

## 12 Ätiopathogenese

### 12.1 Vorbemerkungen

Es ist eine Vielzahl von genetischen Komponenten und lebensgeschichtlichen Ereignissen, welche Auswirkungen auf menschliches Verhalten im Allgemeinen und schizophrene Phänomene im Speziellen haben. In Bezug auf die Ätiopathogenese der Schizophrenie kann deshalb nur von einem äußerst komplizierten, multifaktoriellen Modell pathogenetischer Bedingungsfaktoren ausgegangen werden, welche en detail und v.a. in ihrem Zusammenwirken letztlich noch weitgehend unverstanden sind. Trotzdem ist es sinnvoll, Detailwissen über Ursachenfaktoren zusammenzutragen. Vor voreiligen Schlussfolgerungen ist aber zu warnen, wenn auch die Verführung, zu raschen Synthesenbildungen und entsprechenden einheitlichen Modellbildungen zu kommen, verständlicherweise sehr groß ist. In Bezug auf die Schizophrenie ist davon auszugehen, dass ein sehr komplexes Zusammenwirken genetischer und umweltabhängiger, entwicklungsneurobiologischer und psycho-/soziodynamischer Faktoren maßgeblich für das Entstehen einer schizophrenen Erkrankung ist.

Am plausibelsten ist ein *polygenes Modell der Ätiopathogenese der Schizophrenie*, welches konsistent ist mit der *phänotypischen Heterogenität* der Schizophrenie. Sie ist bedingt durch das je individuelle Repertoire von Risikogenen eines bestimmten Individuums einerseits und dessen besonderen lebensgeschichtlichen und umweltabhängigen Background andererseits, wozu natürlich auch prä-, peri- und postnatale sowie im weiteren Lebensverlauf einwirkende Stressoren (z.B. Drogenabusus) zu rechnen sind. All diese Komponenten wirken nicht nur additiv entsprechend einer Formel  $G + U = P$  ( $G$  = genetische Varianz,  $U$  = Umweltbedingungen,  $P$  = Phänotyp), sondern sie interagieren auf höchst komplexe Weise miteinander (vgl. auch Kap. 12.12).

Gemäß dem Veranlagungs-Schwellenmodell (*liability threshold model*- Wray u. Visscher 2010) tritt eine Erkrankung erst dann auf, wenn die individuelle Veranlagung einen bestimmten Schwellenwert überschreitet, wobei diese Veranlagung, wie erwähnt,

eine genetische und umweltabhängige Komponente hat. Zu bedenken ist, dass die reduzierte Fertilität schizophrener Patienten zu einer Abnahme, über Generationen hinweg akkumulierende Mutationen einschließlich der mit dem Alter des Vaters assoziierten De-novo-Mutationen jedoch zu einer Zunahme der genetischen Varianz führt (Lichtenstein et al. 2006, Malaspina et al. 2001).

Insgesamt spricht also vieles dafür, dass ungünstige genetische „endogene“ Bedingungen und aversive externe Ereignisse (z.B. prä- und perinatale Noxen) zu unterschiedlichen neuralen Entwicklungsstörungen führen, welche für den Phänotypus „Schizophrenie“ verantwortlich zu machen sind. Dabei ist außerdem zu berücksichtigen, dass nosologische Kategorien wie „Schizophrenie“ oder „Affektive Störungen“ zu *komplex* sind, um sie auf einfache neurobiologische Konstrukte oder gar spezifische „biologische Marker“ zurückführen zu können. Im Übrigen gibt es schon allein in genetischer Hinsicht Überschneidungen zwischen schizophrenen, schizoaffectiven und bipolaren Psychosen. So kommen bei Verwandten von schizophrenen Patienten gehäuft bipolare Psychosen vor und umgekehrt und mehrere Suszeptibilitätsgene wie das DISC1-, das G72- und das NRG1-Gen sind für *beide Psychoseformen* ätiologisch relevant.

Es ist außerdem davon auszugehen, dass sogenannte Suszeptibilitätsgene, welchen eine pathogenetische Bedeutung für die Schizophrenie zugeschrieben wird, nicht im engeren Sinne am Entstehen schizophrener Spektrumstörungen per se beteiligt sind, sondern eher an psychotischen Störungen, welche umfassendere dimensionale Konstrukte darstellen, als dies bei nosologisch eng gefassten Kategorien wie z.B. „Schizophrenie“ und deren Unterformen der Fall ist.

Die Heterogenität schizophrener Psychosen betrifft nicht nur die vielfältigen phänomenologischen Ausgestaltungen und symptomatologischen Varianzen (sog. „Unterformen“), welche die klassifikatorischen Einordnungen so schwierig machen, sondern auch die unterschiedlichen Verlaufsmöglichkeiten und psychosebedingten Persönlichkeitsvarianten. Ebenso trägt die unübersehbar große Anzahl ätiologischer Bedingungsfaktoren zu dieser Heterogenität bei – bzw. dürften hierfür verantwortlich sein. Für so komplexe Störungen wie die Schizophrenie sind einfache, lineare ätiologische Beziehungsmodelle völlig unzureichend. Vielmehr sind Wechselbeziehungen zwischen genetischen und nicht-genetischen Risikokonstellationen und deren unterschiedliche Auswirkungen auf zentralnervöse Strukturen in den Blick zu nehmen. Dabei ist auch zu berücksichtigen, zu welchem Zeitpunkt der prä- und postnatalen Entwicklung die jeweiligen miteinander interagierenden Risikofaktoren auf das heranreifende Gehirn einwirken.

Abbildung 25 stellt ein vereinfachendes Schema dieser Zusammenhänge dar (modifiziert nach Caspi u. Moffitt 2006).

Um das Zusammenwirken von genetischen und umweltabhängigen Einflüssen genauer prüfen zu können, haben Caspi u. Mit. (2002) eine Geburtskohorte von insgesamt 1.037 Kindern prospektiv in regelmäßigen Abständen zwischen dem Alter von 3 bis 26 Jahren untersucht. 52% der untersuchten Kinder waren männlich. Im Zeitraum zwischen 3 und 11 Jahren waren 8% der Kinder schwer misshandelt worden. Die Autoren konnten nun nachweisen, dass Knaben mit einer genetisch bedingten MAO-A-Defizienz, die in ihrer Kindheit misshandelt worden waren, signifikant mehr antisoziales Verhalten zeigten als Knaben mit dem gleichen Gendefekt, welche

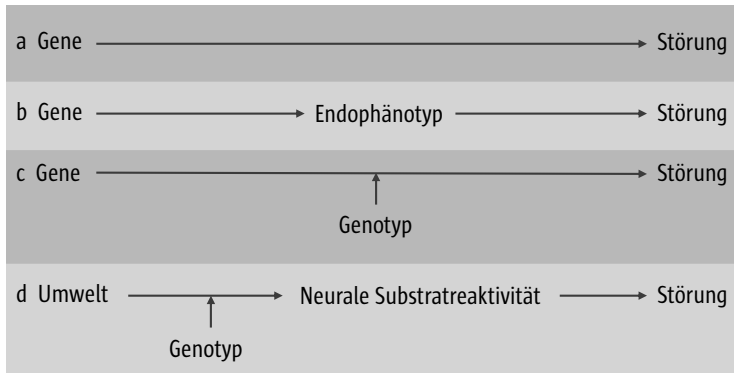


Abb. 25 Modellvorstellungen zu störungsbezogenen Interaktionsmöglichkeiten zwischen Genen, Umwelt und neualem Substrat (modif. mit freundlicher Genehmigung von Macmillan Publishers Ltd: Nature Reviews Neuroscience, Caspi A u. Moffitt TE. Gene-environment interactions in psychiatry: joining forces with neuroscience, 2006)

aber nicht misshandelt worden waren. Andererseits hatten Knaben mit normaler MAO-A-Aktivität, also fehlendem Gendefekt, keinerlei dissoziales Verhalten ausgeübt, auch wenn sie schwer körperlich misshandelt worden waren! Diese Befunde sind von größter Bedeutung, denn sie belegen den modifizierenden Einfluss von erbgenetischen Determinanten auf die Auswirkungen negativer Kindheitserfahrungen und umgekehrt!

## 12.2 Genetische Faktoren

Familien- und Zwillingsuntersuchungen belegen die Bedeutung erbgenetischer Faktoren für die Verursachung schizophrener Psychosen. So ist für die Schizophrenie von einer *Heritabilität* von ca. 80% auszugehen (O'Donovan et al. 2008, Owen et al. 2005). Bei erbgleichen (homozygoten) Zwillingen liegt die Wahrscheinlichkeit, an einer Schizophrenie zu erkranken, knapp unter 50%, bei zweieiigen (heterozygoten) Zwillingen dagegen lediglich bei circa 17% (Riley u. Kendler 2004). Bei Verwandten ersten Grades (Eltern, Kinder, Geschwister) ist das Schizophrenierisiko circa zehn Mal höher als in der Allgemeinbevölkerung. Kinder von erkrankten und nicht-erkrankten ein-eiigen Zwillingen haben das gleiche Erkrankungsrisiko, ein Befund der die Relevanz erbgenetischer Faktoren unterstreicht. Sullivan et al. (2003) führten eine quantitative Metaanalyse über 12 publizierte Zwillingsstudien durch und kamen zum Ergebnis einer hohen Heritabilität von 81% und einem signifikanten Einfluss von umweltabhängigen Faktoren wie u.a. gestörte Eltern-Kind-Beziehungen, traumatische Lebensereignisse, prä- und perinatale Noxen.

Früh, im Kindesalter, beginnende Schizophrenien scheinen einem höheren genetischen Einfluss zu unterliegen als Schizophrenien des Erwachsenenalters: Eltern von Kindern, die an einer *kindlichen Schizophrenie* (COS) leiden, haben ein signifikant höheres Risiko an einer Spektrumstörung zu erkranken als Eltern von erwachsenen Schizophrenen (Nicolson et al. 2003). Die Tatsache, dass gesunde Geschwister von COS-Patienten gleichsinnige neuroanatomische Veränderungen aufweisen wie ihre

psychotisch erkrankten Geschwister (Reduktionen der grauen Substanz in präfrontalen und temporalen Kortexarealen), spricht ebenfalls für die Bedeutung erbgenetischer Komponenten an der Verursachung kindlicher Schizophrenien, die neuronalen Substanzverluste in den genannten Hirnregionen können somit als genetische trait marker angesehen werden (Gogtay et al. 2003). Das familiär gehäufte Auftreten schizophrener Psychosen ist in genetischer Hinsicht durch das Zusammenwirken zahlreicher Genkonstellationen bedingt, wobei jedes einzelne Gen jeweils nur einen geringen Teil zum Erkrankungsrisiko beiträgt (Maier et al. 1999). In genetischer Hinsicht ist die Schizophrenie also als eine *polygene*, multifaktoriell bedingte Störung anzusehen (Wagner und Maier 2008).

Die genetische Architektur einer Krankheit wird bestimmt durch Zahl, Frequenz und Effektstärke genetischer Risikogene und deren Interaktion untereinander. Die an der Ätiologie schizophrener Psychosen beteiligten Gene werden als *Suszeptilitäts-* bzw. *Vulnerabilitätsgene* bezeichnet. Die meisten der 16.000 Gene, die im ZNS exprimiert sind, sind oft unterschiedlich und in verschiedenen Hirnregionen exprimiert, sie interagieren mit genetischen und nicht-genetischen Faktoren. Sie haben unterschiedliche Funktionen und sind unter anderem für die neuronale Entwicklung, Migration von Neuronen, Zelldifferenzierung etc. zuständig.

Es ist zu bedenken, dass die sog. Suszeptibilitäts- bzw. Risikogene höchstwahrscheinlich eher einen *indirekten Einfluss* auf die Entstehungsbedingungen einer Psychose ausüben. Sie haben, wie noch aufgezeigt werden wird, Auswirkungen auf *entwicklungsneurobiologische Prozesse* wie Ausdifferenzierung der Neurone und ihrer interneuronalen Verbindungen, also der Dendritenbäume mit ihren verschiedenen Synapsen, sowie die Heranreifung der verschiedenen Überträgersubstanzen (Neurotransmitter), die Ontogenese der verschiedenen Gliazellen, die Markscheidenreifung etc. Dies alles bestimmt die sog. *Neuroplastizität*.

Störungen der Neurogenese wiederum können das Manifestationsrisiko für eine Schizophrenie erhöhen. Auch ist es möglich, dass Dispositionsgene über eine *Erhöhung der Sensitivität für umweltbedingte Ereignisse und Risiken*, z.B. für prä- oder perinatale Noxen oder Drogeneinflüsse, das Psychoserisiko verstärken (s. Abb. 26).

Ein interessantes Beispiel für interaktionelle Beziehungen zwischen Umweltbedingungen in Form von ungünstigen psychosozialen Einflüssen und genetischen Konstellationen ist die Wechselwirkung zwischen Polymorphismen des Serotonintransportergens und aversiven sozialen Erfahrungen wie Kindesmisshandlung oder Vernachlässigung. Serotonintransporter, welche den Rücktransport von Serotonin aus dem synaptischen Spalt in die präsynaptische Nervenendigung bewerkstelligen, werden durch das Serotonintransporterpromotorgen (5-HTTLPR-Gen) gesteuert. Polymorphismen dieses Gens enthalten kurze (s = short) und lange (l = long) Allele. Träger des kurzen Allels tendieren leichter zu depressiven Störungen nach einem vorausgegangen emotional belastenden Ereignis (Jacobs et al. 2006). Homozygote Träger des s/s Allels sind durch eine relativ langsame Aktivität des Serotonintransporters gekennzeichnet mit der Folge eines verlangsamten Rücktransports von Serotonin aus dem synaptischen Spalt. S-s Träger weisen ein erhöhtes Risiko für Depressionen auf, und sie sind besonders empfindlich gegenüber aversiven sozialen Stimuli und ungünstigen Lebensereignissen, wobei letztere mit s-Allelen des 5-HTTLPR-Gens inter-

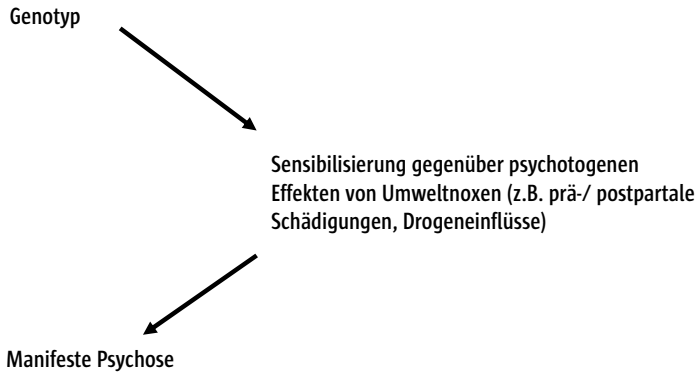


Abb. 26 Beispiel für eine Gen-Umwelt-Interaktion via Sensibilisierung eines Individuums für psychogene Umwelttoxine (in Anlehnung an van Os et al. 2008)

agieren. Hierfür sprechen Befunde bei misshandelten Kindern, welche, wenn sie Träger des s-Allels sind, vermehrt depressive Symptome entwickeln (Kaufman et al. 2004). Durchgemachte Misshandlungs- und Vernachlässigungserfahrungen erhöhen nur bei Vorliegen des s-Allels des Serotonintransportergens das Erkrankungsrisiko für Depressionen (Cervilla et al. 2007, Caspi et al. 2003). Allerdings wird das Depressionsrisiko trotz genetischer Belastung und durchgemachter Misshandlung vermindert, wenn die betroffenen Kinder positive soziale Erfahrungen mit anderen Personen ihrer Umgebung (Nachbarn, Verwandte, Lehrer) machen konnten (Kaufman et al. 2006).

Es bestehen somit interaktionelle wechselseitige Beziehungen zwischen ungünstigen psychosozialen Einflüssen, Polymorphismen des Serotonintransportergens und dem Risiko für das Entstehen depressiver Störungen.

Die s-Allel-Variante des 5-HTTLPR-Genotypes beeinflusst auch kognitive Einstellungen und ist offensichtlich mit negativen Voreingenommenheiten und Erwartungen gegenüber zukünftigen Ereignissen bei Kindern und Jugendlichen verknüpft (Beck 2008). Letztere rufen bei Trägern dieser Genkonstellation eine verstärkte neurophysiologische Aktivität der Amygdalae hervor (Abler et al. 2007).

Serotonin moduliert u.a. die Aktivität der Amygdalae und des benachbarten *ventralen präfrontalen Cortex* (VPFC). Diese Strukturen sind wichtig für die emotionale Bewertung von Ereignissen und Situationen sowie für die entsprechenden affektiven Reaktionen darauf. Es ist sehr wahrscheinlich, dass das neurale Zusammenspiel von Amygdalae und VPFC durch frühe lebensgeschichtliche Erfahrungen moduliert wird, welche wiederum unter genetischem Einfluss stehen. So dürften Varianten der verschiedenen Allele des 5-HTTLPR-Gens in unterschiedlicher Weise die Auswirkungen solcher früher Lebensereignisse mitbestimmen z.B. durch eine erhöhte Stressempfindlichkeit (Goodyer 2008).

Argumente für die Vermutung, dass Varianten des Serotonintransportergens die psychischen Reaktionen auf Stresserfahrungen moderieren, liefern sowohl klinische als auch magnetresonanztomographische Studien. Letztere haben zeigen können, dass Individuen mit ein oder zwei Kopien des s-Allels auf furchterregende Stimuli im Vergleich zu homozygoten Trägern des l-Allels mit einer erhöhten neuronalen Akti-

vität der Amygdalae reagieren. Auch konnte in der prospektiven Dunedin Multidisciplinary Health and Development Study bei 1037 Kindern, die von Geburt bis zum Alter von 26 Jahren regelmäßig untersucht worden sind, die erhöhte Sensibilität von homozygoten Trägern des *s*-Allels gegenüber stressvollen Lebensereignissen und ein damit zusammenhängendes erhöhtes Depressionsrisiko belegt werden (Caspi et al. 2003).

Durch *Koppelungs- und Assoziationsstudien* konnten mehrere Genorte u. a. auf den Chromosomen 1q, 2q, 3p, 5q, 6p, 8p, 11q, 14p und 22q gefunden werden, auf denen Dispositionsgene lokalisiert sind, die mit großer Wahrscheinlichkeit eine ätiologische Rolle bei schizophrenen Psychosen spielen (Lewis et al. 2003). Viel versprechende und inzwischen mehrfach replizierte Befunde betreffen die Genorte für *Dysbindin* (DTNBP1) auf Chromosom 6p22, für *Neuregulin-1* (NRG1) auf Chromosom 8p12-21 und für die *Catechol-O-methyltransferase* (COMT) auf Chromosom 22q11. Single Nukleotid Polymorphismen des DTNBP1-Gens sind offenbar v. a. mit *prämorbid* kognitiven und sozialen Normabweichungen bei Kindern mit schizophrenen und schizophrenieähnlichen Psychosen assoziiert (Gornick et al. 2005). Dies ist gut nachvollziehbar, da die genannten Risikogene wesentlich für neurale Reifungs- und Differenzierungsprozesse verantwortlich sind. So scheint das DTNBP1-Gen die praesynaptische Freisetzung von Glutamat zu beeinflussen, eine herabgesetzte Expression dieses Gens führt zu einer reduzierten Glutamatfreisetzung (Numakawa et al. 2004). Das NRG1-Gen ist in präsynaptischen glutamatergen Vesikeln vertreten und reguliert die Expression von N-methyl-D-Aspartat-Rezeptoren (Owen et al. 2004).

Das bereits erwähnte DISC1-(Disrupted in Schizophrenia 1)-Gen liegt auf Chromosom 1 und gehört zu den potentiellen Kandidatengenen für schizophrene, schizoaffective und bipolare Psychosen. Post mortem Untersuchungen ergaben eine hohe Expressionsrate von DISC1 im Gyrus dentatus des Hippocampus, dem ja eine wichtige ätiopathogenetische Bedeutung für die Schizophrenie zukommt (vgl. Kap. 12.3). Veränderungen des DISC1-Gens gehen mit schizophrenietypischen kognitiven Beeinträchtigungen (Arbeitsgedächtnis!) und mit Dysfunktionen und strukturellen Veränderungen des dorsolateralen präfrontalen Cortex (DLPFC) und des Hippocampus einher (Chubb et al. 2008, Hennah et al. 2006, Roberts 2007). Das DISC1-Gen ist in Kooperation mit dem NRG1-Gen involviert in wichtige entwicklungsneurobiologische Prozesse wie das Neuritenwachstum, neurale Migration und in mitochondriale Funktionen (Wood et al. 2009). Dies geht wiederum mit neuroanatomischen Auswirkungen einher. So korreliert ein Phenylalanin/Leuzin-Polymorphismus (Leuzin wird durch Phenylalanin ersetzt) mit einer Abnahme der grauen Substanz im superioren frontalen Gyrus und im anterioren Cingulum (Szeszko et al. 2008). Diese neuroanatomischen Veränderungen sind wiederholt bei Schizophrenen beschrieben worden (vgl. Kap. 12.3). Das DISC1-Gen ist ebenso wie das NRG1-Gen verantwortlich für die ontogenetische Ausdifferenzierung von Oligodendrozyten und damit auch für die Myelinisierung der Neuriten. Beide Gene sind somit bedeutsam für die *neurale Morphogenese*.

Inzwischen wurde ein neues Suszeptibilitätsgen entdeckt, das Zinkfinger Gen ZNF804A, Allele dieses Gens erhöhen das Risiko für schizophrene und bipolare Psychosen (Donohoe et al. 2010, O'Donovan et al. 2008) (s. a. Kap. 12.8).

Wenn auch die ätiologische Relevanz der verschiedenen Suszeptibilitätsgene für schizophrene Psychosen bis dato im einzelnen noch schwer zu beurteilen ist, so sind entsprechende Genvarianten jedoch für *neurale Entwicklungsstörungen* und entsprechende Auswirkungen auf der Verhaltensebene verantwortlich zu machen, welche für das Entstehen einer Schizophrenie relevant sind. So gibt es zum Beispiel Beziehungen zwischen dem DTNBP1- (*Dysbindin-1*)-Gen und der *glutamatergen Neurotransmission* im Hippocampus, einer Region, welche in ätiologischer und funktionell-anatomischer Hinsicht von großer Bedeutung für die Schizophrenie ist.

