beinhalten, wie zum Beispiel solche, die zum heteromodalen Assoziationskortex gehören, kann zunehmend zur Störung komplexer menschlicher Verhaltensmuster führen (z.B. die Verflechtung von Wille und Motivation oder die angemessene Empfindung und der Ausdruck von Emotionen bei sozialer Interaktion) (PEARLSON et al. 1996).

Von den Strukturen der weißen Hirnsubstanz, nimmt die Capsula Interna eine sehr spezifische neuroanatomische Position ein.

Fast alle (nur zu geringen Anteilen auch in der Capsula externa und Capsula extrema) afferenten und efferenten Fasern, welche die Hirnrinde mit den subkortikalen Strukturen verbindet, verlaufen durch die Capsula Interna (PARENT 1996). Dadurch hat sie große klinische Bedeutung. Von einem Horizontalschnitt durch das Gehirn betrachtet, wird sie anterior medial durch den Nucleus Caudatus (NC), posterior medial durch den Thalamus und nach lateral durch das Putamen (Pu) und Pallidum (Pa) begrenzt. Man unterscheidet ein Crus anterius und ein Crus posterius (vorderer und hinterer Schenkel), die durch das Genu capsulae internaе (Knie) verbunden sind. Sehr wichtig ist, dass die Capsula Interna eine Gliederung aufweist, die

bestimmte ab- und aufsteigende Fasertrakte bestimmten Abschnitten der inneren Kapsel zuordnet. Am bekanntesten ist die somatotopische Gliederung für die aus dem Motokortex absteigenden Bahnen, die so angeordnet sind, dass die kortikonukleären Fasern (die an den motorischen Hirnnervenkernen enden) im Genu, die kortikospinalen in somatotopischer Abfolge von vorne nach hinten (für obere Extremität, Rumpf und untere Extremität) im Crus posterius absteigen. Im gleichen Abschnitt verlaufen auch kortikofugale Fasern zu den extrapyrimidalmotorischen Zentren (vor allem Nucleus ruber, Nuclei vestibulars und Formatio reticularis). Im kaudalen Teil des hinteren Schenkels verlaufen neben den kortikospinalen Bahnen der Tractus temporopontinus und schließlich die Hör- und Sehbahn, die nur relativ weit basal ein kurzes Stück in der Capsula Interna verlaufen, um dann zur ebenfalls recht basal gelegenen primären Hörrinde bzw. Sehrinde zu ziehen (TREPEL 2004).

Besondere Bedeutung kommt in der hier vorgelegten Arbeit dem vorderen Schenkel der CI entgegen, welcher den anterioren Thalamusstiel und den frontopontinen Trakt beinhaltet. Dieser anteriore Thalamusstiel verbindet den medialen und anterioren Thalamuskern mit dem präfrontalen Kortex. Bislang ist bekannt, dass die Capsula Interna, insbesondere der anteriore Schenkel, in zwei wichtige funktionelle Schaltkreise einbezogen ist. Dies ist zum einen der mediale limbische Schaltkreis, welcher die Hippokampusformation, die Mamillarkörper und den anterioren Thalamuskern mit dem Gyrus Cinguli verbindet (PAPEZ 1937). Zum anderen der basolaterale limbische Schaltkreis, welcher den orbitofrontalen Kortex, den dorsomedialen Thalamuskern und die Amygdala mit der anterioren Temporalhirnrinde verbindet (LIVINGSTON und ESCOBAR 1971). Aus diesem Grund könnte eine Veränderung der Capsula Interna eine anatomische Ursache für eine präfronto-thalamo-cerebelläre oder präfronto-temporale Konnektivitätsstörung darstellen, wie es durch verschiedene funktionelle bildgebende Studien impliziert wird (z.B. ANDREASEN et al. 1996). Diese Hypothese wurde durch eine kürzlich veröffentlichte Studie, die ein reduziertes Volumen und eine erhöhte Asymetrie der Capsula Interna bei schizophrenen Patienten fand, bekräftigt (ZHOU et al. 2003).

Funktionelle Konsequenzen der beschriebenen gestörten Kommunikation zwischen frontotemporalen und frontothalamischen Strukturen könnten kognitive Defizite bei sog. exekutiven Handlungen und verbale Gedächtnisstörungen sein. Diese Defizite können möglicherweise eher mit strukturellen und funktionellen bildgebenden Befunden als mit psychopathologischen Symptomen, welche teilweise aus diesen kognitive Störungen resultieren, in Verbindung stehen. Neuropsychologische Leistungsuntersuchungen können funktionelle

Beeinträchtigungen, welche im Zusammenhang mit bestimmten Hirnregionen stehen, deutlich machen. Deswegen sollten sie zusätzlich zur Erhebung der Psychopathologie durchgeführt werden.

5.5 Studienziel

In verschiedenen Studien konnten morphologische Veränderungen an Gehirnen von schizophrenen Patienten nachgewiesen werden. Man geht zum heutigen Zeitpunkt der Forschung von einem komplexen Erbgang aus, so dass Interaktionen zwischen genetischen und nicht-genetischen Faktoren in der Ätiopathogenese der Schizophrenie wesentlich sind. Ein Großteil der bisher publizierten Studien vergleicht Daten von an Schizophrenie Erkrankten mit denen gesunder Kontrollgruppen. Während Volumenreduktionen der Hirnsubstanz bei Schizophrenen im Zusammenhang sowohl mit genetischen Risikofaktoren als auch mit krankheitsbedingenden (wahrscheinlich nicht genetischen) Faktoren gebracht werden, ist nicht bekannt, ob genetische und umweltbedingte Risikofaktoren von Schizophreniepatienten sich unterschiedlich stark in Form von grauer oder weißer Hirnsubstanzvolumenänderungen zeigen. Studien über einfach und multipel von Schizophrenie betroffenen Familien, wären ein Ansatzpunkt, um den Einfluss dieser Faktoren auf hirnstrukturelle Veränderungen zu überprüfen. Im Hinblick auf die vorher schon erwähnte Hypothese und basierend auf den bisherigen Ergebnissen wurde die hier vorgelegte volumetrische MRT-Studie in Kombination mit einer neuropsychologischen Beurteilung erstellt. Die neuropsychologische Beurteilung konzentrierte sich vor allem auf die exekutiven Funktionen und das Arbeitsgedächtnis betroffener und nicht betroffener Verwandten ersten Grades von schizophrenen Patienten im Vergleich zu Kontrollprobanden.

Um den genetischen Einfluss auf die Konnektivität und die Hirnentwicklung im Bezug auf die vorherigen Ergebnisse beurteilen zu können, konzentrierte man sich auf eine der wichtigsten Faserbahnen im ZNS (Capsula Interna) von Familien, die von Schizophrenie betroffen waren und verglich diese morphometrisch mit derer von gesunden Kontrollen.