Die Arbeitsgruppe um J. Rapoport (Addington et al. 2005) berichtet über eine Assoziation zwischen *kindlichen Schizophrenien* (COS) und Polymorphismen (Single Nucleotid Polymorphisms, SNPs) des auf Chromosom 2q31.1 gelegenen GAD1-Gens, welches das GABA-synthetisierende Enzym Glutamat-Decarboxylase (GAD67) kodiert. Expressionsstudien haben eine Verminderung der GAD67 mRNA-Spiegel im dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) bei schizophrenen und bipolaren Psychosen des Erwachsenenalters gefunden (Akbarian et al. 1995, Guidotti et al. 2000), Ergebnisse, die auf die Bedeutung des GAD1-Gens für die Ätiologie endogener Psychosen hinweisen. Dies wird unterstützt durch entsprechende Befunde bei schizophrenen Psychosen des Erwachsenenalters (Straub et al. 2003). Für schizophrene und bipolare Psychosen sind vereinzelt Assoziationen zu den miteinander interagierenden Genen G72 und G30 auf Chromosom 13q22-34 beschrieben worden, dies gilt auch für *Schizophrenien* und schizophrenieähnliche Psychosen *des Kindesalters* (Addington et al. 2004). Chumakov et al. (2002) identifizierten das Enzym D-Aminoacidoxydase (DAO) als mit dem Protein G72 interagierenden Partner. Das G72-Gen ist ein primatenspezifisches Gen, welches im Caudatum und in den Amygdala exprimiert ist (Kirov et al. 2005). Die DAO oxydiert die Aminosäure D-Serin, welche glutamaterge NMDA-Rezeptoren aktiviert. Das G72-Gen wird deshalb als D-Aminoacidoxydase Aktivator bezeichnet (Addington et al. 2004).

Dem COMT-Gen auf Chromosom 22q11.2 wird eine wichtige Bedeutung für psychiatrische, insbesondere schizophrene Erkrankungen zugeschrieben. Die COMT metabolisiert Monoamine wie Dopamin und Noradrenalin. Das COMT-Gen weist einen funktionellen Polymorphismus (Val 108/158 Met) auf. Das Val-Allel des COMT-Gens führt zu einer verstärkten COMT-Aktivität und somit zu einer verminderten Verfügbarkeit von Dopamin im präfrontalen Kortex. Dies ist mit einer Zunahme perseverativer Fehler im Wisconsin-Card-Sorting-Test verknüpft, ein Test der die Leistungsfähigkeit des dorsolateralen präfrontalen Kortex widerspiegelt. Die Met/Met-Variante ist im Vergleich zum Val/Val-Genotyp mit einer drei- bis vierfach erniedrigten Enzym-Aktivität assoziiert, was zu einem verminderten Dopaminabbau und entsprechend zu einem Anstieg der Dopaminkonzentration im präfrontalen Cortex führt (Egan et al. 2001b). Es gibt Hinweise dafür, dass bei Trägern der MET<sup>158</sup>-Variante die erhöhte Dopaminkonzentration im PFC mit einer Verbesserung kognitiver, speziell exekutiver Funktionen als Folge einer effizienteren kortikalen Aktivität einhergeht (Barnett et al. 2008). Auch *präattentive Prozesse* sind bei homozygoten Trägern des Met-Allels im Vergleich zu heterozygoten Trägern des Met/Val- oder erst recht homozygoten Trägern des Val/Val-Allels verbessert, was zum Beispiel ablesbar ist an einer verstärkten Prepulse Inhibition, welche bei schizophrenen Patienten vermindert ist – siehe Abschnitt „Endophänotypen“. Bei *Kindern* mit dem MET<sup>158</sup>-Genotypus konnte nachgewiesen werden, dass die Verbesserung kognitiver Fähigkeiten mit einer Zu-

nahme der kortikalen Hirnrindendichte im rechten inferioren frontalen und superioren temporalen Gyrus einhergeht, ersterer ist funktionell für das Arbeitsgedächtnis relevant (Shaw et al. 2009). Zu diesen Befunden passen Beobachtungen, dass Patienten mit einer im jüngeren Alter auftretenden fronto-temporalen Demenz zu Beginn schizophreniforme Psychosen entwickeln können (Velakoulis et al. 2009).

Ein erhöhter präfrontaler Dopaminkatabolismus, wie dies bei Trägern des Val-Allels der Fall ist (verstärkte COMT-Aktivität) scheint mit einem erhöhten Schizophrenierisiko einherzugehen (Egan et al. 2001), während ein erniedrigter Dopaminkatabolismus mit einer verminderten therapeutischen Ansprechbarkeit auf Neuroleptika verknüpft ist (Illi et al. 2003, Inada et al. 2003) – eine jüngere Metaanalyse kommt allerdings zu einem negativen Ergebnis im Bezug auf eine Assoziation zwischen einem funktionellen Met/Val-Polymorphismus des COMT-Gens und Schizophrenie (Munafo et al. 2005). Dies gilt auch für das DTNBP1-Gen (Mutsuddi et al. 2006).

Zwischen den präfrontalen und mesokortikalen dopaminergen Neuronensystemen bestehen enge bilaterale neurale Verknüpfungen. Die Aktivität mesokortikaler dopaminergener Neurone des Mittelhirns stehen unter der exzitatorischen und inhibitorischen Kontrolle des präfrontalen Kortex, und diese Interaktionen sind bedeutsam für kognitive und verhaltensphysiologische Parameter wie belohnungsabhängiges Lernen, Arbeitsgedächtnis und motivationale Prozesse (Meyer-Lindenberg et al. 2006). Dabei spielen Polymorphismen des COMT-Gens eine wichtige Rolle. Postmortem-Untersuchungen haben ergeben, dass die Zahl der Valin-Allele eine Voraussage über die Steigerung der Dopaminsynthese im Mesokortex ermöglichen (Akil et al. 2003). Die erwähnten Untersuchungen belegen eine Einflussnahme funktioneller Polymorphismen des COMT-Gens auf dopaminerg vermittelte neurale Interaktionen zwischen dem präfrontalen Kortex und Mittelhirn. Bei der Schizophrenie herrscht ein *Ungleichgewicht* vor i.S. einer *dopaminergen Hypofrontalität* einerseits und einem *verstärkten mesokortikalen Dopaminturnover* andererseits, welches sowohl die Manifestation positiver und negativer Symptome als auch schizophreietypischer kognitiver Leistungseinbußen (Arbeitsgedächtnis!) verständlich macht. Auch gibt es Hinweise dafür, dass Träger des Valin-Allels des COMT-Gens empfindlicher reagieren auf psychotomimetische Effekte von Halluzinogenen, auf Stress und auf psychotraumatische Erfahrungen wie sexuellen Missbrauch (Caspi et al. 2005, Henquet et al. 2006, Stefanie et al. 2007).

Die Bedeutung der Chromosomenregion 22q11.2 ergibt sich auch aus der Tatsache, dass Mikrodeletionen in diesem Bereich zu einem vermehrten Auftreten von schizophrenen Psychosen führen kann, wie dies zum Beispiel beim *velokardiofazialen Syndrom* (VCFS) der Fall ist (Murphy und Owen 2001). Das VCFS (DiGeorge-Syndrom) ist relativ häufig, die Prävalenz liegt bei mindestens 1:4000 Lebendgeburten (Botto et al. 2003). Etwa ein Drittel der Probanden mit VCFS entwickeln schizophrene oder schizophrenieähnliche Psychosen (Gothelf et al. 2007). Während bei schizophrenen Psychosen des Erwachsenenalters die Rate an VCFS bei 0,2–0,6% liegt (Ivanov et al. 2003, Kirov et al. 2009), weisen 5–6% von Patienten, die bereits im *Kindesalter* an einer Schizophrenie erkranken, ein VCFS infolge einer Mikrodeletion des Chromosoms 22q11 auf (Bassett et al. 2000, Sporn et al. 2004). Die Rate solcher Mikrodeletionen ist bei *Schizophrenien des Kindesalters* somit etwa 10-mal höher als bei Schizophrenien des Erwachsenenalters.



**! Kinder mit einem VCFS sollten also sorgfältig prospektiv auf das Auftreten psychotischer Zustände untersucht und gegebenenfalls frühzeitig therapiert werden.**

MRT-Untersuchungen bei 15 Kindern und Jugendlichen mit einem VCFS ergaben Volumenminderungen sowohl der grauen als auch weißen Substanz, wobei die Reduktion der weißen Substanz mit 16,3% stärker ausgeprägt war als die der grauen Substanz (7,5%) – Eliez et al. (2000). Der Frontallappen war in dieser Studie relativ unverändert, dagegen war die graue Substanz des Parietallappens signifikant vermindert. Ganz ähnliche Befunde erhoben Kates et al. (2001) bei 10 Kindern mit VCFS, auch bei ihnen war der frontale Cortex relativ intakt, während die weiße Substanz des Parietal- und Temporallappens signifikant reduziert war, möglicherweise als Folge von Myelinisierungsstörungen. Offenbar besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen Reduktion der *grauen Substanz* und einer Deletion auf dem mütterlichen *Chromosom 22*. Deletionen *väterlichen* Ursprungs wiesen dagegen nur Volumenminderungen der *weißen Substanz* auf (Eliez et al. 2001).

Neben dem COMT-Gen werden das NRG1-Gen auf Chromosom 8p12-21 und das DTNBP1-Gen auf Chromosom 6p22 als Dispositionsgene diskutiert, deren Sequenzvarianten u.a. für Störungen im Bereich der Zellmigration, Synapsenausdifferenzierung, Expression von Neurotransmitterrezeptoren und Dendritenwachstum verantwortlich gemacht werden. Das DTNBP1-Gen ist bei Schizophrenen im dorsolateralen präfrontalen Cortex (DLPFC) und im Hippocampus vermindert exprimiert (Weickert et al. 2008). Klinisch-genetische Studien sprechen für einen Zusammenhang zwischen dem DTNBP1-Gen und negativen Symptomen. O’Tuathaigh et al. (2010) geben einen Überblick über Beziehungen zwischen Maus-Mutanten mit Gendefekten, die für die Ätiologie schizophrener Psychosen verantwortlich gemacht werden, und Veränderungen des Sozialverhaltens wie verminderte soziale Neugier oder eingeschränktes Dominanzverhalten als mögliche Äquivalente negativer Symptome bei der Schizophrenie.

*Die Identifizierung einer das Schizophrenierisiko unzweideutig erhöhenden Genvariante steht jedoch noch aus* – Polymorphismen des auf Chromosom 6p21.3 gelegenen NOTCH4-Gens (NOTCH ist ein Transmembranprotein), welches ebenfalls für wichtige Prozesse der Neurogenese, insbesondere für die Differenzierung GABAerger Neurone, verantwortlich ist, wird mit einem *frühen Erkrankungsalter* schizophrener Psychosen in Zusammenhang gebracht (Anttila et al. 2003).

Es wird angenommen, dass eine genetisch bedingte Funktionsstörung *neurotropher Faktoren* (sog. *Neurotrophine*) zu einer erhöhten Vulnerabilität gegenüber prä- und perinatalen Noxen führt, worin sich eine *Verschränkung genetischer und umweltabhängiger Risikobedingungen* zeigt. Zu den Neurotrophinen gehören u.a. der NGF („nerve growth factor“), die Zytokine (z.B. das Interleukin 6), das BDNF („brain derived neurotrophic factor“) und der IGF-1 („insuline growth factor“). Sie haben *neuroprotektive*, antiapoptische Eigenschaften und sind unter anderem für Migrations- und Myelinisierungsprozesse, die Zuordnung von Neuronen zu Neurotransmittern und die synaptische Organisation zuständig, Voraussetzung für eine normale Hirnentwicklung. Bei schizophrenen Patienten wurden *erniedrigte* IGF-1-Spiegel im Serum und eine erhöhte In-

sulinresistenz mit entsprechend erhöhten Insulinserumspiegeln gefunden (Venkatasubramian et al. 2007). Bei diesen Patienten bestand eine inverse Korrelation zwischen IGF-1-Serumspiegel und positiven Schizophreniesymptomen, was für eine potentielle Rolle des IGF-1 bei der Schizophrenieentstehung spricht. Im Übrigen ist der Genort für IGF-1 auf Chromosom 12p13-q21 eng benachbart mit einer für die Schizophrenie möglicherweise relevanten Kandidatenregion (DeLisi et al. 2003). In einer rezenten Untersuchung wurden verschiedene Varianten von SNPs im Interleukin 3-Gen bei schizophrenen Patienten gefunden (Chen und Kendler 2008).

Der brain derived neurotrophic factor (BDNF) ist sehr stark exprimiert in der Hippocampusformation und moduliert die hippocampale Plastizität und somit hippocampale Gedächtnisfunktionen. Ein SNP („single nucleotide polymorphism“) im auf Chromosom 11p13 gelegenen BDNF-Gen – die Aminosäure Valin wird durch Methionin ersetzt – führt zu Beeinträchtigungen der Hippocampusfunktion, speziell des episodischen Gedächtnisses. Homozygote Träger des Val/Val-Genotyps des BDNF-Gens haben größere Hippocampusvolumina als Val/Met-Heterozygote, der Unterschied ist bei schizophrenen Patienten ausgeprägter als bei Gesunden (Szeszko et al. 2005). F-MRT-Studien haben ergeben, dass das Met-Allel des BDNF-Gens mit einer hippocampalen Aktivitätsminderung einhergeht (Egan et al. 2003). Ein anderes Suszeptibilitätsgen, das DISC1-Gen, übt ebenfalls Einfluss auf die Struktur des Hippocampus aus.

Die Forschung über die ätiologische Bedeutung verschiedener Dispositionsgene ist vielversprechend, noch längst nicht abgeschlossen und hat bisher auch zahlreiche widersprüchliche Ergebnisse gebracht – gute und kritische Übersichten: Harrison und Weinberger (2005), Kirov et al. (2005). Die bislang identifizierten Suszeptibilitätsgene haben einen großen Einfluss auf die verschiedenen Hirnfunktionen, insbesondere infolge deren molekularbiologischen Auswirkungen auf die *Synapsentätigkeit*. Sie betreffen u.a. Effekte auf neurale Rezeptoren, prä- und postsynaptische Signalübertragung und die Synaptogenese. Störungen in diesem entwicklungsneurologischen Differenzierungsprozess führen zu Beeinträchtigungen der Informationsaufnahme und -verarbeitung (sensorischer In- und Output), welche bei schizophrenen Psychosen eine erhebliche Rolle spielen, und die sowohl auf der klinisch-symptomatologischen als auch neuropsychologisch-neurophysiologischen Ebene zu nachweisbaren Funktionseinbußen führen.

**Zusammenfassend** ist festzustellen, dass die *Effektstärke* der verschiedenen Genvarianten jeweils *sehr gering* ist, und dass bei Trägern einer der beschriebenen Genvarianten Aussagen über ein etwaiges Erkrankungsrisiko allergrößte Zurückhaltung angezeigt ist! Vielversprechender sind Untersuchungen über die Manifestation neuroanatomischer, neurophysiologischer, behavioraler und kognitiver Besonderheiten bei Trägern von Risikoallelen. Zu bedenken ist, dass eine genetische Überlappung besteht zwischen schizophrenen Spektrumstörungen und anderen schweren psychischen Erkrankungen, z.B. mit bipolaren Störungen. Die Schizophrenie weist in ätiologischer Hinsicht einen sehr hohen Grad an Heterogenität auf und ist deshalb als eine „hyperkomplexe“ Erkrankung zu bezeichnen, für deren Verständnis aus genetischer Sicht sehr viel kompliziertere Modelle als die bisher verfügbaren zu entwickeln sind (Sullivan 2005).

Im Gegensatz zu genetischen Modellen, die von unterschiedlichen Genveränderungen mit jeweils geringen Effektstärken ausgehen, postulieren Walsh et al. (2008) eine

alternative Hypothese: sie gehen davon aus, dass analog zum *frühkindlichen Autismus* rezente und individuell sehr seltene, aber hoch penetrante De-novo-Mutationen in Form von *genomischen Mikrodeletionen* und *Mikroduplikationen* an der Genese schizophrener Psychosen entscheidend mitwirken, u.a. über deren Einflüsse auf entwicklungs-neurobiologische Prozesse. Schätzungen gehen davon aus, dass schizophrene Patienten gegenüber Gesunden ein ca. dreifach erhöhtes Risiko für solche strukturellen genomischen Abweichungen in sich tragen, wobei das Risiko bei *früh*, vor dem 18. Lebensjahr *beginnenden Psychosen*, sogar *vierfach* erhöht ist! (Walsh et al. 2008). Unter 83 Individuen mit einer *kindlichen Schizophrenie* fanden die Autoren bei 23 Kindern (28%) solche strukturellen Veränderungen in Form von Gendeletionen oder -duplikationen, welche Auswirkungen haben u.a. auf Neuronenwachstum u. -differenzierung, neurale Zellmigration, Proliferation und Synapsenbildung. Insbesondere das Neuregulin 1-Gen bzw. der Neuregulin 1-ERBB4-Komplex greifen regulierend in neuronale Migrations- und Differenzierungsvorgänge, in die Expression von Neurotransmitter-Rezeptoren, die gliale Proliferation und die Synapsenbildung ein. Dies trifft insbesondere, wie oben erwähnt, für die neurale Entwicklung und Ausdifferenzierung glutamaterger Neuronenverbände zu, – dem Glutamat als exzitatorischer Neurotransmitter kommt eine wichtige ätiopathogenetische Bedeutung für die Schizophrenie zu (vgl. Kap. 12.8).

### Endophänotypen

Da die Beziehungen zwischen dem höchst komplexen und symptomatologisch vielfältigen Erscheinungsbild („*Phänotyp*“) Schizophrenie und möglichen ätiologisch bedeutsamen Genorten schwer zu fassen sind, wird versucht, einfache Parameter zu untersuchen, welche einerseits *stabile*, gut definierte und replizierbare Merkmale (*traits*) der Krankheit darstellen und andererseits *genetisch* beeinflusst sind, wobei von der Vermutung ausgegangen wird, dass sie durch eine geringere Anzahl von Genen determiniert sind als der komplexe Phänotyp (Braff et al. 2007, Turetsky et al. 2007).

Für die Schizophrenie bieten sich gut untersuchte und mit relativ einfachen Methoden an großen Stichproben reproduzierbare neurobiologische Parameter an, die in einem engen Zusammenhang mit der pathogenetischen Krankheitsverursachung gesehen werden. Diese Parameter werden als „*Endophänotypen*“ bezeichnet. Hierzu gehören neurophysiologisch nachweisbare Störungen der frühen und späteren Informationsverarbeitung wie früheste präattentive Aufmerksamkeitsstörungen als Folge einer beeinträchtigten Inhibition irrelevanter Stimuli einerseits und einer inadäquaten Beachtung relevanter Reizkonfigurationen andererseits, die familiär tradiert werden. Dazu gehört auch eine verminderte Inhibition reflexiver Saccaden bei langsamen Augenfolgebewegungen („*smooth pursuit eye movements*“) welche auch bei nicht erkrankten biologischen Verwandten schizophrener Patienten zu beobachten sind (Calkins et al. 2004, ROSS et al. 1998).

Ein gut untersuchtes elektrophysiologisches Korrelat für die Fähigkeit, irrelevante Informationen zu unterdrücken und sich somit auf Neues einstellen zu können, ist die P50. Wenn einem Stimulus ein erster Stimulus um ca. eine Zehntelsekunde vorausgeht, so kommt es bei dem nachfolgenden zweiten Stimulus zu einer Amplitudenreduktion der P50-Komponente. Das Ausmaß der Amplitudenreduktion der akustischen P50-Antwort auf den zweiten Stimulus kann als quantitatives Maß zentral-

nervöser *inhibitorischer Gating-Prozesse* angesehen werden. Gesunde zeigen auf akustische Reizwiederholung eine Amplitudenreduktion auf weniger als 15% der ursprünglichen Reaktion, während sie bei schizophrenen Patienten nur auf etwa 85% zurückgeht (Flach et al. 1996).

Als „gating“ wird die Fähigkeit verstanden, die Türe für eintreffende externe oder interne sensorische Signale je nach Relevanz entweder zu öffnen oder zu schließen, das heißt darüber zu entscheiden, welche Information als bedeutsam durchgelassen oder als irrelevant ausgeschlossen wird und damit unbeachtet bleibt.

Die Beeinträchtigung sensorischer Gating-Prozesse ist Ausdruck einer typischen neurophysiologischen Filterstörung, welche sich auch bei nicht-erkrankten Verwandten manifest schizophren Erkrankter beobachten lässt (Schreiber et al. 1996). Dies spricht für eine *genetische Determinierung von Gating-Prozessen*, eine Hypothese, welche durch *Linkage-Studien* erhärtet wird. So konnten Freedman et al. (1997) eine Beziehung zwischen dem P50-Defizit bei Verwandten schizophrener Patienten und einer Aberration auf dem Chromosom 15q13-14 feststellen, dem Genort für den *α7-Nikotin-Rezeptor*! Dieses Ergebnis spricht dafür, dass die erwähnte Unterfunktion der Nikotinrezeptoren genetisch bedingt und in der Tat für das Gating-Defizit und somit für die Beeinträchtigung sensorischer inhibitorischer Prozesse verantwortlich ist.

Das P50-Defizit wird mit einem SNP („*single nucleotid polymorphism*“) auf dem Chromosom 15q14 in Zusammenhang gebracht, dem Genort für das *α-7-Nikotin-Acetylcholinrezeptor (α-7-nACh-R)*-Gen, welches für den *α-7-Nikotinrezeptor* kodiert (Adler et al. 2004, Leonard et al. 2002, Olincy et al. 2006, Raux et al. 2002). Bereits frühere Untersuchungsergebnisse erbrachten Hinweise dafür, dass die Beeinträchtigung des sensorischen Gating auf eine Reduktion des cholinergen Inputs vom medialen Septum zum Hippocampus zurückzuführen ist und dass nikotinerge Rezeptoren ebenfalls eine Rolle spielen, da Nikotinagonisten hippocampale cholinerge Rezeptoren zu aktivieren scheinen und das sensorische gating verbessern, eine Beobachtung, die bei schizophrenen Patienten vorübergehend auch nach Zigarettenrauchen oder nach nikotinhaltigem Kaugummi beobachtet worden ist.

Die pharmakologische Wirkung von *Nikotin* wird durch die oben erwähnten nikotinergen Acetylcholinrezeptoren vermittelt. Sie finden sich in präsynaptischen Nervenendigungen, in den neuronalen Zellkörpern und in den Dendriten. Die Stimulation der nACh-Rezeptoren bewirkt eine Öffnung der Ionenkanäle für Natrium, Kalium und Calcium, eine Stimulation der präsynaptischen ACh-Rezeptoren führt zu einem Calciumioneneinstrom und dadurch zu einer vermehrten Neurotransmitterfreisetzung. Durch diesen Mechanismus modulieren nACh-Rezeptoren neuronale Verbundsysteme wie u. a. das Belohnungssystem (über das ventrale Tegmentum) und die Aufmerksamkeitsnetzwerke (präfrontaler Kortex, anteriores Cingulum, parieto-temporale Assoziationsareale). Das *Acetylcholin* spielt insbesondere bei der *Aufmerksamkeitsorientierung* eine wichtige Rolle. Diese beinhaltet u. a. die Fähigkeit, auf der Input-Seite Informationen selektiv entsprechend ihrer jeweiligen Relevanz auszuwählen und irrelevante Informationen unbeachtet zu lassen, und auf der Output-Seite unangemessene, nicht zielführende Handlungsimpulse zu unterdrücken. Gerade hier haben Schizophrene große Schwierigkeiten, welche von zentraler Bedeutung für die *kognitiven Defizite* dieser Patienten sind. Durch eine Überbeanspruchung des

Informationsverarbeitungssystemen kann es zu einer *Reizüberflutung* mit der Tendenz zur Produktion von *positiven Symptomen* wie Wahnbildungen, Halluzinationen und formalen Denkstörungen kommen. *Negative Symptome* wie Adynamie, Apathie, sozialer Rückzug und affektive Hemmung können als Kompensationsmechanismen eines solchen sensorischen overloads aufgefasst werden.

*Nikotin* greift positiv in Aufmerksamkeits- und (frühe) Wahrnehmungsprozesse ein, wobei folgende Aktionsmechanismen eine Rolle spielen:

- *Nikotin* führt zu einer Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses (*signal-to-noise-ratio*) in präfrontalen Mikrozirkuits (Couey et al. 2007). Dadurch kommt es zu einer Verbesserung der Fähigkeit, relevante Informationen aus dem Hintergrundrauschen (irrelevante Signale) herauszufiltern und somit zu einer Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit.
- *Nikotin* fördert die synaptische Plastizität im Hippocampus, der eine wichtige Rolle für kognitive Prozesse spielt, insbesondere für Gedächtnis und Lernen.
- *Nikotin* übt einen *modulierenden Einfluss* sowohl auf das *mesolimbische Belohnungssystem* als auch auf die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse und damit auf *Stress-Reaktionen* aus. Die dopaminergen Projektionen aus dem ventralen Tegmentum zum Nucleus accumbens (N acc) sind zentraler Bestandteil des Belohnungssystems, sie werden durch *Nikotin* aktiviert, und die Dopaminfreisetzung im N acc wird durch *Nikotin* gefördert (Mobascher u. Winterer 2008).

Gegenwärtig beschäftigt sich die Forschung mit der Entwicklung von  $\alpha 7$  nAChR-Agonisten. So hat das Alkaloid GTS-21 positive Wirkungen auf kognitive Funktionen wie Aufmerksamkeit und Gedächtnis und führt bei schizophrenen Patienten zu einer Normalisierung von sensorischen Gatingprozessen wie der P50 (Winterer 2010).

Das Gating ist das neurophysiologische Korrelat sog. *präattentiver Aufmerksamkeitsprozesse*. Die Beeinträchtigung der präattentiven Informationsverarbeitung äußert sich neuropsychologisch in der mangelnden Unterscheidungsfähigkeit für relevante und irrelevante Stimuli, was sich klinisch bei den Patienten als „*Reizüberflutung*“ (flooding), Gedankenjagen und Hyperimpulsivität manifestiert.

Analog zum P50-Defizit besteht bei Schizophrenen auch eine Beeinträchtigung der sogenannten „*Vorpulsinhibition*“ („*prepulse inhibition*“, PPI). Darunter versteht man eine Abschwächung (Habituation) des *Startle-Reflexes* (muskuläre Reaktion auf einen akustischen Reiz), wenn dem akustischen Hauptsignal in einem zeitlichen Abstand von etwa 30–300 ms ein akustischer Vorreiz (*prepulse*) vorausgeht. Bei schizophrenen Patienten und ihren nicht betroffenen Verwandten ersten Grades (Geschwister) bleibt die Habituation aus (Kumari et al. 2005). Auch beim PPI-Defizit besteht eine Beziehung zu nikotinergen Rezeptoren, Rauchen verbessert die PPI (Braff et al. 2001). Die PPI verschlechtert sich durch Nikotinabstinenz und verbessert sich, wenn das Rauchen wieder aufgenommen wird, was auf eine Stimulation nikotinerger Rezeptoren zurückgeführt wird (George et al. 2006). Inzwischen konnte in einer Cross-over placebokontrollierten Studie mit Nikotinpflaster ein eindeutig positiver Effekt des Nikotins auf Aufmerksamkeitsleistungen (Verminderung der Fehlerrate im Continuous Performance Test, CPT) festgestellt werden (Barr et al. 2008).

Die PPI wird genetisch reguliert durch den Genlokus 22q11, dessen Bedeutung für die Schizophrenie bereits an anderer Stelle erwähnt worden ist, und welcher die Funk-

tionen des limbisch-kortiko-striato-pallido-pontinen Neuronenkreises beeinflusst. Tiermodelle mit Gendefekten auf Chromosom 22q11 belegen die Bedeutung dieser Region für ein PPI-Defizit (Swerdlow et al. 2001). Auch jüngste Untersuchungen bei schizophrenen Patienten sprechen dafür, dass die PPI durch den COMT-Val/Met-Genotypus beeinflusst wird und dass Met/Met-Träger eine verstärkte PPI aufweisen, d.h. dass sie besser habituierten und irrelevante Reize ausfiltern können, was mit der relativ erhöhten präfrontalen Dopaminkonzentration zusammenhängen dürfte (Quednow et al. 2010).

Eine Beeinträchtigung sensorischer Gating-Prozesse steht in einem Zusammenhang mit meso-limbischen, insbesondere *hippocampalen Schädigungen*. Die cholinerge Neuronenverbindung, welche vom medialen Nucleus des Septums zu den CA3- und CA4-Neuronen des Hippocampus führt, ist von großer Bedeutung für den sensorischen Input. Schädigungen dieser Neuronenverbindung führt zu erheblichen Beeinträchtigungen der cholinerg vermittelten Gating-Funktionen der CA3-/CA4-Neuronen des Hippocampus. Diese Interneurone setzen ihrerseits GABA in die hippocampalen Pyramidenzellen frei, welches antagonistische Effekte auf die Freisetzung des exzitatorischen Neurotransmitters Glutamat ausübt. Eine Dysbalance des GABAerg-glutamatergen Gleichgewichts spielt wiederum eine wichtige Rolle bei der Verursachung schizophrener Psychosen. Neuroleptika greifen modulierend in dieses Ungleichgewicht ein. Sie antagonisieren im Tierversuch das PPI-Defizit, während Psychotomimetika wie Apomorphin und Amphetamin zu einer Beeinträchtigung der PPI führen (Powell et al. 2009). Auch NMDA-Rezeptor-Antagonisten führen im Tierversuch zur Unterdrückung der PPI (vgl. Kap. 12.8). Insofern kann die PPI als elektrophysiologisches Substrat sowohl für *hyperdopaminerge* als auch für *hypoglutamaterge* Hypothesen der Schizophreniegenese aufgefasst werden (van den Buuse 2010).

Bemerkenswerte Forschungsergebnisse sprechen dafür, dass *belastende Lebensereignisse* wie Deprivation bzw. Mangelversorgung durch die Mutter zu einer schweren Beeinträchtigung der PPI im Tierversuch führen, die dem PPI-Defizit vergleichbar ist, wie es bei schizophrenen Patienten auftritt (Ellenbroek et al. 1998). Da im Tierversuch frühe Unterbrechungen der Mutter-Kind-Interaktion im Sinne einer Deprivation zu einer erhöhten Ansprechbarkeit von Dopaminagonisten wie Apomorphin oder Amphetamin führen und Neuroleptika das deprivationsbedingte PPI-Defizit wieder aufheben, ist davon auszugehen, dass *frühkindliche Deprivationserlebnisse* zu einer *Hyperaktivität des dopaminergen Systems* führen können, welche sich neurophysiologisch im PPI-Defizit widerspiegelt. Interessant ist in diesem Zusammenhang, dass deprivierte Ratten sich ähnlich verhalten wie Ratten mit einer *Hippocampusläsion*; beide zeigen ein PPI-Defizit.

Eine weitere bei Schizophrenen häufig untersuchte auditorische EKP-Komponente (EKP = ereigniskorreliertes Potential), ist die sog. *mismatch negativity* (MMN). Es handelt sich dabei um die neurophysiologische Antwort auf ein selten auftretendes abweichendes akustisches Signal, das in einer Reihe häufiger regelmäßiger Standardtöne auftritt. Die MMN ist die Differenzkurve zwischen dem EKP des Standardtons und dem Potential des devianten Tons (*Oddball-Phänomen*), sie erscheint als Negativität ca. 200 ms nach dem abweichenden auditorischen Stimulus. Bei Schizophrenen und nicht erkrankten Verwandten sowie bei Kindern mit erhöhtem Schizophrenierisiko wird eine Abschwächung der MMN-Amplitude beobachtet als Ausdruck einer defizitären frühen auditorischen Informationsverarbeitung. Die MMN wird daher



als Vulnerabilitätsmarker bzw. Endophänotyp betrachtet (Price et al. 2006). Amplitudenminderungen der MMN wurden bei schizophrenen *Adoleszenten* mit Deletionen des langen Arms von Chromosom 22 beschrieben (Baker et al. 2005).

Die Forschung über die potentielle Relevanz neurokognitiver Funktionsstörungen als sog. *kognitive Endophänotypen* ist im Fluss. Sie betreffen in erster Linie verschiedene Bereiche der Aufmerksamkeit, des verbalen deklarativen und des Arbeitsgedächtnisses sowie des adäquaten Erkennens und Erinnerns affektiver mimischer Signale (Gesichtsausdruck). Das Consortium on the Genetics of Schizophrenia (COGS) hat sich die Erforschung der genetischen Architektur dieser potentiellen für die Schizophrenie relevanten neurokognitiven Endophänotypen zum Ziel gesetzt (GUR et al. 2007). Die Interaktion der multiplen genetischen Komponenten, die bei neurokognitiven Störungen von Bedeutung sind, ist ähnlich komplex wie dies beim Phänotypus „Schizophrenie“ der Fall ist. Bislang gibt es Hinweise auf signifikante Zusammenhänge zwischen Schwere der Funktionsstörungen des Arbeitsgedächtnisses und Ausmaß der familiären erbgenetischen Belastung (Glahn et al. 2003, Tuulio-Henriksson et al. 2003). Um in der genetischen Erforschung der Schizophrenie weiter zu kommen hat die COGS-Arbeitsgruppe einen innovativen Genchip entwickelt, welcher 1536 SNPs in 64 Genen enthält, die auf Grund entsprechender Assoziations- und Koppelungsstudien für die Schizophrenie als relevant angesehen werden. Mit Hilfe dieses Genchips sollen Assoziationen zwischen SNPs von Kandidatengenen und den diskutierten Endophänotypen untersucht werden (Braff et al. 2008).

### Neuroanatomische Befunde und Genetik

Für die ätiologische Bedeutung genetischer Faktoren spricht auch das Vorliegen neuroanatomischer Normabweichungen bei *nicht-erkrankten Verwandten ersten Grades* schizophrener Patienten. So konnte durch magnetresonanztomographische Untersuchungen belegt werden, dass nicht-psychotische Verwandte ersten Grades manifest erkrankter schizophrener Patienten ebenso wie diese selbst Verschmälerungen des *linken Hippocampus* aufwiesen und dass die Volumenreduktionen der Hippocampi bei mehrfach belasteten Familien signifikant stärker ausgeprägt waren (Seidman et al. 2002). Es bestanden darüber hinaus ebenfalls in Abhängigkeit vom Ausmaß der genetischen Belastung positive Beziehungen zwischen *Verschmälerungen des linken Hippocampus und Beeinträchtigungen des verbalen deklarativen Gedächtnisses*, woraus die Autoren den Schluss gezogen haben, dass das Ausmaß der genetischen Belastung Auswirkungen sowohl auf die Neuroanatomie des Hippocampus als auch auf die Funktion des deklarativen Gedächtnisses bei schizophrenen Patienten hat. Untersuchungen an mono- und dizygoten Zwillingen haben gleichfalls ergeben, dass *Störungen des Arbeitsgedächtnisses genetischen Einflüssen unterliegen*, denn das Risiko für Defizienzen des Arbeitsgedächtnisses war bei homozygoten Zwillingen größer als bei dizygoten (Canon et al. 2000), und bei gesunden Zwillingen schizophrener Patienten kommen Beeinträchtigungen exekutiver Funktionen (sie sind Ausdruck einer Defizienz des Arbeitsgedächtnisses) viermal häufiger vor als in der Allgemeinbevölkerung (Egan et al. 2001a). Auch funktionelle MRT-Untersuchungen weisen in die gleiche Richtung (Weinberger et al. 2001).

Ein differenzierteres Bild vermitteln Untersuchungen von Calicott et al. (2003) sowie Manoach et al. (2000). Die Autoren untersuchten mit der funktionellen MRT die Aktivierung des DLPFC bei kognitiv unauffälligen und klinisch gesunden Geschwis-

tern schizophrener Probanden und stellten trotz normaler Ausführung der gestellten Arbeitsgedächtnisaufgaben (z.B. N-back-Test) eine Überaktivierung des rechten oder linken DLPFC fest, was auf eine *Effizienzminderung des DLPFC* auf der physiologischen Ebene hinweist, ohne dass dies bei klinisch gesunden und kognitiv leistungsfähigen Geschwistern Schizophrener Auswirkungen auf die kognitive Leistungsfähigkeit des Arbeitsgedächtnisses zu haben scheint. Die zitierten Zwillings- und Geschwisteruntersuchungen legen die genetische Mitbedingtheit von Defiziten des Arbeitsgedächtnisses nahe, welche wohl auf Aktivierungsstörungen des DLPFC zurückzuführen sind. Jedenfalls sprechen die fMRT-Untersuchungen für diese Schlussfolgerung. Die Effizienzminderung des DLPFC während der Durchführung von Arbeitsgedächtnisaufgaben bei Probanden mit einem erhöhten genetischen Schizophrenierisiko könnte durch den bereits erwähnten Polymorphismus des COMT-Gens bedingt sein (Val<sup>108</sup>/Met<sup>158</sup> Polymorphismus). Die Val-Val Genotyp Variante hat eine verstärkte Enzymaktivität der COMT zur Folge mit einem entsprechend gesteigerten Dopaminabbau und infolge dessen verminderter Verfügbarkeit von Dopamin im DLPFC, was mit einer Beeinträchtigung exekutiver Funktionen einhergeht (Manisto u. Kaakkola 1999).

Magnetresonanztomographische Untersuchungen haben Bezüge zwischen genetischen Risikobedingungen und neuroanatomischen Normabweichungen eruiert. So beschrieben Lawrie et al. (2001) bei 147 High-Risk Patienten (Adoleszenten mit mindestens 2 schizophrenen Angehörigen 1. oder 2. Grades) signifikante Verschmälerungen des Amygdala-Hippocampus-Komplexes beidseits und der Thalami im Vergleich zu Kontrollprobanden. Die Volumenminderungen waren allerdings geringer als bei ersterkrankten schizophrenen Patienten. McDonald et al. (2004) konnten zeigen, dass das genetische Risiko, an Schizophrenie zu erkranken, mit Volumendefiziten der grauen Substanz in orbitalen, präfrontalen und prämotorischen Regionen des Frontalhirns, im Nucleus caudatus, im bilateralen Thalamus, der linksseitigen Insel und im lateralen Temporallappen assoziiert war. Im Vergleich dazu war das genetische Risiko für bipolare Psychosen mit Verlusten der grauen Substanz im rechten Gyrus cinguli anterior und im ventralen Striatum verknüpft – beide Regionen haben eine große Bedeutung für *emotionale Prozesse*.

Diese neuroanatomischen Unterschiede sprechen für die Berechtigung der Kraepelinianischen *Dichotomie* beider Psychoseformen. Die Autoren vermuten, dass die beschriebenen neuroanatomischen Normabweichungen als endophänotypische Marker für das genetische Risiko schizophrener bzw. bipolarer Psychosen angesehen werden könnten. In einer weiterführenden Untersuchung hat die gleiche Arbeitsgruppe Erweiterungen des dritten und der Seitenventrikel sowie Volumendefizite des Hippocampus gefunden, während bei klinisch gesunden biologischen Verwandten schizophrener Patienten nur Erweiterungen der Seitenventrikel, aber keine weiteren Volumendefizite beobachtet wurden. Bei bipolaren Psychosen wurden dagegen keine analogen volumetrischen Veränderungen gefunden (McDonald et al. 2006). Die gleiche Arbeitsgruppe konnte in einer vorausgehenden Arbeit zeigen, dass Geburtskomplikationen insbesondere dann mit Ventrikelerweiterungen assoziiert sind, wenn eine hohe familiäre Belastung mit schizophrenen Psychosen besteht (Familie mit mehreren schizophrenen Angehörigen) – McDonald et al. (2002). Dies spricht für ein *enges Zusammenwirken von erbgenetischen und umweltabhängigen Determinanten*.



## 12.3 Hirnmorphologische Normabweichungen

Durch neuropathologische und neuroradiologische Untersuchungen wurden bei schizophrenen Patienten neuroanatomische Veränderungen vor allem im *Frontalhirn* (insbesondere im dorsolateralen präfrontalen Cortex, DLPFC, und im orbitofrontalen Cortex, OFC), im *Temporallappen* (insbesondere Hippocampus, Amygdala, entorhinaler Cortex mit Cingulum, superiorer temporaler Gyrus, Planum temporale), im *Thalamus*, in den *Basalganglien*, im *Corpus Callosum*, und im *Cerebellum* gefunden. In den meisten Fällen handelt es sich um Defizienzen vor allem der *grauen*, aber auch der *weißen Substanz* mit entsprechenden Erweiterungen der inneren und äußeren Liquorräume, vor allem der *Seitenventrikel* und des *dritten Ventrikels* (McCarley et al. 1999). Volumenreduktionen im Bereich des Temporallappens, insbesondere des *Gyrus temporalis superior*, sowie der *medialen Temporalregion* einschließlich *Hippocampus*, *Amygdala* und *Gyrus parahippocampalis* sind konsistente Befunde bei schizophrenen Psychosen (Ardekani et al. 2003, Gur et al. 2000, Hirayasu et al. 2000, Siever und Davis 2004, Sim et al. 2006, Wright et al. 2000). Diese Regionen und ihre neuralen Verbindungen, insbesondere zum Frontalhirn spielen eine wichtige Rolle für Gedächtnisfunktionen, insbesondere das sog. *Arbeitsgedächtnis*, das seinen „zentralen Sitz“ im dorsolateralen präfrontalen Cortex (DLPFC) hat und welches vor allem bei chronischen schizophrenen Psychosen und bei Vorliegen von Negativsymptomen beeinträchtigt ist. Der präfrontale Cortex hat eine große Bedeutung sowohl für die Einspeicherung (Enkodierung) als auch den Abruf von Gedächtnisinhalten, wobei er unter anderem für die *Elaborierung optimaler Strategien* zur adäquaten Nutzung der Gedächtnisfunktionen verantwortlich ist.

Der in der Tiefe des mittleren Temporallappens gelegene *Hippocampus* ist dagegen an *elementarerer Funktionen* beteiligt, welche eine Voraussetzung für höhere Gedächtnisleistungen darstellen: *Orientierungsreaktion*, *Gating*, *Mismatch-Prozesse* (Abgleich von Informationen in Bezug auf Neuheit und Relevanz), *novelty detection*. Der Hippocampus ist für die Zuordnung von neuen, relevanten Informationen zu dem bereits etablierten und im Gedächtnis abgespeicherten Erfahrungsschatz zuständig und hat somit eine besondere Bedeutung für das *episodische Gedächtnis*. Hier weisen schizophrene Patienten typische Minderleistungen auf, insbesondere haben sie Schwierigkeiten, Assoziationen zu bereits etablierten Gedächtnisinhalten herzustellen (Weis und Krug 2008). Notabene ist für diese mnestiche Leistung das intakte Zusammenspiel zwischen präfrontalen und medio-temporalen Regionen (insbesondere Hippocampus, parahippocampaler Cortex, entorhinaler Cortex) eine wesentliche Voraussetzung. Eine Beeinträchtigung dieses Zusammenspiels, vor allem zwischen ventro- und dorsolateralem präfrontalen Cortex, dorsomedialen präfrontalen Cortex, Hippocampus, Amygdala, Thalamus, ventralem Striatum und Cingulum wird sowohl für *negative Symptome* (Emotionale Verflachung, Anhedonie, Antriebsarmut) als auch für *positive Symptome* (Verfolgungswahn) verantwortlich gemacht (Phillips et al. 2003). Der orbitofrontale Cortex und das vordere Cingulum spielen eine Schlüsselrolle in Bezug auf *Emotionalität* und *soziale Kognitionen*. Somit üben sie einen Einfluss auf das Sozialverhalten aus, welches bei schizophrenen Patienten beeinträchtigt ist (s. Kap. 5.9).

Bei schizophrenen Patienten wurden Volumenreduktionen der grauen Substanz in *temporo-limbischen Strukturen* gefunden, wobei offenbar Geschlechtsunterschiede bestehen, Frauen zeigten zwar wie Männer Volumenreduktionen des Hippocampus, aber im Gegensatz zu Männern vermehrte Volumina der Amygdala (Gur et al. 2000).

Das Vorhandensein *hippocampaler Volumenminderungen* bei schizophrenen Patienten ist durch Metaanalysen gut abgesichert, auch nicht-psychotische Verwandte ersten Grades weisen analoge Veränderungen auf (Boos et al. 2007, Steen et al. 2006). Bei diskordanten Zwillingen sind im Vergleich zu genetisch nicht belasteten Zwillingspaaren verschmälerte Hippocampusformationen beschrieben worden (Baare et al. 2001). Einige Autoren berichten über Veränderungen der *Hippocampusform*, insbesondere des Kopfes, nicht aber Volumenminderungen des gesamten Hippocampus bei schizophrenen Patienten (Csernansky et al. 2002, Shenton et al. 2002). Im *Hippocampuskopf* liegen vorzugsweise die *CA1-Neurone*, welche für Mismatch-Prozesse (Vergleich zwischen verschiedenen eintreffenden sensorischen Reizen) zuständig sind und die zum medialen präfrontalen Cortex projizieren. Diese MRT-Befunde stützen die Hypothese einer schizophrenierelevanten neuralen *Diskonnektivität* zwischen Hippocampus und präfrontalem Cortex (s. Kap. 12.7).

Vor allem Verschmälerungen des *linken Hippocampus* bei schizophrenen Patienten und deren Angehörigen stehen in einem Zusammenhang mit Einschränkungen des *verbalen Gedächtnisses*, welche bei nicht-psychotischen Angehörigen z.T. geringer, z.T. auch gleich stark ausgeprägt sind wie bei den betroffenen Patienten selbst (Aleman et al. 1999, Seidman et al. 2002, Sitskoorn et al. 2004).

Mehrere Studien erbrachten Hinweise dafür, dass das *Ausmaß der hippocampalen Volumenreduktionen* mit dem *Grad der familiären Belastung korreliert* (Lawrie et al. 1999, Seidman et al. 2002, van Erp et al. 2002), wobei das Bestehen von prä- und perinatalen Komplikationen mit einer *fetalen Hypoxie* die Wahrscheinlichkeit hippocampaler Verschmächtigungen bei genetisch prädisponierten Individuen verstärkt (van Erp et al. 2002, McNeil et al. 2000).

Diese Befunde sprechen für ein Zusammenwirken erbgenetischer und umweltabhängiger Risikofaktoren, z.B. in dem Sinn, dass eine genetische Prädisposition die Sensitivität gegenüber umweltbedingten Risikobedingungen erhöht.

Für die Interaktion von erbgenetischen und umweltabhängigen Einflüssen sprechen weitere hirnmorphologische Studien, die gezeigt haben, dass Patienten mit schizophrenen und schizoaffektiven Psychosen mit einer durchgemachten *fetalen Hypoxie* stärkere Volumenreduktionen der grauen Substanz aufweisen als psychisch unauffällige Kontrollprobanden, die als Neugeborene ebenfalls einen Sauerstoffmangel erlitten hatten (Cannon et al. 2000). In diesem Zusammenhang muss darauf hingewiesen werden, dass der *Temporallappen* besonders *empfindlich* gegenüber geburtstraumatischen und anderen peri- und postnatalen *Sauerstoffmangelzuständen* ist. Dies zeigten sowohl neuropathologische Untersuchungen (z.B. Scholz 1951) als auch klinische Erfahrungen, dass Kinder mit Neugeborenenkrämpfen und generalisierten Fieberkrämpfen später eine Temporallappenepilepsie entwickeln.

Vielversprechend sind neuere Befunde, welche darauf hindeuten, dass die bei schizophrenen Patienten zu beobachtenden hippocampalen Volumenminderungen durchaus *reversibel* und positiv durch *körperliches Training* zu verändern sind (Pajonk et al. 2010). Die hippocampale Volumenzunahmen nach einem körperlichen Übungsprogramm ging im Vergleich zu Kontrollgruppe mit einer Verbesserung des N-Acetyl-Aspartat-Verhältnisses gegenüber Kreatinin im Hippocampus und mit verbesserten Leistungen des Kurzzeitgedächtnisses einher.

Auch bei im *Kindesalter* erkrankten Schizophrenen (COS-Patienten) sind MRT-Befunde des Hippocampus erhoben worden, die Befunde sind jedoch widersprüchlich. Während die NIMH-Arbeitsgruppe um Rapoport *progressive* Volumenminderungen des *linken* oder *beider Hippocampi* beschrieben hat (Jacobsen et al. 1998, Giedd et al. 1999) fanden Levitt et al. (2001) und Matsumoto et al. (2001) keine hippocampalen Volumenminderungen bei COS-Patienten im Vergleich mit einer Kontrollgruppe. Im Weiterverlauf fanden Matsumoto et al. (2001) jedoch Volumenminderungen des *linken* Hippocampus in Abhängigkeit von der Krankheitsdauer, und sowohl Jacobsen et al. (1998) als auch Matsumoto et al. (2001) beobachteten eine signifikante Korrelation zwischen Schwere der psychotischen Symptomatik, insbesondere der Negativsymptome, und Ausmaß der hippocampalen Volumenabnahme im Zwei-Jahres-Verlauf. In einer prospektiven MRT-Längsschnittstudie bei 29 Patienten mit COS, die alle 2 Jahre im Alter zwischen 11 und 26 Jahren durchgeführt wurde, fanden Nugent et al. (2007) bereits zu Krankheitsbeginn Verschmälerungen der Hippocampi, welche jedoch im Verlauf der Studie konstant blieben.

Der *Thalamus*, ein bedeutsamer Knotenpunkt verschiedener neuraler Verbindungswege u.a. zu verschiedenen Cortexarealen (präfrontaler Cortex, sensorischer und motorischer Cortex, Assoziationsareale), zu temporo-limbischen Strukturen, zu den Basalganglien und zum Cerebellum, hat eine wichtige Gatingfunktion für interne und externe sensorische Informationen. Er weist bei schizophrenen Patienten Volumenreduktionen auf (Byne et al. 2001, Konick und Friedman 2001, Siever und Davis 2004). Auch hier besteht eine genetische Prädisposition, wie Zwillingsuntersuchungen belegt haben (Staal 1998).

Auch bei *Kindern* und *Jugendlichen* mit schizophrenen Psychosen sind signifikante Reduktionen der Thalamusregion beschrieben worden (Dasari et al. 1999, Frazier et al. 1996, 2008). Berichte über thalamische Volumenminderungen sind allerdings uneinheitlich, in einer *Metaanalyse* über 12 MRT-Studien waren 5 mit positiven und 7 mit negativen Befunden in Bezug auf Verschmälerungen der Thalami im Vergleich zu einer Kontrollgruppe (Shenton et al. 2001). Einige Autoren berichten über Beziehungen zwischen Volumenreduktionen des Thalamus und frühem Erkrankungsbeginn sowie dem Vorkommen von Lernstörungen und Beeinträchtigungen der kognitiven Flexibilität und Abstraktionsfähigkeit (Jeste et al. 1998).

Mehrfach repliziert wurden Korrelationen zwischen *Anomalien des mediodorsalen Thalamuskerns* und Beeinträchtigungen des *verbalen Gedächtnisses* (Hazlett et al. 2004, Lymer et al. 2006, van der Werf et al. 2003). Zwischen dem mediodorsalen Thalamuskern und dem Frontalhirn, einschließlich dem orbitofrontalen Cortex, bestehen enge neurale Verbindungen (Moghaddam u. Homayoun 2008). In beiden Strukturen haben Hulshoff Pol et al. (2001) signifikante Reduzierungen der grauen Substanz gefunden, was in Übereinstimmung mit anderen Untersuchungen steht (z.B. Ananth et al. 2002, Gur et al. 2000) und in einem Zusammenhang steht mit dem vermehrten Auftreten *negativer Symptome* sowie mit einer Beeinträchtigung *exekutiver Funktionen*.

Bei unmedizierten Schizophrenen sind Verschmälerungen des *Caudatum* beschrieben worden. Dies trifft auch für nicht-erkrankte Kinder schizophrener Patienten zu (Rajarethinam et al. 2007). Dem dopaminergen Caudatum kommt ebenso wie den anderen Basalganglien eine wichtige Bedeutung für die Regulation und Organisation des Informationsflusses zwischen kortikalen und subkortikalen Regionen zu und

somit auch für höhere kognitive Funktionen, welche bei der Schizophrenie in der Regel beeinträchtigt sind.

Da die beschriebenen neuroanatomischen Normabweichungen bei Verwandten ersten Grades bestehen, *ohne* dass sie manifest erkranken, ist davon auszugehen, dass sie allein für sich genommen keine hinreichende Voraussetzung für die spätere Manifestation einer Schizophrenie darstellen, aber risikoe erhöhend wirksam sein dürften bzw. einen wichtigen Stellenwert im Gefüge pathogenetisch und ätiologisch bedeutsamer Wirkfaktoren darstellen.

Es gibt nur wenige Studien über neuroanatomische Veränderungen bei *Risikoprobanden* (*erhöhtes genetisches Risiko*). Verwandte ersten Grades schizophrener Erkrankter (Kinder schizophrener Eltern, Geschwister und Eltern von Erkrankten) weisen im Wesentlichen gleichartige neuroanatomische Normabweichungen auf (Cannon et al. 1998, Job et al. 2005, Keshavan et al. 2002). Rajarethinam et al. (2004) haben bei 29 gesunden Kindern von Eltern mit einer schizophrenen oder schizoaffektiven Psychose signifikante Volumenminderungen des rechts- und linksseitigen Gyrus temporalis superior beschrieben, Regionen, welche für Denk- und Sprachprozesse zuständig sind. Entsprechende Veränderungen dürften für bereits prämorbid vorhandene Sprachstörungen bei Risikogruppen und später manifest Erkrankten verantwortlich sein. Die Tatsache, dass der Gyrus temporalis superior enge neurale Verbindungen zu temporolimbischen Strukturen wie Hippocampus, Amygdala, Thalamus und neokortikalen Strukturen aufweist, vermittelt eine Erklärung für andere bereits prämorbid oder bei Risikokindern beobachtbaren kognitiven, emotionalen und behavioralen Besonderheiten (vgl. Kap. 9). Lawrie et al. (1999) bringen sie in einen Zusammenhang mit magnetresonanztomographischen Befunden, die bei *High-Risk-Probanden* des Edinburgh-High-Risk-Projekts erhoben wurden: Volumenminderungen des linken Amygdala-Hippocampus-Komplexes und beider Thalamusregionen. Die gleiche Arbeitsgruppe konnte in prospektiven Verlaufsuntersuchungen bei 8 High-Risk-Probanden, die inzwischen eine schizophrene Psychose entwickelt hatten, bereits zwei Jahre vor Erkrankungsbeginn Reduzierungen der grauen Substanz im linken Temporallappen und im rechten Cerebellum feststellen (Job et al. 2005). In einer weiteren Untersuchung (Lymer et al. 2006) konnten bei später manifest schizophrenen Probanden positive Korrelationen zwischen schizotypischen Verhaltensweisen und Volumenminderungen im *linken Gyrus temporalis superior* in einem Zeitabstand von einem halben bis 6 Jahren beobachtet werden, was in Übereinstimmung steht mit früheren Forschungsergebnissen über *positive Beziehungen zwischen Volumenminderungen des linken Gyrus temporalis superior und positiven Schizophreniesymptomen* (u.a. Rajarethinam et al. 2000, Shenton et al. 1992).

Bei erwachsenen Patienten konnten bereits im Prodromalstadium und später, wenn sie das Vollbild einer schizophrenen Psychose entwickelt hatten, Reduktionen der grauen Substanz im Bereich der Temporalregion, des inferioren frontalen und orbitofrontalen Cortex sowie im Cingulum beobachtet werden (Pantelis et al. 2003). Die zitierten Befunde sprechen dafür, dass Reduktionen der grauen Substanz in *frontotemporalen Regionen* sowohl bei Risikoprobanden als auch bereits in sehr frühen Krankheitsstadien manifest sind. Eine metaanalytische Studie über neurobiologische Be-

funde im Frühstadium schizophrener Psychosen kam zu vergleichbaren Ergebnissen (Keshavan et al. 2005, Kuroki et al. 2006). In einer weiteren Risikostudie konnten bei High-Risk-Probanden, die später eine schizophrene Psychose entwickelten, verstärkte Gyrfikationen im Bereich des präfrontalen Cortex beobachtet werden (Harris et al. 2007).

**Zusammenfassend** ist festzustellen, dass die Befunde zur Neuroanatomie bzw. Neuropathologie z.T. recht uneinheitlich und sogar widersprüchlich sind. Trotzdem lassen sich *drei Kernbereiche* herausstellen, in denen auch durch Metaanalysen gesicherte Veränderungen nachweisbar sind. Das sind in erster Linie:

- präfrontale Regionen, insbesondere der *dorsolaterale präfrontale Cortex* (DLPFC)
- der *entorhinale Cortex*
- der *Hippocampus*
- das *Cingulum*
- der dorsomediale Kern des *Thalamus*.

## 12.4 Neuromorphologische Veränderungen bei Psychosen des Kindes- und Jugendalters

Innerhalb von 3 bis 5 Jahren kommt es bei im Kindesalter beginnenden Schizophrenien (Erkrankungsbeginn:  $\leq 12$  Jahre) zu progredienten Substanzverlusten in kortikalen und subkortikalen Hirnregionen (Rapoport et al. 1997, 1999, Giedd et al. 1999, Keller et al. 2003). Betroffen sind frontale, parietale und temporale Cortexregionen, und die Veränderungen zeigen sich in der Regel in der frühen Adoleszenz nach Beginn der Psychose im Kindesalter (Gogtay et al. 2004, Jacobsen et al. 1998, Rapoport et al. 1999, Thompson et al. 2001). Gleichaltrige Kinder mit atypischen, nicht-schizophrenen Psychosen weisen solche neuroanatomischen Abweichungen *nicht* auf (Gogtay et al. 2004). Jacobsen et al. (1998) beobachteten bei 10 Adoleszenten mit Erkrankungsbeginn im Alter von durchschnittlich 10.4 Jahren progrediente Veränderungen im Temporallappen, im superioren temporalen Gyrus und im Hippocampus. Die progressive Volumenabnahme im rechten posterioren superioren Gyrus temporalis war mit hohen SAPS-Werten sowohl bei der ersten Untersuchung im Alter von 15 als auch beim Follow-up im Alter von 17 Jahren korreliert. Es zeigte sich also, dass stärker ausgeprägte Positiv-Symptome mit stärkeren Volumenminderungen in dieser Region einhergehen. Dagegen waren negative Symptome im Alter von 15 Jahren (hohe SANS-Werte) und positive Wahnsymptome im Alter von 17 Jahren (SAPS) mit einer stärkeren hippocampalen Volumenminderung beim Follow-up im Alter von 17 Jahren assoziiert. Analoge Befunde erhoben Matsumoto et al. (2001) bei 40 schizophrenen Adoleszenten, sie beobachteten eine negative Korrelation zwischen Hippocampusvolumen und der PANSS. In einer MRT-Untersuchung bei 60 Patienten mit einer *kindlichen Schizophrenie* (durchschnittliches Erkrankungsalter 14,5 Jahre) fanden Sporn et al. (2003) eine Beziehung zwischen prämorbidem sprachlichen, motorischen und psychosozialen Auffälligkeiten sowie Schwere der psychopathologischen Symptomatologie (SAPS, SANS, BPRS) einerseits und *Volumenabnahme* der grauen Substanz im frontalen, parietalen, temporalen und Gesamtcortex.

Die bei schizophrenen Kindern beschriebenen Verluste der grauen Substanz verlaufen, wie erwähnt, *progredient*, wobei die Progredienz in der Spätadoleszenz bzw. im

jungen Erwachsenenalter ein asymptotisches Niveau erreicht (Sowell et al. 2000, Sporn et al. 2003). Dies trifft auch für Volumenminderungen präfrontaler und temporaler Hirnregionen zu, welche bei 52 gesunden Geschwistern von COS-Patienten beschrieben wurden (Gogtay et al. 2007) – (siehe Abb. 2 S. 776 von Gogtay et al. 2007) Die Rückbildung der Substanzverluste erfolgte etwa im Alter von 20 Jahren und ging mit einer Normalisierung des psychosozialen und kognitiven Funktionsniveaus einher (Gogtay 2008).

Es scheint so zu sein, dass mit der klinischen Remission auch eine Verbesserung der neuropathologischen Veränderungen einhergeht. So beschrieben Greenstein et al. (2008) bei den Kindern und Jugendlichen im Alter zwischen 6 und 19 Jahren mit einer COS, die innerhalb von 3 Monaten nach der stationären Behandlung remittierten, eine *Zunahme der grauen Substanz* im Bereich des *linken orbito-frontalen*, des *superioren und mittleren Gyrus temporalis*, des *Gyrus angularis bds.* und der *postzentralen parietalen Gyri* beidseits. Dieser Befund ist interessant, da neuropathologische Veränderungen des *linken superioren Gyrus temporalis* klinisch mit der Manifestation *akustischer Halluzinationen* und Alterationen der *orbito-frontalen Region* mit *negativen Symptomen* in Zusammenhang gebracht werden (Shenton et al. 2001, Lacerda et al. 2007).

In der von Thompson et al. (2001) durchgeführten prospektiven MRT-Verlaufsstudie an 12 schizophrenen Kindern, die durchschnittlich im Alter von 13,9 Jahren erkrankten, zeigten sich die ersten Veränderungen im Bereich des Parietallappens, welche sich innerhalb der nächsten 5 Jahre auf die temporale und frontale Region, insbesondere auf den dorsolateralen präfrontalen Cortex (DLPFC) ausbreiteten (s. Abb. 27).

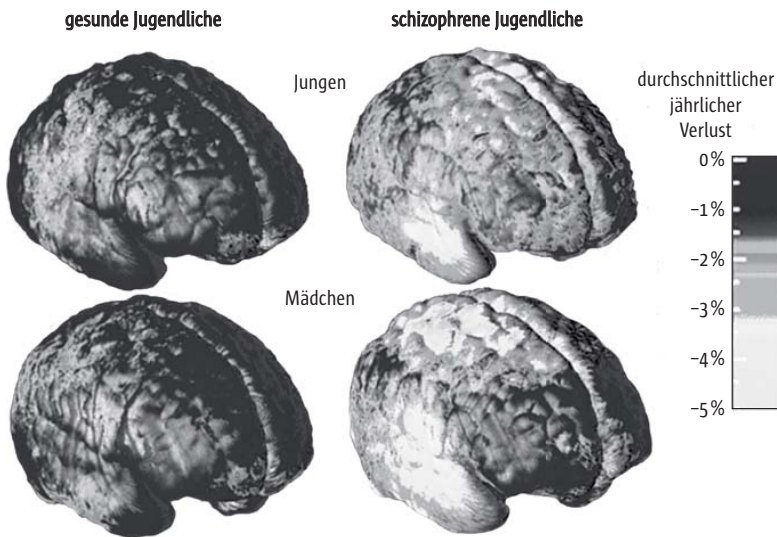


Abb. 27 jährliche Abbauraten der grauen Hirnsubstanz bei gesunden und schizophrenen Jugendlichen beiderlei Geschlechts. Ein übereinstimmendes Muster stark progredienten Substanzverlusts im parietalen, frontalen und temporalen Cortex wurde bei männlichen und weiblichen schizophrenen Patienten beobachtet. Gesunde Jugendliche zeigen dagegen geringere Abbauraten und ein geschlechtsspezifisches Abbaumuster. Die Befunde sprechen für die anatomische Spezifität bei schizophrenen Erkrankungen (aus Thompson et al. 2001, Copyright 2001 National Academy of Sciences, U.S.A.)



Analoge Veränderungen wurden auch bei erwachsenen Patienten beschrieben (Whitford et al. 2006). Auch bei gesunden Geschwistern von COS-Patienten sind im MRT ähnliche parieto-frontale Progressionsmuster der grauen Substanz wie bei den von Thompson et al. (2001) beschriebenen schizophrenen Kindern gefunden worden (Cogtay et al. 2003).

Modernste neuroanatomische MRT-Techniken erlauben die Messung des Hirnrindenvolumens im Langzeitverlauf (Lerch et al. 2005, Sowell et al. 2004). Hier gibt es ebenfalls Übereinstimmungen zwischen Schizophrenien des Kindes- und Jugendalters (Greenstein et al. 2006, Narr et al. 2005). In einer prospektiven Studie über einen Zeitraum von 19 Jahren bei 70 schizophrenen Kindern, die jeweils im Alter von 7 bis 26 Jahren magnetresonanztomographisch untersucht worden waren, zeigte sich eine signifikante Abnahme der Hirnrindendichte, welche sich jedoch in der parietalen Hirnregion im Verlauf normalisierte, in der präfrontalen und temporalen Region jedoch in etwa konstant blieb bzw. sich nur leicht verbesserte (Greenstein et al. 2006). Das Hirnrindenmuster bei den COS-Patienten entsprach im Alter von 26 Jahren weitgehend den Rindenanomalien bei schizophrenen Erwachsenen. Eine Übersicht über bislang veröffentlichte neuroanatomische Langzeitstudien findet sich bei Arango et al. (2008).

Bei *kindlichen Schizophrenien* sind auch Proton-Magnet-Resonanz-Untersuchungen durchgeführt worden, speziell die <sup>1</sup>H-Spektroskopie zur Untersuchung von N-Acetyl-Aspartat (NAA) im Hippocampus und im DLPFC. NAA wird als ein Marker neuraler Integrität angesehen, welcher in den neuronalen Mitochondrien synthetisiert wird. Die Stärke des NAA-Signals wird als ein sensitives Maß für das neuronale Aktivitätsniveau und für die synaptische Plastizität erachtet. Sowohl Bertolino et al. (1998) als auch Brooks et al. (1998) fanden bei kindlichen Schizophrenien *niedrigere* NAA-Werte in hippocampalen Regionen und im DLPFC, ähnlich wie dies auch bei erwachsenen schizophrenen Patienten beschrieben wurde (u.a. Callicott et al. 2000, Deicken et al. 1997, Maier et al. 1995, Nasrallah et al. 1994). Auch im linken und rechten dorso-medialen Kerngebiet des Thalamus ist die NAA-Konzentration erniedrigt, was zu den erwähnten neuroanatomischen Veränderungen passt (Ende et al. 2001). Bei kindlichen und jugendlichen Schizophrenien gibt es in Bezug auf erniedrigte thalamische NAA-Spiegel offenbar Geschlechtsunterschiede: Knaben weisen niedrigere NAA-Spiegel auf als Mädchen (O'Neill et al. 2004).

Sigmundsson et al. (2003) sowie Tanaka et al. (2006) fanden negative Korrelationen zwischen NAA-Konzentrationen im DLPFC und Schweregrad der Negativ-Symptomatik bei erwachsenen Schizophrenen. Diese spektroskopischen Befunde können als Störungen meso-limbischer und frontaler neuraler Netzwerke bei Schizophrenien des Kindes- und des Erwachsenenalters interpretiert werden. Die Bedeutung sowohl des Hippocampus als auch des DLPFC für psychopathologische Symptome, kognitive Funktionen und neurophysiologische Besonderheiten schizophrener Psychosen ist bereits beschrieben worden (s. Kap. 5.8 u. 5.9).

Im Gegensatz zu den zitierten MRT-Untersuchungen bei kindlichen Schizophrenien konnten James et al. (2002) *keine* progressiven Veränderungen der Hirnvolumina, auch nicht in der Temporalregion, bei 16 Adoleszenten feststellen, die in einem durchschnittlichen Alter von 15 Jahren (range zwischen 12.75 und 16.5 Jahren) an einer Schizophrenie erkrankt waren. In einer späteren MRT-Untersuchung berichten die Autoren über nicht-progressive Volumenminderungen im präfrontalen Cortex und

im Thalamus bei diesen 16 Patienten, welche im Vergleich zu erwachsenen Patienten stärker ausgeprägt waren (James et al. 2004, Wright et al. 2000). Dies spricht ebenfalls dafür, dass es sich bei der *Frühschizophrenie* um eine schwerere Erkrankung handelt. Die Tatsache, dass James et al. (2002, 2004) in ihren beiden Untersuchungen *keine Progression* der Volumenminderungen beobachtet haben, dürfte mit dem späteren Erkrankungsalter ihrer Patienten im Vergleich zu den COS-Patienten der NIMH-Gruppe um Rapoport zusammenhängen, das heißt bei den Adoleszenten hat die substantielle Volumenabnahme zum Zeitpunkt des Erkrankungsbeginns das asymptotische Niveau bereits erreicht. Bei schizophrenen Jugendlichen sind neben Volumenminderungen der *grauen Substanz* unter anderem im Heschl Gyrus, im parietalen Operculum, im primären motorischen und sensorischen Cortex sowie in der linken prämotorischen Region, im rechten anterioren Cingulum und im rechten dorsolateralen Cortex auch signifikante Reduktionen der *weißen Substanz* vor allem im Corpus callosum und in der cortico-cerebellär-thalamo-corticalen Neuronenschleife (Douaud et al. 2007) sowie im linken anterioren Cingulum (Kumra et al. 2005) beschrieben worden.

Mittels des Diffusions-Tensor-Imaging (DTI) konnte in einer prospektiven vergleichenden Langzeitstudie über einen Zeitraum von 5 Jahren bei 12 COS-Patienten gezeigt werden, dass die *Entwicklung der weißen Substanz* signifikant *langsamer* verläuft als bei gleichaltrigen Kontrollprobanden (Gogtay et al. 2008). Die größten Wachstumsunterschiede der weißen Substanz betrafen die *rechte Hemisphäre*, die im Vergleich zur weißen Substanz der linken Hemisphäre eine stärkere Wachstumsverzögerung aufwies. Im Zuge der Verbesserung der Wachstumsentwicklung der weißen Substanz im Weiterverlauf kam es zu einer Verbesserung der GAF-Werte als Folge der Zunahme der Myelinisierung und der Verbesserung der axonalen Weiterleitungskapazität.

Bei einer *zusammenfassenden Bewertung* der dargestellten neuroanatomischen und neuroradiologischen Befunde bei Schizophrenien des Kindes-, Jugend- und Erwachsenenalters ist auf Grund des heutigen Wissens festzustellen, dass es *sowohl* entwicklungsneurobiologisch bedingte *stabile* mikro- und makroskopische Veränderungen kortikaler (vorwiegend präfrontaler und temporaler) und subkortikaler Regionen gibt (Thalamus, Striatum, mesolimbische Strukturen, speziell Hippocampus) als auch *progrediente* Neuronenverluste, unter anderem im Hippocampus, die möglicherweise auf stressbedingte Einwirkungen von Stresshormonen (Corticoide) zurückzuführen sind. Es ist anzunehmen, dass die frühen prä-, peri- und postnatalen Läsionen des ZNS die Vulnerabilität gegenüber späteren Noxen wie Drogenabusus, Stress und damit einhergehende Funktionsänderungen der HPA-Achse erhöht (Cotter und Parian- te 2002, Pantelis et al. 2005) (s. Kap. 12.10 u. 12.12). Die neuralen Auswirkungen prä- und postnataler Noxen sind auch als Folge der Interaktion mit den beschriebenen genetischen Einflüssen auf die Hirnentwicklung zu verstehen.

Sowohl *hormonelle* Einwirkungen als auch *genetische* Einflüsse auf die neuroprotektiven Funktionen der *Neurotrophine* haben gravierende Folgen nicht nur für frühe (prä-natale) Hirnreifungsprozesse wie neuronale Migration, Synapsen- und Dendritendifferenzierung, synaptische Plastizität, Neurotransmitterzuordnung etc. sondern auch für die spätere Elimination von Dendriten, Axonenendigungen und den zugehörigen Synapsen (sog. *pruning*) in der Adoleszenz und Spätdoleszenz. Diese Vorgänge greifen ineinander. Bei schizophrenen Psychosen laufen sie nicht optimal organisiert ab, was sich sowohl in prä-/perinatalen als auch, zeitlich begrenzt, progre-



dient verlaufenden neuronalen Läsionen niederschlägt, wobei es sich am ehesten um *Reduktionen des Neuropils* (Axone, Dendriten, Synapsen) handelt. In der Prä- und Perinatalperiode stattfindende Hirnentwicklungsstörungen und spätere, in der Kindheit und Präpubertät einsetzende progrediente neuroanatomische Veränderungen schließen einander also nicht aus. Gerade die MRT-Untersuchungen bei *kindlichen Schizophrenien* sprechen für pathologische Prozesse, welche die pränatale Hirnentwicklung beeinträchtigen und ihren schädigenden Einfluss bis in die mittlere Adoleszentenperiode fortsetzen. Bei Erwachsenen mögen durch prä-, peri- und postnatale Noxen bedingte neurale Entwicklungsdefizite in Folge späterer traumatischer Einflüsse wie z.B. Stress-Situationen und deren neurohormonelle Auswirkungen zu progredienten neuronalen Schädigungen wie Myelinisierungsstörungen mit Abnahme des Neuropils führen.

In jüngster Zeit gibt es Hinweise darauf, dass bei schizophrenen Patienten die *Neuroneogenese* im Gyrus dentatus des Hippocampus und in der subventrikulären Zone der Seitenventrikel gestört ist (Toro und Deakin 2007). Ebenso wie bei der Neurogenese der pränatalen Hirnentwicklung spielt das Neuregulin1-Gen (NRG1) auch bei der Neuroneogenese des adulten Gehirns, speziell bei der Proliferation und Migration neuronaler Stammzellen sowie bei Myelinisierungsprozessen eine wichtige Rolle (Law et al. 2004). NRG1 interagiert mit Proteinen an glutamatergen Synapsen und mit Neurotrophenen. Letztere, wie z.B. der BDNF, spielen eine modulierende Rolle bei der adulten Neuroneogenese. Das NRG1-Gen kontrolliert im Übrigen die Migration von GABAergen Interneuronen (Flames et al. 2004) und reguliert die Funktion von NMDA-Rezeptoren im adulten Gehirn – eine gestörte NMDA-Rezeptorfunktion ist pathophysiologisch bedeutsam für die Schizophrenie (s. Kap. 12.8). In diesem Zusammenhang ist die Kandidatenregion für die G72/G30-Gene und das GAD1-Gen von Bedeutung, da sie ebenfalls die NMDA-vermittelte glutamaterge Signaltransmission beeinflussen und entsprechende Assoziationen mit *endogenen Psychosen des Kindes- und Jugendalters* beschrieben worden sind (s. Kap. 12.2). Dies trifft auch für das NRG1-Gen zu (Addington et al. 2007, Munafo et al. 2006). Bei schizophrenen Patienten sind vermehrte NRG1 mRNA-Werte sowohl im DLPFC als auch im Hippocampus gefunden worden (Harrison und Law 2006).

Eine Synopsis der wichtigsten neuroanatomischen Veränderungen bei Schizophrenien des Kindes-, Jugend- und Erwachsenenalters gibt Tabelle 76 wieder.

Tab. 76 Synopsis wichtiger neuroanatomischer Veränderungen bei schizophrenen Psychosen

Vergrößerung der Seiten- und des dritten Ventrikels
Volumenminderung des Temporallappens, insbesondere des Gyrus temporalis superior u. des medialen Temporallappens (mit Hippocampus, Amygdala und parahippocampaler Formation, Cingulum)
Volumenminderung des frontalen Kortex, insbesondere DLPFC, OFC, medialer PFC
Volumenminderungen im Bereich des Thalamus, der Basalganglien
Volumenminderung des Kleinhirns
Volumenminderung des Corpus Callosum

## 12.5 Statik oder Progression

Sind die neuroanatomischen Befunde entwicklungsneurobiologisch bedingt (*statisch*), oder liegen ihnen *progressive, neurodegenerative* Prozesse zu Grunde?

Es gibt gute Gründe, für die Schizophrenie entwicklungsbedingte neurobiologische Störungen verantwortlich zu machen (*entwicklungsneurobiologisches Modell* der Schizophrenie), wie dies vor allem von Weinberger (1987) vertreten wird. Die neuromorphologischen Veränderungen werden in erster Linie auf *prä- und perinatale Noxen* und *genetische Funktionsstörungen* zurückgeführt, welche *neurobiologische Reifungsprozesse* alterieren. Hierzu gehören neuronale und gliale Proliferation und Migration, Dendriten-Wachstum, Myelinisierung von Axonen und Dendriten, Synapsendifferenzierung einschließlich Zuordnung der entsprechenden Neurotransmitter, Ausbildung der weißen Substanz, Gyrfikation der Hirnrinde etc. All diese Prozesse beginnen während der Schwangerschaft. Die Proliferation der Nervenfortsätze, die Myelinisation der Axone und neuronale Pruningprozesse finden dagegen hauptsächlich postnatal statt. Die neurobiologische Entwicklungshypothese wird unterstützt durch Computer-magnetresonanztomographische Untersuchungen, welche keine Hinweise auf progrediente hirnstrukturelle Veränderungen erbracht haben (Übersicht bei Pantelis et al. 2005). Die neuroanatomischen Veränderungen sind bereits *vor Erkrankungsbeginn* präsent und spiegeln sich in prämorbidem und prodromalen mehr oder weniger diskreten neurologischen *soft signs*, motorischen, kognitiven, sprachlichen und psychosozialen Auffälligkeiten bei Kindern wider, die später eine Schizophrenie entwickeln (vgl. Kap. 9). Murray et al. (2004) führen die bei schizophrenen Psychosen nachweisbaren hirnstrukturellen Veränderungen und die bereits prämorbid bestehenden sprachlichen, kognitiven, neuromotorischen und psychosozialen Auffälligkeiten ebenfalls auf prä-/perinatale neurale Entwicklungsdefizite zurück.

Eine *Stütze der Entwicklungshypothese* ist das gehäufte Auftreten *kranio-fazialer Dysmorphien* bei schizophrenen Psychosen (Deutsch et al. 2000, Waddington et al. 1999), welche sich zwischen der 6. und 17. Schwangerschaftswoche ausbilden und mit Anomalien des Corpus Callosum, des Septum pellucidi und des Hippocampus vergesellschaftet sind – die Ausreifung des entorhinalen Cortex einschließlich Hippocampus und Gyrus parahippocampalis ist etwa in der 19. Schwangerschaftswoche abgeschlossen. Reifungsstörungen dieser Hirnregionen werden mit einer *verminderten Expression von Reelin und Reelin mRNA im Frontalhirn, Hippocampus, Striatum und Kleinhirn* bei schizophrenen und bipolaren Psychosen in Zusammenhang gebracht (Fatemi et al. 2000, Impagnatiello et al. 1998).

*Reelin*, ein Glykoprotein, ist unter anderem für die Neuronenmigration und die schichtspezifischen neuronalen Verknüpfungen im *Hippocampus* und im *präfrontalen Cortex* während der Embryonalentwicklung verantwortlich. Eine Reduktion der *Reelin*-Expression um 30–50% ist bei schizophrenen Patienten vor allem in der CA4-Region des Hippocampus und im präfrontalen Cortex festgestellt worden (Fatemi et al. 2000). Die Downregulierung von *Reelin* im Frontalhirn und im Hippocampus ist durch eine Hypermethylierung des *Reelin*-Promoters in Folge einer verstärkten Expression der DNA-Methyltransferase bedingt (Toro und Deakin 2007). Im ausgereiften Gehirn des Erwachsenen wird *Reelin* durch GABAerge Interneurone synthetisiert und sezerniert. *Reelin* moduliert die synaptische Plastizität der Dendriten. Die bei schizophrenen und bipolaren Psychosen beschriebene Abnahme der dendritischen Dorn-

fortsätze im präfrontalen Cortex wird mit einer Downregulierung GABAerger Funktionen und einer damit einhergehenden Abnahme der Reelin-Sekretion in den Dendriten der Pyramidenneurone in Zusammenhang gebracht (Costa et al. 2001 – zit. nach Toro und Deakin 2007).

Außer Reelin, welches, wie dargestellt, eine wichtige Rolle bei der Neurogenese des Hippocampus spielt, sind auch Retinoide an der Pathogenese der Schizophrenie beteiligt. Retinoide sind Proteine, die an der neuralen Morphogenese u.a. des Hippocampus mitwirken, in dem sie die Expression von zahlreichen Genen regulieren, welche ihrerseits in neurale Entwicklungsprozesse involviert sind. Des Weiteren sind andere Glykoproteine, sog. Wnts (Wnts = wingless proteins), welche unter anderem für die Ausbildung von Synapsen, die Neuronenproliferation und -migration und die Ausdifferenzierung der Hirnrinde während der Embryogenese mitverantwortlich sind, bei schizophrenen Psychosen in ihrer Funktion beeinträchtigt. Beschrieben wurden unter anderem verminderte Wnt-Beta-Catenin-Spiegel in der CA3- und CA4-Region des Hippocampus (Cotter et al. 1998). Vermindert bei schizophrenen Patienten sind auch andere Komponenten der Wnt-Signaltransduktionskaskade wie die Glykogensynthetasekinase-3 (GSK-3). In postmortem-Untersuchungen fanden sich signifikant erniedrigte Spiegel dieses Enzyms im Hippocampus schizophrener Patienten (Nadri et al. 2004). Die zuletzt genannten Befunde sind vielversprechend bei der zukünftigen Forschung zur Ätiologie der Schizophrenie. Sie sind vorerst noch Bausteine, auf denen weiter aufgebaut werden muss, sie belegen aber die *Bedeutung einer genetischen Beeinflussung von neuronalen Reifungsprozessen kortikaler und subkortikaler Strukturen, die bei schizophrenen Patienten beeinträchtigt sind.*

Wie in Kapitel 12.3 ausgeführt, sind bei schizophrenen Patienten Reduktionen thalamischer Neurone vor allem im dorso-medialen Nucleus beschrieben worden. Diese können auf eine Unterbrechung der thalamischen Neurogenese während der pränatalen Entwicklungsperiode zurückgeführt werden, wofür Primatenversuche sprechen. Werden Primaten während der kritischen Phase der Neurogenese thalamischer Neurone bestrahlt, so kommt es bei den Primatenjungen zur Ausbildung *kranio-fazialer Dysmorphien* und zu einer Deletion thalamischer Neurone (Gelowitz et al. 2002). In der *frühen Fetalperiode* (zum Zeitpunkt der thalamischen Neurogenese) führen Bestrahlungen bei Macaquen zu Volumenminderungen der grauen Substanz im Frontalhirn, vergleichbar analogen Befunden bei schizophrenen Patienten. Außerdem zeigten die bestrahlten Tiere gegenüber nicht bestrahlten Kontrolltieren signifikante thalamische Volumenreduzierungen und eine ebenfalls signifikante Abnahme der Neuronen im medio-dorsalen Nucleus des Thalamus. Da das Frontalhirn, vor allem der DLPFC, zahlreiche neurale Projektionen aus dem Thalamus, insbesondere dem medio-dorsalen Nucleus, erhält, lässt sich die Volumenminderung im Frontalbereich hierauf zurückführen (Selemon et al. 2005). Diese neuropathoanatomischen Befunde liefern ein Modell für die *thalamo-kortikale Diskonnektivitätshypothese* schizophrener Psychosen (s. Kap. 12.7).

Obwohl kein Zweifel an der Relevanz vorwiegend prä- und perinataler entwicklungs-neurobiologischer Reifungsstörungen für die Pathophysiologie schizophrener Psychosen besteht, gibt es auch Argumente, die für *progressive* neuroanatomische Veränderungen vor allem bei *kindlichen Schizophrenien* sprechen (s. Kap. 12.4). Longitudinale MRT-Untersuchungen erbrachten Hinweise auf progrediente Volumenminderungen bei schizophrenen Erwachsenen im Bereich beider Hemisphären, des Kleinhirns und

des Corpus Callosum (Cahn et al. 2002, DeLisi et al. 2004, 2005), der Frontal-, Parietal- und Temporallappen (Gur et al. 1998, Ho et al. 2003, Hulshoff Pol et al. 2002, Mathalon et al. 2001, Whitford et al. 2006). Ho et al. (2003) beobachteten bei ihren Langzeit-MRT-Untersuchungen *progressive* Volumenminderungen der grauen und weißen Substanz im Bereich des Frontallhirns, die mit stärkeren Beeinträchtigungen *exekutiver Funktionen* und mit der Schwere von Negativsymptomen korrelierten.

Interessant sind die Ergebnisse einer kombinierten neurophysiologischen (MMN) und neuroradiologischen (MRT) Langzeituntersuchung an 20 schizophrenen Patienten. Dabei zeigte sich eine *progrediente Reduktion* der grauen Substanz des *linken* Heschl' Gyrus, welche mit einer zunehmenden Verkleinerung der MMN-Amplitude einherging (Salisbury et al. 2007). In der *Gesamtheit* betrachtet, sind die berichteten Größenordnungen bezüglich der gefundenen neuronalen Volumenminderungen relativ gering mit jeweils relativ großen Varianzen (Woods et al. 2005). In ihrer Metaanalyse über 31 Studien an knapp 1000 schizophrenen Probanden berichten Wright et al. (2000) über eine mittlere Abnahme des gesamten Hirnvolumens von lediglich 2%.

## 12.6 Histologische Befunde

Histologische Untersuchungen betreffen v.a. die Hirnregionen, bei denen makroskopisch morphologische Veränderungen beschrieben worden sind, also in erster Linie

- das limbische System,
- der entorhinale Cortex,
- der Thalamus und
- der dorsolaterale präfrontale Cortex (DLPFC).

Vor allem im *dorsomedialen Kern des Thalamus* ist eine Verminderung von Neuronen beschrieben worden (Harrison 1999). Durch zahlreiche Untersuchungen sind im entorhinalen Cortex Abweichungen der Zytoarchitektur nachgewiesen worden, insbesondere eine Veränderung der normalen Clusterbildung sog. prae-alpha-Zellen in der Lamina II des anterioren para-hippocampalen Gyrus. Das deutet auf eine entwicklungsbedingte Störung der komplizierten mikroskopischen kortikalen Schichtenbildung bei der Schizophrenie hin (Falkai et al. 2000, Harrison und Weinberger 2005).

Im *Hippocampus* und im *präfrontalen Cortex* sind Verschmälerungen neuronaler Pyramidenzellen und eine Abnahme von Dendritenfortsätzen mit entsprechenden Verzweigungen in der gleichen Neuronenpopulation festgestellt worden (Harrison 1999, Weinberger 1999). Die *Neuronendichte* ist *erhöht* – die Pyramidenzellen liegen dichter aufeinander. Dies hängt mit der *Abnahme des Neuropils* zusammen (Dendriten, Axone und ihre Fortsätze) – Selemon u. Goldman-Rakic (1999). Infolge der Reduktion dendritischer Spines sind auch die *Synapsen* numerisch und funktionell beeinträchtigt. Darüber hinaus kommt es zu einer signifikanten *Reduktion von Gliazellen*, insbesondere von *Oligodendrozyten*, deren Abnahme liegt im fronto-limbischen Areal bei ca. 30% (Hof et al. 2003). Stark et al. (2004) berichten über einen signifikanten Verlust von Gliazellen, insbesondere von Oligodendrozyten, im *vorderen cingulären Cortex* (Brodmans Area 24), welcher enge reziproke neurale Verbindungen zu anderen Teilen des präfrontalen Cortex, zu den Amygdala, dem Thalamus und zum inferioren Parietallappen aufweist. Diese *fronto-limbischen Neuronenverbindungen* stellen das *neurale Substrat*

dar, welches die *Verknüpfung von kognitiven Funktionen mit emotionalen Erfahrungen ermöglicht* (Zilles 1990).

Die *Reduktion der Oligodendrozyten* ist sehr bedeutsam, da diese nicht nur an der Myelinisierung der Nervenfasern sondern auch an synaptischen Übertragungsprozessen ganz wesentlich beteiligt sind und somit zu einem großen Teil die neurale und synaptische Integrität des ZNS garantieren! Durch neuere Methoden der neuroradiologischen Bildgebung wie *Diffusionstensor-Imaging* (DTI) und *Magnettransfer-Imaging* (MTI) konnte bei Schizophrenen eine Abnahme der Qualität von Myelin und Markscheidenmembranen besonders in frontalen und temporalen Regionen nachgewiesen werden (Foong et al. 2000, 2001). Die vermehrte neuronale Dichte und die gleichzeitige Abnahme des Neuropils mit seinen dendritischen Verzweigungen schlägt sich in der zuvor beschriebenen Volumenabnahme kortikaler und subkortikaler Regionen bei schizophrenen Patienten nieder (s. Kap. 12.3).

Die Abnahme des Neuropils und die entsprechend reduzierten Dendritenbäume und dendritischen Spines gehen mit verminderten N-Azetylaspartatsignalen im Hippocampus und im DLPFC einher (Deicken et al. 1997). N-Azetylaspartat wird in Neuronen synthetisiert und in Oligodendrozyten abgebaut, und es ist wahrscheinlich an der Myelinsynthese beteiligt (Chakraborty et al. 2001). Oligodendrozyten exprimieren glutamaterge N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptoren. Wenn deren Aktivität gesteigert ist, so hat dies excitotoxische Auswirkungen auf die Oligodendrozyten (McDonald et al. 1998). Die Empfindlichkeit von Oligodendrozyten gegenüber Glutamat z. B. durch eine Überfunktion von glutamatergen Rezeptoren führt zu neuronalen Demyelinisierungen und hat den Untergang der Oligodendroglia zur Folge, welche wiederum die synaptische Glutamatkonzentration reguliert und dadurch die excitotoxische Aktivität von Glutamat auf die Neurone beeinflusst (Davis et al. 2003, Matute et al. 2006). Dopamin D2- und D3-Rezeptoragonisten schützen Oligodendrozyten gegenüber toxischen Einflüssen von Glutamat, diese protektive Wirkung wird durch D2/D3-Antagonisten abgeschwächt (Rosin et al. 2005). – Kortikale Oligodendrozytenvorfürerzellen sind in der Lage, dopaminerge D2- und D3-Rezeptoren zu exprimieren (Rosin et al. 2005).

Im Tierversuch führt die Gabe von N-Methyl-D-Aspartat-(NMDA)-Rezeptorantagonisten wie *Phencyclidin* (PCP) zu analogen Symptomen und kognitiven Beeinträchtigungen wie bei schizophrenen Patienten. Dies geht histologisch mit einer selektiven Verminderung der Dopaminutilisation und einer Abnahme der Expression von Parvalbumin mRNA im präfrontalen Kortex und im Hippocampus einher (Jenkins et al. 2008, Thomsen et al. 2009). Außerdem kommt es zu einer Abnahme dendritischer Spines und deren Synapsen im präfrontalen Cortex (Hajszan et al. 2006). Vergleichbare Veränderungen an gleicher Stelle treten im Tierversuch auch nach Kaiserschnitt-OPs auf, vor allem wenn sie mit hypoxämischen Zuständen kombiniert sind (Juarez et al. 2008) sowie in postnatalen Stress-Situationen (soziale Isolierung nach Entwöhnung vom Muttertier – Silva-Gomez et al. 2003) (s.a. Kap. 12.9 u. 12.10).

Die Applikation von *Ketamin*, ebenfalls ein NMDA-Rezeptorantagonist mit psychotomimetischen Eigenschaften (s. Kap. 12.8), bewirkt eine Volumenminderung hippocampaler parvalbumin-immunoreaktiver Interneurone (Keillhoff et al. 2004). Psychotomimetisch aktive NMDA-Rezeptorantagonisten, welche klinische schizophrenieähnliche Symptome hervorrufen, führen somit histologisch zu Veränderungen in Hirnregionen, die für die Schizophreniegenese und für schizophrenietypische kog-

nitive Beeinträchtigungen (PFC, Hippocampus) von großer Bedeutung sind. Eine Reduktion der mRNA Expression für das Calciumionen bindende Protein *Parvalbumin*, einem Marker für Kandelaberneurone, ist in post-mortem Untersuchungen bei schizophrenen Patienten im DLPFC, in den CA<sub>1</sub>-Neuronen und im Gyrus dentatus des Hippocampus nachgewiesen worden. Analoge histologische Befunde wurden im Tierversuch nach wiederholter Applikation von Phencyklidin beobachtet (Mirza et al. 2010).

Die Ursache für die numerische Verminderung von Oligodendrozyten und deren funktionelle Beeinträchtigungen sowie für die Markscheidenanomalien als Folge von Myelinisierungsstörungen liegt in erheblichen Funktionsstörungen von Genen, die für Myelinisierungsprozesse und die Ausdifferenzierung von Oligodendrozyten verantwortlich sind. Bei schizophrenen Psychosen sind *Myelin- und Oligodendrozytenassoziierte Gene* in verschiedenen Hirnregionen *vermindert exprimiert*, insbesondere im *anterioren Cingulum* und im *Hippocampus* (Dracheva et al. 2006, Katsel 2008).

Das *anteriore Cingulum* ist ein wichtiger Teil des neuronalen Netzwerkes, welches für Aufmerksamkeitsprozesse, und zielgerichtete Handlungsweisen, aber auch für die Affektregulierung verantwortlich ist (Paus 2001), Funktionen, die bei der Schizophrenie häufig beeinträchtigt sind. Vor allem die engen neuronalen Verbindungen zum *limbischen System* und zum *präfrontalen Cortex* sind hierbei von besonderer Bedeutung.

Bei dreizehn Kindern mit einer schizophrenen Psychose fanden Marquardt et al. (2005) eine verminderte Furchenbildung im Bereich des *linken cingulären Gyrus* und eine altersbezogene Volumenminderung des Cingulums. Auch bei *schizophrenen Jugendlichen* sind, ähnlich wie bei Erwachsenen, mittels DTI Volumenminderungen des *anterioren Cingulums* beschrieben worden (Douaud et al. 2007, Kumra et al. 2005, Vidal et al. 2006, Wang et al. 2004). Bei 14 schizophrenen Kindern und Jugendlichen (durchschnittliches Erkrankungsalter 15,2 Jahre), welche mit der DTI untersucht worden waren, fanden White et al. (2007) mikrostrukturelle Abweichungen in der posterioren Hippocampusformation und der neuronalen Verbindung zum *posterioren Cingulum*. Die dadurch hervorgerufene Störung der neuronalen Kommunikation zwischen Hippocampus und Cingulum dürfte für die kognitiven Störungen schizophrener Patienten, insbesondere für die beeinträchtigten Aufmerksamkeitsprozesse, verantwortlich sein.

Das anteriore Cingulum erhält neurale Projektionen von den Amygdala, welche eine bedeutsame Rolle bei der Affektregulierung spielen. Die Neuronenverbindungen zwischen Cingulum und Amygdala sind bei Geburt noch spärlich ausgebildet (Benes 2003). Das macht verständlich, dass Säuglinge und Kleinkinder archaische Reaktionen auf stressvolle und ängstigende Ereignisse zeigen und noch sehr auf die elterlichen Schutzfunktionen bei der Stressbewältigung angewiesen sind. Volumenminderungen und eine verminderte Expression oligodendroglia- und myelinbezogener Gene im anterioren Cingulum, welche ursächlich zu einer Alterierung der amygdalo-cingulären Neuronenverbindung führen, dürfte die neurobiologische Basis für die veränderte Affektivität, insbesondere die gesteigerte Stressempfindlichkeit und überhöhte angstvolle Reaktionsbereitschaft schizophrener Patienten darstellen.

Zu den wichtigsten Genen, welche Einflüsse sowohl auf die Ausdifferenzierung von Oligodendrozyten als auch auf die Myelinbildung haben, gehören das myelinassoziierte Glycoprotein (MAC), das RNA-bindende Protein Quaking-Gen (QKI) und die

2',3'-zyklische Nucleotid-3'-Phosphodiesterase (CNP). Mäuse, bei denen Mutationen in diesen Genen bestehen oder bei denen einzelne dieser Gene experimentell ausgeschaltet wurden („knock-out-Mäuse“), weisen schwere Myelinisierungsschäden im ZNS auf, sowie eine Volumenminderung des Hirns, erweiterte Ventrikel und eine Atrophie des Corpus Callosum, also neuropathologische Befunde, die auch bei der Schizophrenie beschrieben worden sind (Haroutunian et al. 2007). Die verminderte Expression dieser Gene in verschiedenen Hirnregionen, vor allem im Hippocampus und im cingulären Cortex ist in starkem Maße für Diskonnektivitätsstörungen verantwortlich, welche von pathophysiologischer Bedeutung für schizophrene Psychosen sind (s. Kap. 12.7). Die 2',3'-zyklische Nucleotid 3'-Phosphodiesterase (CNP) wird als Marker-Protein myelinbildender Gliazellen verwandt, sie ist sowohl in der ontogenetischen Stammzell-Linie der Oligodendrozyten, den Oligodendroglia-Vorläuferzellen, auffindbar als auch lebenslang in reifen Oligodendrogliazellen enthalten (Peirce et al. 2006).

Das QKI-Gen spielt eine zentrale Rolle in der Oligodendrozytenreifung und Myelinbildung (Chen et al. 2007). Homozygote Mäuse mit einem Defekt des QKI-Gens zeigen neben erheblichen neuronalen Myelinisierungsstörungen auf der Verhaltensebene lokomotorische Störungen und einen Tremor bei Willkürbewegungen, welche mit einem gesteigerten Dopaminmetabolismus im nigro-striären und meso-limbischen System und einer erhöhten D<sub>2</sub>-Rezeptor-Bindung im Striatum in Zusammenhang steht (Nikulina et al. 1995).

In jüngster Zeit ist die Relevanz des Disrupted-in-Schizophrenia-1 (DISC 1)-Gens für die embryonale Entwicklung der Oligodendrozytenvorläuferzellen am Beispiel der Embryogenese des Zebrafisches belegt worden (Wood et al. 2009).

## 12.7 Diskonnektivität

Eine Diskonnektivität bzw. beeinträchtigte neurale Kommunikation zwischen verschiedenen Hirnregionen wird als *ätiologisch bedeutsam* für die Pathophysiologie der Schizophrenie angesehen. Hierbei spielen Myelinisierungsstörungen und Störungen der *Oligodendrozytenfunktion* eine herausragende Rolle. Letztere sind wesentlich *für die funktionsfähige Synchronizität neuraler Netzwerke* verantwortlich! So kann der Verlust einer einzigen myelinisierenden Oligodendrogliazelle die Geschwindigkeit der neuronalen Erregungsweiterleitung in bis zu 40 Axonen beeinträchtigen (Baumann und Pham-Dinh 2001).

Die Geschwindigkeit der neuronalen Signalübertragung und -weiterleitung hängt von der Qualität der neuronalen Axone und Dendriten und damit von dem Ausmaß der Myelinisierung ab. Diese Parameter bestimmen die Qualität der synchronen Integration von Informationen, welche auch über räumlich entfernte neokortikale Assoziationskortex weitergeleitet und verbreitet werden. Wenn die funktionelle Interaktion z.B. zwischen präfrontalen und temporalen Regionen gestört ist, so kann es zu psychotischen Symptomen und schizophrenietypischen kognitiven Beeinträchtigungen kommen, wie dies z.B. bei glutamatergen Dysfunktionen der Fall ist. Eine Störung der glutamatergen Neurotransmission führt z.B. zu Beeinträchtigungen kortiko-kortikaler Interaktionen, welche Voraussetzung für die *funktionelle Integration der verschiedenen Cortexareale* ist (Friston 1998).



Für die Schizophrenie besonders relevant ist eine Dysfunktionalität folgender Neuro-nenkreise:

- der präfrontal-thalamische Circuit
- der fronto-temporo- limbische Circuit
- die zerebellären reziproken neuralen Verbindungen zum Thalamus, präfron-talen Kortex und zum mesolimbischen System

Grundlegende Auswirkungen von Funktionsstörungen in diesen drei Bereichen sind, vereinfacht ausgedrückt, eine Beeinträchtigung inhibitorischer kortikaler (PFC, Ce-rebellum) und subkortikaler (Striatum, Thalamus, limbische Strukturen) Prozesse auf den sensorischen input (→ overload) und auf motorische, gedankliche und Hand-lungsvollzüge (output).

Untersuchungen mit dem Diffusions-Tensor-Imaging (DTI) bei *kindlichen Schizophrenien* haben Konnektivitätsstörungen im Bereich des *linken anterioren Cingulum* (Kumra et al. 2005), des *linken Hippocampus* (White et al. 2007, 2008) und des *linken Gyri hippocampalis* (Senere et al. 2007) aufgedeckt. Analoge Befunde sind auch bei schizophrenen Er-wachsenen erhoben worden (Kalus et al. 2004, Kubicki et al. 2005, Price et al. 2007).

Es sind nicht nur Konnektivitätsstörungen zwischen weiter auseinander liegenden Hirnregionen von Bedeutung sondern auch subtile Alterationen *intrastruktureller Cir-cuits* wie z.B. im *Hippocampus*. Hier ist die Interkonnektivität zwischen CA<sub>3</sub>- und CA<sub>2</sub>-Neuronen und anderen Komponenten des limbischen Systems (Septum, Amygdala, Hypothalamus) sowie die neuronale Verbindung zwischen CA<sub>1</sub>-Neuronen und dem präfrontalen und entorhinalen Kortex hervorzuheben (Benes 1999). Innerhalb des *Hippocampus* und des *Striatum* spielen Verluste GABAerger Interneurone z.B. durch exzitotoxische glutamaterge Effekte bei der Schizophrenie eine besondere Rolle!

Die Interaktions- und Konnektivitätsstörungen zwischen verschiedenen Neuronen-populationen beruhen nicht auf regional umschriebenen neuroanatomischen Läsio-nen sondern spielen sich auf der synaptischen und zytoarchitektonischen Ebene ab (Friston 1998, Stephan et al. 2006). Ungeklärt ist in diesem Zusammenhang die Fra-ge, ob die beschriebenen Myelinisierungsstörungen einen (genetisch bedingten) pri-mären Ursachenfaktor darstellen, oder ob sie eher auf Sekundäreffekten einer dys-funktionalen synaptischen Konnektivität im Bereich kortikaler Mikrocircuits beru-hen (Konrad und Winterer 2008).

Von Bedeutung sind in diesem Zusammenhang die in Kapitel 12.6 beschriebenen zy-toarchitektonischen Besonderheiten z.B. in Lamina II und III des entorhinalen Cortex und des DLPFC, nämlich Verschmälerungen der Pyramidenzellen und vor allem eine Reduktion des Neuropils mit Ausdünnungen der Axonen- und Dendritenfortsätze und Abnahme der synaptischen Verbindungen sowie eine Reduktion von Synapto-physin. Dadurch wird die Funktionsfähigkeit der in Lamina III des DLPFC entsprin-genden kortiko-kortikalen neuralen Projektionen beeinträchtigt. Es zeigt sich also, dass schon auf der Mikroebene die interneuronale bzw. intersynaptische Mikro-Konnektivität tangiert ist. Für die Schizophrenie besonders bedeutsam ist, wie bereits erwähnt, eine funktionelle Störung der fronto-temporalen glutamatergen Neuronen-schleife und fronto-striataler Neuronenverbindungen. Während *akustischer Halluzi-nationen* kommt es zu spezifischen Alterationen des *fronto-temporalen Netzwerkes* bzw. zu Veränderungen der neuralen Interkonnektivität zwischen frontalen und parieto-temporalen sprachrelevanten Hirnregionen (Gaser et al. 2004, Hubl et al. 2004). Mit-



tels *Diffusion Tensor Imaging* (DTI) konnten Andreone et al. (2007) und Kanaan et al. (2005) bei schizophrenen Patienten Veränderungen der Zytoarchitektur der weißen Substanz in frontalen, temporalen und occipitalen Cortexarealen nachweisen.

In den vorausgehenden Abschnitten wurde auf die Auswirkung verschiedener Suszeptilitätsgene unter anderem auf die Synaptogenese, Migration, Dendritenbildung, neuronale und gliale Differenzierung, Neurotransmitterzuordnung und Myelinisierung von Dendriten und Axonen hingewiesen. Störungen in diesem *Zusammenspiel zwischen Genen und neurobiologischen Entwicklungsprozessen* führen zu *Beeinträchtigungen der synaptischen und interneuronalen Plastizität* und damit zu einer Dysbalance im funktionellen Zusammenspiel interneuroner Verbindungen sowohl auf der Mikro- als auch der Makroebene, z.B. zwischen interkortikalen und kortiko-subkortikalen Regionen. Eine zentrale Rolle auf der Makroebene spielt das neurale Zusammenwirken zwischen im medialen Temporallappen gelegenen parahippocampalen Strukturen, bei denen auf der mikroanatomischen Ebene eine Ausdünnung von Dendriten und Synapsen nachgewiesen worden ist (Harrison und Eastwood 2001), und Arealen des uni- oder multimodalen Assoziationscortex wie z.B. dem DLPFC (Cannon et al. 2003). Eine Störung der Konnektivität präfrontaler, parietaler und temporo-limbischer Strukturen geht mit schizophrenietypischen kognitiven Dysfunktionen, unter anderem Beeinträchtigungen des Arbeitsgedächtnisses einher (Cannon et al. 2003, Meyer-Lindenberg et al. 2005).

Frühere Untersuchungen über neuroanatomische Korrelate des Arbeitsgedächtnisses und seiner Funktionsstörungen bei schizophrenen Patienten benutzten in der Regel univariate statistische Methoden mit dem Ziel, umschriebene funktionell relevante Kortexteile ausfindig zu machen. In letzter Zeit erweiterte die funktionelle MRT-Forschung dagegen den Suchraum auf die *Interkonnektivität* verschiedener Netzwerke, die bei höheren kognitiven Funktionen aktiviert werden. Während die Hauptkomponenten des Arbeitsgedächtnisses dem DLPFC zugeordnet wurden (Goldman-Rakic 1994), haben MRT-Studien Informationen über weitverbreitete Netzwerke und Belege dafür erbracht, dass frontale und parietale Assoziationsfelder an Leistungen des Arbeitsgedächtnisses beteiligt sind. So wirken posteriore Assoziationsfelder und deren neurale Verbindungen mit dem ventrolateralen präfrontalen Kortex (VLPFC) bei exekutiven Funktionen wie Entscheidungsfindung, Reproduktion von Informationen und Vergleichsprozessen mit. Der DLPFC, der mit dem VLPFC neural eng verknüpft ist, wird dagegen aktiviert bei höheren Gedächtnisleistungen (sog. *Arbeitsgedächtnis*). Dazu gehören z.B. das Lösen sog. *delayed response tasks*, was das aufgabenrelevante kurzfristige Speichern von Informationen voraussetzt. Eingehende verbale oder visuell-räumliche Informationen müssen gespeichert, mit früheren inputs verglichen und auf ihre Relevanz hin überprüft werden. Auf diese Weise wird die „Kontinuität zwischen vergangenen Erfahrungen und gegenwärtigen Prozessen“ (Heinz et al. 2004, S. 845) garantiert. Dies wiederum ist Voraussetzung für höhere exekutive Funktionen wie zielorientiertes und hypothesengeleitetes Planen, Problemlösen und Handeln (vgl. auch Kap. 5.8).

Ermöglicht werden diese komplexen Aufgaben, wenn über die erwähnten kortikalen Areale hinaus auch *zerebelläre* und *thalamische Strukturen* als Teil eines kortiko-subkortiko-zerebellären Circuits aktiv werden (Schlösser et al. 2003).

Ein schematisches Modell des Interaktionsgefüges verschiedener für die Schizophrenie besonders relevanter Hirnregionen ist in Abbildung 28 dargestellt.

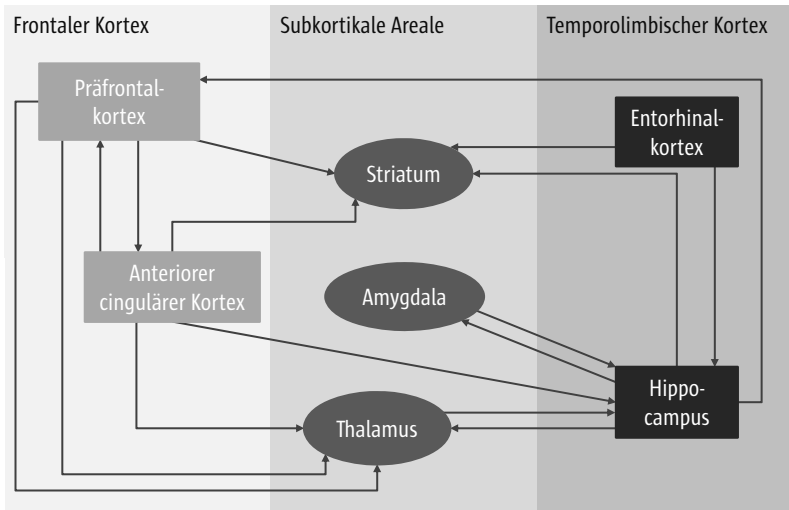


Abb. 28 Neuronales Interaktionsmodell der Schizophrenie (modif. mit freundlicher Genehmigung von PD Dr. med. Peter Kalus und Springer Science+Business Media: Der Nervenarzt, Strukturelle und funktionelle Hirnveränderungen bei schizophrenen Psychosen. Hinweis auf eine frühe neuronale Entwicklungsstörung? Vol. 79, 2008, S. 275–287, P. Kalus, P. Falkai u. A. Heinz, Abb. 1)

## 12.8 Neurobiochemische Befunde und Hypothesen

Aus den bisherigen Darlegungen wurde bereits deutlich, dass die Schizophrenie auch unter ätiologischen Gesichtspunkten ein *heterogenes* Krankheitsbild darstellt, an dem unterschiedliche genetische Bedingungen und – sowohl auf der makro- als auch auf der mikroskopischen Ebene – verschiedene neuroanatomische Strukturen beteiligt sind. Das gilt auch für neuro-biochemische Befunde, insbesondere für sog. synaptische Überträgersubstanzen, die *Neurotransmitter* (NT) und deren Funktionen als Informationsübermittler an der Synapse. Infolgedessen werden die wesentlichen NT und deren ätiologische Bedeutung für schizophrene Psychosen besprochen.

Die *neurale Informationsverarbeitung* erfolgt über ein komplexes Neuronengeflecht bestehend aus ca. 100 Milliarden Neuronen, welche Informationen in Form von elektrischen Signalen einander zuleiten. Um diese elektrischen Signale von einem Neuron zum anderen weiterzuleiten, öffnet die Nervenzelle Ionenkanäle für positive und negative Ionen wie Kalium<sup>+</sup>- und Chlor<sup>-</sup>-Ionen, die auf diese Weise die Zellmembran durchdringen können. Die Nervenzellen sind auf der Membrannenseite negativ geladen, zwischen Außen- und Innenseite der Zellmembran entsteht durch unterschiedliche Verteilung intra- und extrazellulärer negativ und positiv geladener Ionen ein Gefälle, welches durch membranständige Proteine aufrechterhalten wird. Letztere bilden selektive Poren für Na<sup>+</sup>-, K<sup>+</sup>-, Cl<sup>-</sup>- und Ca<sup>++</sup>-ionen. Über die jeweils für diese Ionen zuständigen Ionenkanäle werden Informationen (Input) über elektrische Aktionspotentiale an die nächste Nervenzelle weitergeleitet. Durch Öffnung und Schließung der Ionenkanäle werden die bioelektrische Membranspannung der Nervenzelle (Membranpotential) und entsprechende Depolarisations- und Repolarisationsvorgänge reguliert. Die Weiterleitung von elektrischen Signalen (neurale Informationen) von einem Neuron zum anderen erfordert ein adäquates Zusammen-

spiel von Öffnungs- und Schließungsvorgängen an der Zellmembran, was wiederum einen korrekt ablaufenden Wechsel von De- und Repolarisationsmechanismen zur Folge hat. Durch einen vermehrten Einstrom von  $\text{Na}^+$ - oder  $\text{Ca}^{++}$ - Ionen in das Zellinnere kommt es zu einer Depolarisation der Zellmembran.

Je nach Eigenschaften können Neurotransmitter das Membranpotential („*Ruhepotential*“) verändern. So lösen *exzitatorische* Neurotransmitter wie *Glutamat* eine *Depolarisation* der Nervenzelle aus, es entsteht ein sog. *Aktionspotential*. *Inhibitorische* Neurotransmitter, z.B. GABA, bewirken dagegen eine *Hyperpolarisation* der Nervenzellmembran. Das Aktionspotential wandert entlang am Axon der Nervenzelle und depolarisiert die Plasmamembran an den präsynaptischen Nervenendigungen, wodurch die Freisetzung von Neurotransmittern aus der präsynaptischen Nervenendigung in den synaptischen Spalt ermöglicht wird. Über postsynaptische Rezeptoren kann dann die Weiterleitung des elektrischen Signals auf das anliegende Neuron erfolgen.

Ort der interneuronalen Informationsübermittlung ist also die *Synapse*. Jedes Neuron verfügt über Tausende von Synapsen. So verfügt das gesamte Gehirn über mehrere Hundert Billionen solcher synaptischer Schaltstellen. Sie sind an *Dendriten* ebenso wie an *neuronalen Zellkörpern*, aber auch an *axonalen Auswüchsen* lokalisiert. Dendrodendritische Verbindungen und synaptische Mikrocircuits bilden das neuroanatomische Substrat für die komplexe Aufgabe der Aufnahme, Speicherung, Auswertung und Analyse eintreffender sensorischer Informationen und deren Aufbereitung als Voraussetzung für realitäts- und problemlosungsadäquate Reaktionen auf der Denk-, Planungs- und Handlungsebene. Und hierbei sind die synaptischen Überträgersubstanzen von entscheidender Bedeutung.

Die Darlegung der Wirkweisen einiger der für die Ätiologie der Schizophrenie relevanten Neurotransmitter ist notgedrungen aus didaktischen Gründen stark vereinfacht. Die Wirkung der verschiedenen Neurotransmitter auf die prä- und postsynaptischen Nervenendigungen und die Synapse sind höchst komplex, und das Wissen hierüber noch sehr unzureichend. Das gilt auch für die Verarbeitung neurotransmitterinduzierter Signale innerhalb und außerhalb der Synapse. So kann ein postsynaptisches Neuron Tausende synaptische Stimuli gleichzeitig oder mit zeitlicher Verzögerung erhalten, welche sowohl qualitativ als auch quantitativ sehr verschiedenartig sind und durch unterschiedliche Transmitter wie GABA, Glutamat, Dopamin, Serotonin, Acetylcholin und Endorphine vermittelt werden. Dabei können verschiedene Überträgersubstanzen durch spezifische präsynaptische Neurone auf ein- und denselben postsynaptischen Rezeptor übertragen werden. Die verschiedenen Neurotransmitter haben wiederum erregende, hemmende oder modulatorische Eigenschaften, die vom jeweiligen Neuron integriert werden müssen. Die Integration und Verarbeitung aller eintreffenden molekularen Signale ist eine extrem komplexe Aufgabe des intrazellulären molekularen Netzwerks eines prä- oder postsynaptischen Neurons oder einer Gliazelle. Die Auswirkungen und die Effektstärke eines Neurotransmittersignals werden sowohl präsynaptisch (z.B. durch Freisetzung, Wiederaufnahme und Speicherung in den präsynaptischen Vesikeln) als auch postsynaptisch reguliert. Nach der Freisetzung eines Neurotransmitters diffundieren die entsprechenden Moleküle durch den synaptischen Spalt zur postsynaptischen Membran und binden an die dort lagernden Ionenkanäle.

In den prä- und postsynaptischen Neuronenmembranen befinden sich außerdem G-Protein-gekoppelte Rezeptoren, sog. *metabotrope Rezeptoren*. Sie besitzen jeweils Bindungsstellen für die verschiedenen Neurotransmitter, z.B. Glutamat und GABA, und

sind ebenfalls an der Signaltransduktion vom prä- auf das postsynaptische Neuron beteiligt. Dabei spielen als sog. *Effektoren* die *Adenylatcyclase*, die cAMP (zyklisches Adenosinmonophosphat) aus ATP (Adenosintriphosphat) bildet, und die *Phospholipase C* eine wichtige Rolle.

### Dopamin, Glutamat

Ausgehend von der Beobachtung, dass Amphetamin schizophrenieähnliche Symptome auslösen kann, und es sich beim Amphetamin um einen Agonisten des Neurotransmitters Dopamin (DA) handelt, entwickelte der schwedische Nobelpreisträger Carlsson schon vor 50 Jahren die Dopaminhypothese der Schizophrenie. Er vermutete, dass bei Schizophrenen ein Dopaminüberangebot oder eine Hypersensitivität der Dopaminrezeptoren vorliege. Diese Hypothese wurde unterstützt durch den antipsychotischen Effekt von Dopaminantagonisten und durch die Korrelation zwischen der klinischen Dosis der antipsychotisch wirksamen Medikamente und dem Grad der Blockierung von D2 Rezeptoren.

Auf Grund neuerer Befunde wird heute eher ein Ungleichgewicht in der Dopaminkonzentration angenommen. Die Hypoaktivität dopaminerger D1 Rezeptoren im dorsolateralen präfrontalen Cortex (DLPFC) korrespondiert mit einer Hyperaktivität dopaminerger Rezeptoren im striären und mesolimbischen System.

Rezente fMRI- und PET-Studien haben *erhöhte präsynaptische Dopaminspiegel* und einen *gesteigerten Dopaminumsatz im Striatum* nachgewiesen (Kumakura et al. 2007, Patel et al. 2010). Diese Befunde werden als „down stream“ – Effekte einer herabgesetzten dopaminergen Aktivität im präfrontalen Kortex und einer erhöhten temporo-limbischen dopaminergen Neurotransmission interpretiert (Lyon et al. 2009). Bei nicht medizierten schizophrenen Patienten ist der extrazelluläre Dopamingehalt im Striatum um etwa 10–20% gesteigert, was wiederum mit der Manifestation produktiv-psychotischer (positiver) Symptome in Zusammenhang gebracht wird (Abi-Dargham et al. 2000, Heinz und Schlagenhauf 2010). *Kognitive Dysfunktionen* schizophrener Patienten sind dagegen im Kontext einer *verminderten D1-Rezeptor-Stimulation im DLPFC* zu sehen. Dafür spricht auch die Tatsache, dass die Administration von D1-Rezeptoragonisten im Tierversuch zu einer Verbesserung von Aufmerksamkeitsleistungen führen (Granon et al. 2000).

Die Bahnen für den Neurotransmitter Dopamin (DA), die vom Mittelhirn aufsteigen und die den Beitrag des Frontalhirns an der Kognition, der Motivation und der Organisation der Motorik modifizieren, laufen über das mesokortikale dopaminerge System. Der Neurotransmitter Dopamin spielt bei folgenden drei Neuronensystemen eine entscheidende Rolle:

1. das nigro-striatale System, welches für die Steuerung von Bewegungsabläufen verantwortlich ist,
2. das tuberoinfundibuläre System, welches die Ausschüttung von Prolaktin regelt und
3. das meso-kortikale System, welches kortikale Funktionen beeinflusst und für sog. Gating-Prozesse verantwortlich ist, d.h. für die adäquate Bedeutungszumessung von externen und internen sensorischen Signalen. Letzteres spielt somit eine basale Rolle bei der Informationsverarbeitung.

Abbildung 29 gibt die dopaminergen Funktionskreise wieder.

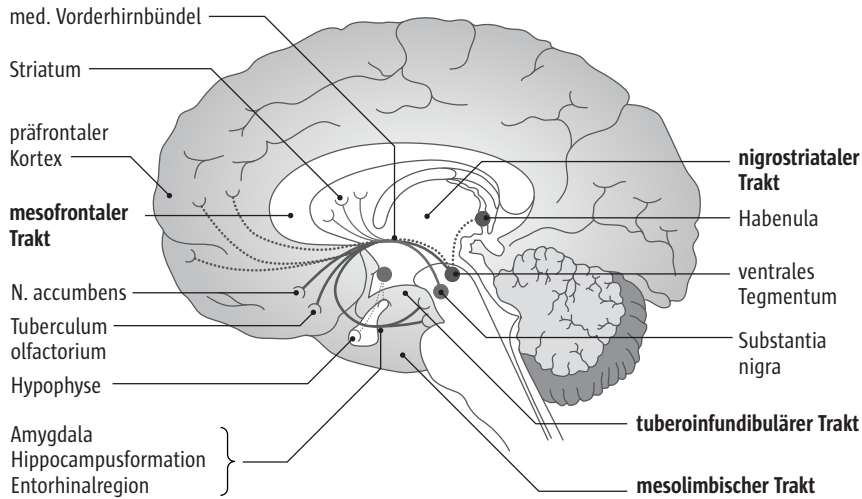


Abb. 29 Die dopaminergen Funktionskreise (mit freundlicher Genehmigung von Schattauer: Bäuml J, Pitschel-Walz G, Berger H et al. Arbeitsbuch PsychoEdukation bei Schizophrenie, 2. Aufl. 2010)

Die Blockade dopaminergem nigro-striataler Neurone z.B. durch Neuroleptika, führt zu einer motorischen Bewegungseinschränkung (Parkinsonoid), die Blockade dopaminergem Fasern des tuberoinfundibulären Systems zu einer vermehrten Prolaktinausschüttung mit Prolaktinämie. Beide Mechanismen erlauben eine Einschätzung des Ausmaßes der neuroleptischen Wirkung (Potenz) eines klassischen Dopamin- $D_2$ -Blockers.

Das emotionale Ausdrucksverhalten und die affektive Reagibilität werden u.a. dopaminerg reguliert. Auf der neurophysiologischen Ebene moduliert Dopamin die Aktivität von Amygdala und präfrontalem Cortex, welche an der Steuerung emotionaler Prozesse beteiligt sind, und die in der Ätiopathogenese schizophrener Psychosen eine besondere Rolle spielen. Dopaminerge  $D_2$ -Rezeptoren sind in die Regulierung des Emotionsverhalten des Menschen involviert. Inzwischen ist es gelungen, einen direkten Nachweis für die Auswirkungen eines Single Nucleotid Polymorphismus (SNP) des  $D_2$ -Rezeptors (Austausch von Thymidin(T) gegen Guanin(G)) auf die Affektregulierung zu erbringen: Träger des GG-Polymorphismus wiesen im Vergleich zu den Trägern des GT-Genotyps eine deutlich beeinträchtigte Fähigkeit zur Kontrolle der emotionalen Reagibilität auf (Blasi et al. 2009).

Die Untersuchung bestätigt, dass dopaminerge  $D_2$ -Rezeptoren die Aktivität von Amygdala und präfrontalem Cortex beeinflussen und dass Träger der GG-Variante bei der Verarbeitung emotional relevanter Stimuli eine vergleichsweise stärkere Aktivität von Amygdala und des DLPFC aufweisen. Auch kam es bei Ihnen zu Veränderungen der funktionalen Konnektivität zwischen den Amygdala, dem DLPFC und dem medialen präfrontalen Cortex. Analoge Befunde wurden von Esslinger et al. (2009) bei gesunden Trägern eines neu entdeckten Risikogens gefunden, dem Zinkfinger Gen 804 A (ZNF 804 A).

Die Vorstellung einer schlichten Hyper- oder Hypofunktion dopaminergem Strukturen als wesentlicher ätiologischer Faktor der Schizophrenie besitzt inzwischen keine Gültigkeit mehr. Heute ist vielmehr davon auszugehen, dass die dopaminerge Trans-

mission bei Schizophrenen nicht wegen eines primären Defektes im Bereich dopaminerger Neurone und Synapsen beeinträchtigt ist, sondern vielmehr *Folge einer Dysregulation präfrontaler und limbischer Regionen* darstellt. Bei der dopaminergen Transmission muss zwischen einer *phasischen* und *tonischen Dopaminfreisetzung* unterschieden werden. Die *phasische* Dopaminfreisetzung erfolgt während eines Aktionspotentials, sie ist vorübergehend und wird rasch beendet durch Rücktransport in die präsynaptische Nervenendigung, mittels sog. Dopamintransporter (DAT). Im Gegensatz dazu führt die *tonische* Dopaminfreisetzung zu einem steady state des Dopaminspiegels im extrazellulären (extrasynaptischen) Raum. Das Gleichgewicht zwischen phasischem und tonischem Dopaminrelease wird durch *frontale* und *temporale Signale* (output) auf die Basalganglien, auf limbische Regionen und dopaminerge Neurone der Substantia nigra und des ventralen Tegmentums reguliert. Vom Ausmaß sowohl des tonischen als auch des phasischen Dopaminrelease des ventralen Tegmentums und entsprechender Schwankungen der Dopaminkonzentration hängt die Modulation dopaminerger Neurone des präfrontalen Kortex ab, mit entsprechenden Auswirkungen auf die dopaminerge Aktivität subkortikaler – striärer und mesolimbischer – Neuronenverbände (Kroener et al. 2009).

Die *tonische* Dopaminfreisetzung wird *glutamaterg* vermittelt. Bei schizophrenen Psychosen führt eine *verminderte Aktivität glutamaterger fronto-striataler Neuronenverbindungen* zu einer *Abnahme des tonischen Dopaminrelease* und einer gestörten Antwort des Striatums auf die phasische Dopaminfreisetzung (Moore et al. 1999). *Glutamat*, das von präfrontalen neuronalen Afferenzen ausgeschüttet wird, moduliert also die basale Hintergrundaktivität des extrazellulären Dopamins in subkortikalen Regionen und damit den Dopaminrezeptortonus. Änderungen in der tonischen Dopaminrezeptorstimulation verändern wiederum das Ausmaß der Responsivität des subkortikalen Dopaminsystems. Während *negative Symptome* und *kognitive Dysfunktionen* auf einer Verminderung der tonischen Dopamintransmission im Bereich kortiko-striataler Circuits beruhen, sind *positive Symptome* wie gelockerte Assoziationen, Denkzerfahrenheit, abnorme Bedeutungszumessungen, übersteigerte Reaktionen auf Stress und neue Reize eher auf Dysregulationen des *phasischen* Dopaminrelease, vor allem im Bereich der *Amygdala* und des *N. accumbens* zurückzuführen (Moore et al. 1999).

Eine verminderte Aktivität präfrontaler kortikaler glutamaterger Efferenzen ist mit einer Regulationsstörung mesostriataler dopaminerger Neurone verbunden, was mit negativen Auswirkungen auf die präfrontal-striatal-pallido-thalamo-präfrontale Neuronenschleife einhergeht, welche von großer Relevanz für die adäquate Reagibilität auf Umweltreize ist (Carlsson et al. 1999).

Das Caudatum ist Teil der erwähnten Neuronenschleife, es erhält glutamaterg vermittelte inputs vom DLPFC. Eine Aktivitätsminderung präfrontaler glutamaterger Afferenzen führt zu einer Beeinträchtigung der präfrontalen inhibitorischen „Bremsen“ und somit, wie erwähnt, zu einer Hyperaktivität des subkortikalen dopaminergen Neuronensystems, welches mit einer genetisch vermittelten vermehrten D2-Rezeptoren-Dichte im Caudatum einhergeht. Solch eine Aufregulierung dopaminerger D2-Rezeptoren im Caudatum wurde bei nicht-erkrankten (diskordanten) monozygoten Zwillingen beschrieben (Hirvonen et al. 2005). Sie könnte auch Folge einer genbedingten präfrontalen dopaminergen Hypofunktion sein bei Vorliegen eines Polymorphismus des COMT-Gens (vermehrte Katabolisierung des Dopamins durch die Catechol-O-methyl-transferase → präfrontaler Hypodopaminergismus). Eine Dysre-

gulation des subkortikalen Dopaminsystems kann zu einer verstärkten Reagibilität auf externe und interne Stressoren führen und auf diese Weise das Entstehen psychotischer Phänomene fördern. Stressoren wiederum führen zu einer funktionellen Unterbrechung der präfrontalen Innervation subkortikaler dopaminerger mesolimbischer und striataler Strukturen, so dass es zu einer Dysbalance der präfrontalen Kontrolle über diese Strukturen kommt. Es besteht also ein *Circulus vitiosus*: eine genetisch und/oder stressbedingte Beeinträchtigung der präfrontalen Kontrolle über dopaminerge subkortikale Strukturen erhöht die Sensibilität gegenüber Stressoren, welche wiederum die präfrontalen Kontrollfunktionen schwächen!

Die Interdependenz zwischen Dopaminverfügbarkeit im präfrontalen Kortex (PFC) und dopaminerger Aktivität in subkortikalen Strukturen wird auch sehr schön belegt durch tierexperimentelle Studien: Die Applikation von Amphetamin (Dopaminagonist) in den medialen PFC im Tierversuch führt zu einer *Abnahme* des extrazellulären Dopamingehalts im *N. accumbens* (Flagstad et al. 2004).

Der *N. accumbens* erhält synaptische Inputs sowohl vom limbischen System als auch vom präfrontalen Kortex (PFC). Insofern kommt ihm ein wichtiger Stellenwert zu bei der *Regulierung zielorientierten Verhaltens* und bei der Integration emotionsbestimmter Erfahrungen (limbische Strukturen) und des planenden Denkens und der Generierung entsprechender Handlungsvollzüge (PFC) – Goto et al. (2007).

Die Steuerung von Informationen (inputs) aus dem limbischen System und dem PFC erfolgt über dopaminerge D1- und D2-Rezeptoren: die Aktivierung von *D1-Rezeptoren* fördert inputs vom limbischen System zum *N. accumbens* und vice versa führt eine Aktivierung bzw. Inaktivierung von D2-Rezeptoren zu einer Erleichterung bzw. Hemmung von inputs aus dem PFC. Eine Förderung limbischer inputs ist mit einer Zunahme des *phasischen Dopaminrelease* verbunden, während eine Verstärkung bzw. Abnahme des *tonischen Dopaminrelease* mit einer Hemmung bzw. Förderung von inputs aus dem PFC verbunden ist. Die phasische Dopaminfreisetzung aktiviert somit die D1-Rezeptoren und bewirkt eine Zunahme an limbischen inputs, während die tonische Dopaminfreisetzung eine bidirektionale Auswirkung auf den input des PFC hat: eine verstärkte tonische Stimulation der D2-Rezeptoren führt zu einer Abschwächung afferenter inputs aus dem PFC und umgekehrt.

Die Förderung limbischer inputs zum *N. accumbens* (via phasischem Dopaminrelease) wirkt sich neuropsychologisch positiv auf *belohnungs- und bekräftigungsabhängiges Lernen* aus. Dagegen ist eine Abschwächung der tonischen Stimulation von D2-Rezeptoren neuropsychologisch an die Befähigung zum *Strategiewechsel* im Vollzug von *Problemlöseaufgaben* geknüpft. Und gerade hier weisen schizophrene Jugendliche große Schwierigkeiten auf, wie Untersuchungen aus unserer Arbeitsgruppe ergeben haben (Wiemer et al. 1999, 2001).

In diesem Zusammenhang sei nochmals auf das bei schizophrenen Patienten durch SPECT- und PET-Untersuchungen belegte *dopaminerge Ungleichgewicht* zwischen neokortikalen und subkortikalen Strukturen hingewiesen, nämlich:

- eine Überaktivität mesolimbischer dopaminerger Projektionen mit Übersensitivität striataler dopaminerger D2-Rezeptoren und
- eine Hypofunktion mesokortikaler dopaminerger Projektionen zum präfrontalen Cortex mit Unterstimulation dopaminerger D1-Rezeptoren (Abi-Dargham 2004, Abi-Dargham und Moore 2003).



Ersteres geht klinisch mit *produktiv-psychotischen Symptomen* einher, während eine Unterstimulation von D1-Rezeptoren vor allem im DLPFC zu *negativen Symptomen* und zu *kognitiven Funktionseinbußen*, insbesondere zu Störungen des Arbeitsgedächtnisses führt. Auch SPECT-Untersuchungen der Dopamintransporterfunktionen ergaben Belege dafür, dass eine verminderte präsynaptische Verfügbarkeit von Dopamintransportern (DAT) mit akut-psychotischen (positiven) Symptomen einhergeht (Schmitt et al. 2005). Der Dopaminagonist Amphetamin („Amphetaminsynthese“) hemmt übrigens die DAT-funktion. Durch den DAT-Mangel ist der Dopaminrücktransport in die präsynaptische Nervenendigung reduziert, und es kommt zu einer vermehrten Verfügbarkeit von Dopamin in der Synapse, es besteht also eine *hyperdopaminerge Situation*. Auch tierexperimentelle Untersuchungen konvergieren mit den Ergebnissen von SPECT- und PET-Studien: Werden Rattenjungen in der Neonatalperiode *Läsionen* im Bereich des *entorhinalen Cortex* zugefügt, so kommt es in der Adoleszenz dieser Tiere zu erhöhten Dopaminkonzentrationen in der *limbischen Region* und im *Corpus Striatum*, im Bereich des *präfrontalen Cortex* sind die Dopaminkonzentrationen dagegen vermindert (Uehara et al. 2000).

Die Dysbalance der kortiko-subkortikalen dopaminergen Neurotransmission steht offenbar in einem Zusammenhang mit einer *glutamatergen Defizienz*. Laruelle et al. (2003, 2005) gehen davon aus, dass eine *Unterfunktion kortikaler NMDA-Rezeptoren* im präfrontalen Cortex und dessen neuronalen Projektionen für die dopaminerge Dysregulation verantwortlich ist, welche ihrerseits wiederum die glutamaterge Defizienz verstärkt.

**! Dem Glutamat kommt somit eine wichtige regulierende Funktion auf das Dopaminsystem zu!**

In diesem Zusammenhang ist der von Bartha et al. (1997) bei unbehandelten Schizophrenen mittels der Proton-Magnet-Resonanz-Spektroskopie erhobene Befund einer *herabgesetzten glutamatergen Aktivität* im medialen präfrontalen Cortex interessant. Hierzu passt das Ergebnis einer ebenfalls mit der Proton-Magnet-Resonanz-Spektroskopie durchgeführten Untersuchung bei *Kindern mit Psychosen aus dem schizophrenen Formenkreis*. Bei diesen Kindern war N-Acetyl-Aspartat als Marker für Glutamat-Aktivität im Frontallappen herabgesetzt (Brooks 1998).

Weitere Forschungsergebnisse haben die glutamaterge Unterfunktion im präfrontalen Cortex bei schizophrenen Patienten bestätigt: So konnten Hashimoto et al. (2003) bei 42 schizophrenen Patienten im Alter zwischen 16 und 65 Jahren im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden signifikant erniedrigte D-Serin-Spiegel im Serum feststellen. D-Serin ist endogener Agonist des glutamatergen N-Methyl-D-Aspartat-(NMDA-)Rezeptors. In post mortem-Untersuchungen bei schizophrenen Patienten wurden im präfrontalen Cortex erniedrigte D-Serin-Konzentrationen gefunden (Kumashiro et al. 1995), was ebenfalls eine glutamaterge Unterfunktion in dieser Region widerspiegelt. Erniedrigte D-Serin-Spiegel im Blut stehen in einem Zusammenhang mit entsprechenden erniedrigten Konzentrationen im Hirngewebe. Im Übrigen führt eine Behandlung mit D-Serin bei psychopharmakologisch behandelten schizophrenen Patienten zu signifikanten Besserungen positiver, negativer und kognitiver Symptome (Tsai et al. 1995). Möglicherweise könnte sich der D-Serin-Spiegel im Blut als biologischer Marker für schizophrene Psychosen erweisen.



Mehrere Suszeptibilitätsgene üben einen Einfluss auf glutamaterge synaptische Funktionen aus, u.a. das Dysbindin 1-, das Neuregulin 1 (NRG1)-, das G 72-, das D-Aminoacylase (DAAO)-Gen und das G-protein signalling 4 (GSG4)-Gen (s. Kap. 12.2).

Die metabolische Aktivität von Glutamat ist offensichtlich abhängig vom Krankheitsverlauf. So konnten durch <sup>1</sup>H-MRS-Untersuchungen bei unbehandelten erstepisodischen schizophrenen Patienten erhöhte Glutaminspiegel im Thalamus und im linken anterioren Cingulum sowie erniedrigte Glutamat- und Glutaminspiegel in diesen Regionen bei chronischen Schizophrenien gefunden werden (Bartha et al. 1997, Théberge et al. 2007). Auch bei Adoleszenten mit einem erhöhten genetischen Schizophrenierisiko sind erhöhte Glutamat- und Glutaminspiegel im medialen frontalen Cortex gefunden worden (Tibbo et al. 2004). Durch das Enzym Glutaminase wird aus Glutamin Glutamat gebildet, aus Glutamat entsteht durch Einwirkung der Glutamatdecarboxylase (GAD) der inhibitorische Neurotransmitter und Gegenspieler des Glutamat GABA (Gamma-Amino-Buttersäure). Glutamin, der Hauptmetabolit von Glutamat, ist ein guter Indikator für den Turnover von Glutamat an der Synapse. Durch Administration des Glutamatantagonisten Ketamin kommt es beim Gesunden zu einem Anstieg von Glutamin im anterioren Cingulum als Ausdruck einer verstärkten synaptischen Glutamatfreisetzung infolge der ketaminbedingten akuten Unterfunktion der NMDA-Rezeptoren (Rowland et al. 2005).

Die Blockade der glutamatergen NMDA-Rezeptoren durch Ketamin führt zu einer verstärkten Dopaminfreisetzung im mesolimbischen System, was klinisch mit dem Auftreten produktiv-positiver Symptome (Wahn, Denkstörungen, Halluzinationen) einhergeht (Goff und Coyle 2001). Im Tierversuch hat sich erwiesen, dass ein ketamininduzierter Anstieg der Dopaminfreisetzung im präfrontalen Cortex mit entsprechenden Beeinträchtigungen von Gedächtnisaufgaben einhergehend, welche durch Verabreichung eines Kainat-Rezeptorantagonisten gebessert werden konnten (Moghaddam et al. 1997). Bei Gesunden führt die Gabe von Ketamin vorübergehend zu Wahrnehmungsstörungen, Wahnideen und Gedankenstörungen aber auch zu negativen Symptomen und zu Beeinträchtigungen des Arbeitsgedächtnisses. Letztere werden durch die Verabreichung des Dopaminagonisten Amphetamin abgemildert (Krystal et al. 2005). Dieser positive Effekt ist durch den optimierenden Einfluss von Amphetamin auf dopaminerge D1-Rezeptoren im DLPFC bedingt, welche eine große Bedeutung für die Leistungsfähigkeit des Arbeitsgedächtnisses haben. Durch PET-Studien konnte eine Verminderung, aber auch eine Aufregulierung präfrontaler D1-Rezeptoren bei schizophrenen Patienten und bei gesunden monozygoten Zwillingen nachgewiesen werden (Abi-Dargham et al. 2002, Hirvonen et al. 2006, Karlsson et al. 2002, Okubo et al. 1997).

D1-Rezeptoren modulieren die postsynaptische neuronale Antwort auf eintreffende glutamatergische depolarisierende Signale. Wenn deren Stimulierung zu gering oder zu stark ausfällt, kommt es zu Beeinträchtigungen des Arbeitsgedächtnisses (Hirvonen et al. 2006). Es ist zu vermuten, dass D1-Rezeptoragonisten Funktionsstörungen des Arbeitsgedächtnisses bei bestehender NMDA-Rezeptordysfunktion positiv beeinflussen können (Abi-Dargham et al. 2002, Krystal et al. 2005).

Die psychotomimetischen Effekte (Auslösung produktiv-psychotischer Symptome) von Ketamin sind auch, wie bereits erwähnt, auf eine ketamininduzierte Verstärkung der Glutamatfreisetzung zurückzuführen, was durch PET-Untersuchungen belegt werden konnte (Deakin et al. 2008). Die verstärkte Glutamatfreisetzung ist eine Fol-

ge der ketaminbedingten Blockade der glutamatergen NMDA-Rezeptoren, welche zu einer gegenregulatorischen Hochregulierung von Glutamatrezeptoren und einer entsprechenden vermehrten Glutamatfreisetzung führt. Das Antikonvulsivum *Lamotrigin* vermindert die Glutamatfreisetzung, was mit einer Reduzierung psychotischer Symptome einhergeht (Large et al. 2005). Den gleichen Effekt haben selektive metabotrope Glutamatrezeptor-Agonisten, welche antipsychotisch wirksam sind (Harrison 2008, Moghaddam 2004). Metabotrope Glutamatrezeptoren sind unter anderem in Gedächtnis- und Lernprozesse involviert und finden sich vorwiegend im Hippocampus, Kleinhirn und im Cortex. Sie üben einen modulatorischen Einfluss auf andere Rezeptoren aus, so verstärken sie die Aktivität von NMDA-Rezeptoren. Auf diese Weise wird verständlich, dass Agonisten metabotroper Glutamatrezeptoren die psychotomimetischen Effekte von NMDA-Rezeptorantagonisten wie *Ketamin* oder *Phencyclidin* aufheben und somit antipsychotisch wirken.

Hinweise für eine *ätiologisch bedeutsame Verminderung der glutamatergen Aktivität* bei Schizophrenien haben post-mortem-Untersuchungen erbracht, bei denen *erniedrigte Spiegel von Glutamat und Aspartat im Frontalhirn* und erniedrigte Glutamatkonzentrationen im *Hippocampus* nachgewiesen wurden (Tsai et al. 1995). Konvergent mit diesen Befunden ist der Nachweis einer erhöhten N-Acetyl-Aspartyl-Glutamat (NAAG)-Konzentration im Hippocampus (NAAG wirkt antagonistisch am NMDA-Rezeptor!), während die Aktivität der Glutamatcarboxypeptidase II, eines Enzyms, welches den Glutamatantagonisten NAAG aufspaltet in N-Acetyl-Aspartat und Glutamat, im frontalen und temporalen Cortex und im Hippocampus verstorbener Schizophrener reduziert ist (Goff und Coyle 2001). In denselben Hirnregionen sind magnetresonanzspektroskopisch erniedrigte N-Acetyl-Aspartat (NAA)-Spiegel gemessen worden (Kegeles et al. 1998), was ebenfalls die Hypothese einer ätiologisch relevanten glutamatergen Dysfunktion stützt.

Inzwischen konnte in Tierversuchen nachgewiesen werden, dass NMDA-Rezeptorantagonisten, welche beim Menschen psychotomimetische Auswirkungen haben, neurodegenerative Schädigungen in kortikolimbischen Regionen des Rattengehirns verursachen (Olney und Farber 1995), Regionen, die, wie beschrieben, für die Ätiologie der Schizophrenie besonders relevant sind. Es wird davon ausgegangen, dass der primäre Wirkort von NMDA-Antagonisten wie *Ketamin* oder *Phencyclidin* NMDA-Rezeptoren sind, die auf GABA-ergen Interneuronen im Thalamus und basalen Vorderhirn exprimiert sind. Die damit zusammenhängende Dysfunktion GABA-erger Interneurone im vorderen Thalamus führt zu einer Beeinträchtigung glutamaterger thalamo-kortikaler Projektionen und infolgedessen zu einem vermehrten Glutamatrelease im vorderen Cingulum, wodurch es wiederum dort zu einer exzitotoxischen Schädigung GABA-erger Interneurone kommt. Ein Verlust kortikaler GABA-erger Interneurone dürfte infolgedessen zu einer Beeinträchtigung glutamaterger fronto-temporalen Neurone führen, was wiederum zusätzliche exzitotoxische Auswirkungen auf den temporalen Kortex und den Hippocampus sowie auf thalamo-kortikale Projektionen haben dürfte (Übersicht bei Stone et al. 2007). Eine Reduktion GABA-erger Interneurone im Frontalhirn, vor allem im DLPFC, und im Hippocampus ist wiederholt beschrieben worden (Olney und Farber 1995). Möglicherweise sind NMDA-Rezeptoren tragende GABA-erge Neurone infolge pränataler Noxen besonders empfindlich gegenüber exzitotoxischen Schädigungen und somit vom Absterben bedroht.

Die funktionellen und/oder strukturellen Veränderungen glutamaterger Rezeptoren und GABAerger Interneurone im Thalamus, anterioren Cingulum und Hippocampus und deren Auswirkungen auf kortikale neurale Projektionen tragen zum Verständnis psychotischer Phänomene bei. Denn, eine Beeinträchtigung hemmender subkortikaler Strukturen wie z.B. des Thalamus führt zu einem sensorischen Overload kortikaler Strukturen.

### Zusammenspiel zwischen Dopamin und Glutamat

Dopamin moduliert die Aktivität sowohl von glutamatergen als auch von GABAergen Komponenten des kortiko-striato-thalamischen Netzwerks. Dopaminerge Neurone werden ihrerseits unter anderem durch *kortikofugale glutamaterge Neurone* kontrolliert, entweder direkt oder via hemmender GABAerger Interneurone (Carlsson et al. 1999). Glutamatantagonisten wie *Phencyclidin* oder *Ketamin* lösen, wie beschrieben, psychotische Symptome aus, wirken also als *Psychotomimetika*. Sie besetzen glutamaterge N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptoren und blockieren den Transport von Calcium und anderen Kationen in das Neuron, wodurch es zu einer Funktionsminderung des Rezeptors kommt, welche wiederum zu einer relativen Überfunktion des dopaminergen Systems führt. NMDA-Rezeptor-Antagonisten stimulieren darüber hinaus auch die Freisetzung und den turnover von *Serotonin* (5-Hydroxytryptamin), welche durch therapeutisch wirksame 5-HT<sub>2</sub>-Blocker antagonisiert werden. Eine dopaminerg-glutamaterge Dysbalance wirkt sich insbesondere auf die kortiko-striato-thalamo-kortikale Rückkopplungsschleife aus (Carlsson et al. 1999). Das *Striatum* erhält glutamaterge Inputs aus allen Cortexarealen und serotonerge, dopaminerge sowie noradrenerge inputs aus dem Hirnstamm. *Das Zusammenspiel zwischen dopaminergen und glutamatergen Projektionen aus dem Hirnstamm und aus den verschiedenen kortikalen Regionen zum Striatum ist bei der Schizophrenie gestört.* Striatale GABAerge Neurone sind Teil des indirekten striato-thalamischen Netzwerkes, welches einen *hemmenden Einfluss auf glutamaterge thalamo-kortikale Neurone* ausübt. Dadurch wird ein Teil des thalamischen sensorischen inputs auf den Cortex ausgefiltert und ein sensorisches overload vermieden. Eine verminderte Funktion glutamaterger kortiko-striataler Neurone beeinträchtigt diese Schutzfunktion und kann zu psychotischen Symptomen aber auch zu kognitiven Störungen, insbesondere zu einer Alteration exekutiver Funktionen führen. Der Cortex reguliert thalamische Gatingprozesse also über glutamaterge kortiko-striato-thalamische und über inhibitorische GABAerge striato-thalamische Neurone (s.a. Kap. 12. 2 „Endophänotypen“).

Eine ketamininduzierte Unterbrechung der glutamatergen NMDA-Rezeptorenfunktion kann als Modell einer gestörten *kortiko-subkortikalen Konnektivität* angesehen werden, welches zugleich ein *ätiologisches Modell der Schizophrenie* darstellt (s. Kap. 12.7). Dies wird unterstützt durch die Tatsache, dass Ketamin bei Gesunden eine verstärkte striäre Dopaminfreisetzung nach Amphetamingabe bewirkt (Kegeles et al. 2000). *Das Ausmaß des Dopamin-Turnover wird durch glutamaterge Funktionen moduliert*, wobei unter anderem auch inhibitorische GABAerge Neurone eine Rolle spielen. Denn Glutaminantagonisten wie Ketamin oder Phencyclidin beeinträchtigen die hemmende Funktion GABAerger Interneurone auf dopaminerge Neurone im Mittelhirn, sodass deren Aktivität verstärkt wird – dopaminerge Neurone des Mittelhirns stehen unter GABAerger Kontrolle im Sinne einer Inhibition. Der aktivierende Effekt von NMDA-Rezeptorantagonisten auf das dopaminerge System ist also auf eine hemmende Wirkung glutamaterger kortikaler Projektionen auf inhibitorische GABAerge Interneurone im

Mittelhirn oder GABAerge striato-mesencephale Projektionen zurückzuführen. Psychopathologisch wird durch die Gabe von Ketamin bei gesunden Probanden nicht das Vollbild einer schizophrenen Psychose hervorgerufen, es kommt aber zu wahnhaften Beziehungsideen, Veränderungen des Denkens (tangentele, umständliche Denk- und Sprechweise, gelockerte Assoziationen), zu dissoziativen akustischen, optischen und somatosensorischen Wahrnehmungsstörungen, jedoch nicht zu eigentlichen Halluzinationen und auch nicht zu negativen Symptomen (Pomarol-Clotet et al. 2006).

### Serotonin

Am Schluss dieses Abschnitts soll noch kurz darauf verwiesen werden, dass auch der Neurotransmitter *Serotonin* (5-Hydroxytryptamin, 5-HT) eine pathogenetische Relevanz für die Schizophrenie hat. Dafür spricht, dass Neuroleptika der 2. Generation (sog. Atypika) unterschiedlich starke Bindungsaffinitäten an 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren aufweisen. Darüber hinaus sind durch PET-Studien bei schizophrenen Patienten gegenüber gesunden Kontrollprobanden signifikant erniedrigte 5-HT<sub>2A</sub>-Bindungsprofile im präfrontalen Kortex nachgewiesen und eine negative Korrelation zwischen erniedrigter frontaler 5-HT<sub>2A</sub>-Bindung und positiven Symptomen festgestellt worden (Rasmussen et al. 2010). Diese Befunde stehen mit post-mortem Untersuchungen überein, welche eine verminderte Dichte an 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren im frontalen Kortex ergeben haben (Dean et al. 2008, Ngan et al. 2000).

### Schizophrenierelevante Serotonin-Dopamin-Interaktion

Die Aktivität dopaminerger Neurone wird durch *Stimulation mesencephaler Raphekerne* gehemmt, dies geschieht unter Vermittlung von Serotonin, dem Neurotransmitter der Raphekerne. Der inhibitorische Effekt des Serotonins wird via 5-HT<sub>2</sub>-Rezeptoren vermittelt, werden sie durch 5-HT<sub>2</sub>-Antagonisten blockiert, so kommt es zu einer gesteigerten Feuerrate dopaminerger Neurone des ventralen Tegmentums (VT) und der Substantia nigra (SN), die also unter tonisch-inhibitorischer Kontrolle von serotonergen Neuronen stehen (Abi-Dargham 2007). 5-HT<sub>2</sub>-Antagonisten vermögen in Folge der durch sie hervorgerufenen Aktivierung mesenzephaler dopaminerger Projektionen zum limbischen System und zum zerebralen Kortex *negative Symptome* zu *reduzieren*. Da dopaminerge Neurone des VT, die zum N. accumbens projizieren, Einfluss nehmen auf *Antrieb* und belohnungsorientierte Prozesse, die mit *angenehmen Gefühlen* („*pleasure*“) verknüpft sind, ist es naheliegend, dass die durch 5-HT<sub>2</sub>-Antagonisten hervorgerufene Aktivierung ventrosegmentaler dopaminerger Neurone eine antriebssteigernde und stimmungsstabilisierende Funktion ausüben.

Das Serotonin (5-Hydroxytryptamin, 5-HT) reguliert via 5-HT<sub>2</sub>-Rezeptoren die Aktivität der Thyrosinhydroxylase, also des Enzyms, welches Tryptamin durch Hydroxylierung in Serotonin umwandelt. Es wurde bereits dargelegt, dass bei der Schizophrenie die *phasische Dopaminfreisetzung* gegenüber der tonischen Dopaminaktivität überwiegt (s. Kap. 12.8). Letztere ist an der Regulation von *Antrieb* und *Motivation* beteiligt, wobei wiederum die Vermittlung kortiko-striataler und glutamaterger kortiko-tegmentaler Neurone eine Rolle spielt.

Der phasische Dopaminrelease ist für den raschen Anstieg des Dopaminspiegels in der Synapse zuständig – z.B. als Reaktion auf Gefühlserregung und Stress. Bei schi-



Die verschiedenen Kortexareale kommunizieren miteinander über dichte *neurale Netzwerke*, welche über *reziproke Neuronenverbindungen* aufs engste miteinander verzahnt sind. Die *Koordination untereinander* erfolgt durch *synchrone Entladungen* lokaler kortikaler Neuronenverbände.

GABA spielt eine wichtige Rolle bei der Generierung synchroner interkortikaler Erregungszustände. *Eine optimale Synchronisation ist Voraussetzung für eine effiziente Kommunikation zwischen den verschiedenen Kortexarealen*, welche wiederum eine Vorbedingung ist für *adäquate Leistungsfähigkeit exekutiver Funktionen* (Planerisches Denken, Hierarchisierung der Denk- und Handlungsvollzüge, Elaboration zielorientierter Problemlösestrategien). Diese Fähigkeiten sind bei schizophrenen Patienten aller Altersstufen beeinträchtigt (s. Kap. 5.8). Sie sind an intakte Funktionen v.a. des dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) aber auch des orbitofrontalen Kortex (OFC) gebunden.

### Exkurs

Um die folgenden Ausführungen leichter zu verstehen, erfolgt hier ein Exkurs über die *Anordnung der Neurone in der Großhirnrinde* und über die Bedeutung der *Interneurone* – vgl. hierzu die vorzügliche Arbeit von Scherk et al. (2003).

Die Großhirnrinde gliedert sich in sechs Schichten (von außen nach innen):

- I. Lamina molecularis
- II. ~ granularis externa
- III. ~ pyramidalis
- IV. ~ granularis interna
- V. ~ ganglionaris
- VI. ~ multiformis

Die aufgelisteten Schichten enthalten unterschiedliche Nervenzellen (Neurone), welche die *Zytoarchitektur* des Kortex ausmachen. In den Schichten III, V und VI sind vorwiegend *pyramidale Neurone* (mit einem pyramidenförmigen Zellkörper) vertreten. Sie sind histochemisch an den exzitatorischen Neurotransmitter *Glutamat* gekoppelt und senden efferente inputs in andere Kortexareale. Das Glutamat koppelt sich an dendritische Spines, von denen die exzitatorischen synaptischen Einströme aufgenommen werden.

Die *Interneurone* sind an den inhibitorischen Neurotransmitter GABA ( $\gamma$ -Aminobuttersäure) gekoppelt, sie üben einen inhibitorischen Einfluss auf die kortikalen Pyramidenneurone aus (s. unten). Zu den Interneuronen, die in allen sechs Rindenschichten vorkommen, gehören die *Korbzellen*, die *Cajal-Retzius-Zellen* und die *Chandelier-(Kandelaber-)zellen*. Die Axone der Chandelierzellen breiten sich kandelaberartig aus und umsäumen die Axone der Pyramidenzellen mit inhibitorischen Synapsen, welche das Calciumionen bindende Protein *Parvalbumin* enthalten (Scherk et al. 2003).

Die Schichtbildung der Hirnrinde wird während der Ontogenese u.a. durch das Glykoprotein *Reelin* gesteuert (vgl. Kap. 12.5). *Reelin* wird von GABAergen Interneuronen der Lamina I und II gebildet. Wie bereits in Kapitel 12.5 beschrieben, ist die *Expression von Reelin und Reelin mRNA* bei Patienten mit schizophrenen und bipolaren Psychosen im *präfrontalen Kortex*, im *Hippocampus* und im *Cerebellum* vermindert. Dadurch ließen sich die in Kapitel 12.3, 12.4, 12.6 beschriebenen neuroanatomischen Veränderungen erklären.

Post-mortem-Untersuchungen von Gehirnen verstorbener schizophrener Patienten erbrachten Belege für eine *Reduzierung GABAerger Interneurone im präfrontalen Kortex und im vorderen Cingulum*. Dies dürfte ein Grund für den verminderten Einfluss GABAerger inhibitorischer Funktionen auf die Pyramidenzellen des DLPFC sein. Die Funktionsfähigkeit des DLPFC, Sitz des Arbeitsgedächtnisses, hängt von der *koordinierten Feuerrate* pyramidalen Neurone während der Darbietung eines Schlüsselreizes und der späteren Initiierung einer adäquaten Reaktion ab. GABAerge Interneurone üben einen *regulierenden Einfluss auf die Aktivität kortikaler pyramidalen Neurone* aus, indem sie deren Synchronisierung bewerkstelligen. Eine Beeinträchtigung des mäßigenden Einflusses inhibitorischer GABAerger Interneurone auf die Feuerrate pyramidalen Neurone führt zu deren Desynchronisierung, was wiederum klinisch zu einer Beeinträchtigung des Arbeitsgedächtnisses führt (Lewis und Moghaddam 2006).

Die Feuerrate kortikaler GABAerger Interneurone wird vorzugsweise von NMDA-Rezeptoren reguliert. Die optimale Funktionsfähigkeit (spike activity) kortikaler GABAerger Interneurone hängt von der tonischen Regulation glutamaterger NMDA-Rezeptoren ab. Eine Beeinträchtigung dieser NMDA-Funktionen bewirkt einen Verlust des inhibitorischen GABAergen Einflusses auf das Aktivitätsniveau im DLPFC mit entsprechend negativen Auswirkungen auf kognitive Leistungen, insbesondere exekutive Funktionen. Die negativen Auswirkungen der NMDA-Rezeptorantagonisten auf die inhibitorischen Funktionen der GABAergen Interneurone sind aber auch für deren psychotomimetischen Eigenschaften verantwortlich (Homayoun und Moghaddam 2007).

Konsistent mit diesen Befunden und Hypothesen sind die Ergebnisse von Post-Mortem-Untersuchungen bei verstorbenen Schizophrenen, welche eine erniedrigte Expression von Messenger-RNA (mRNA) für Glutamatdecarboxylase erbracht haben, einem Enzym, welches via Decarboxylierung Glutamat zu GABA synthetisiert. Außerdem ist die mRNA für die GABA-transporter reduziert, die für den Rücktransport von freigesetzter GABA aus dem synaptischen Spalt in die Nervenendigung verantwortlich sind, wo GABA vom enzymatischen Abbau geschützt wäre (Volk et al. 2001). Somit sind *sowohl Synthese als auch Abbauschutz von GABA bei schizophrenen Patienten beeinträchtigt*.

Glutamaterg-GABAerge Interaktionen wirken sich auch auf die Aktivität pyramidalen Neurone des *orbitofrontalen Kortex (OFC)* aus, der im Gegensatz zum DLPFC nicht so sehr im Mittelpunkt der Forschung steht, aber nichtsdestotrotz von erheblicher ätiopathogenetischer Bedeutung für die Schizophrenie ist. Störungen in dieser Region werden mit *positiven, negativen und affektiven Symptomen* sowie mit *kognitiven Beeinträchtigungen* in Zusammenhang gebracht (Nakamura et al. 2008). Der OFC erhält ausgiebigen input aus sensorischen und limbischen Regionen sowie aus den Basalganglien, was ihm eine zentrale Rolle bei Feedback-Mechanismen und bei der Integration sensorischer Informationen sowie bei der zielgerechten und kontextadäquaten Verhaltensplanung ermöglicht, also in Bereichen, die bei schizophrenen Psychosen in starkem Maße beeinträchtigt sind (vgl. Kap. 5.8). *Funktionseinbußen im Bereich des OFC behindern die adäquate Integration sensorischer Stimuli und Gedächtnisinhalte und deren Zuordnung entsprechend ihrer Relevanz und führen zu Beeinträchtigungen der Fähigkeit, irrelevante Informationen und Gedankenassoziationen auszufiltern*. Prospektive MRT-Untersuchungen bei High Risk Probanden ergaben bei den Patienten, die später eine Schizophrenie entwickelten, Volumenminderungen der grauen Substanz des OFC (Pantelis et al. 2003). Solche Vo-



lumenänderungen der grauen Substanz sind u.a. genetisch bedingt. So geht ein Polymorphismus des DISC1-Gens (Austausch von Leuzin gegen Phenylalanin) mit Reduktionen der grauen Substanz im superioren frontalen Gyri und im anterioren Cingulum einher. Bei Trägern des Phenylalaninpolymorphismus korrelierte das Ausmaß dieser neuroanatomischen Veränderungen mit dem Schweregrad positiver Symptome (Halluzinationen) – Szeszko et al. (2008) (vgl. Kapitel 12.2). Das DISC1-Gen ist in verstärktem Maß im OFC exprimiert (Sawamura et al. 2005).

Dopamin als *Neuromodulator* moduliert auch die Funktionen des inhibitorischen Neurotransmitters GABA und umgekehrt stehen dopaminerge Neurone unter dem Einfluss der inhibitorischen Wirkung von GABA, welcher eine Daueraktivität der DA-Neurone verhindert. Dopamin übt eine *bidirektionale Regulation* auf GABAerge Aktivitäten aus, so kommt es bei einer D2-Rezeptor-Stimulation zu einer Abnahme der Freisetzung von GABA, während die Stimulation von D1-Rezeptoren zu einer verstärkten GABA-release führt (Seamans und Yang, 2004). Wenn es zu einer verstärkten D2-Stimulation z.B. durch Dopaminagonisten wie Amphetamin kommt, ist dies mit einer verminderten Inhibition des sensorischen inputs auf den PFC und damit mit einem *sensorischen Overload* verbunden, der die Funktionen des DLPFC und damit des Arbeitsgedächtnisses entsprechend beeinträchtigt. Im Zustand einer überwiegenden D1-Stimulation werden dagegen inhibitorische Prozesse verstärkt, so dass der input zum PFC behindert wird. Im ersten Fall kommt es zu positiven psychotischen Symptomen wie Gedankenjagen, Gedankeneingebungen, Wahnideen und Halluzinationen, im zweiten Fall dagegen zu einem Ausgeschlossenheit aus der externen Welt mit autistischem Rückzug, Eingesponnenheit in eine eigene Welt, Gedankenarmut, Apathie, also zu negativen Symptomen. Die *Homöostase* von dopaminergen, GABAergen und glutamatergen Funktionen ist also für die Leistungsfähigkeit des PFC von entscheidender Relevanz.

Vom Zusammenspiel zwischen diesen drei Neurotransmittern hängt somit die Fähigkeit des Menschen ab, Stimulationen aus der inneren und äußeren Welt entsprechend ihrer Wertigkeit zu selektieren und auf diese Weise sowohl eine Informationsüberlastung als auch eine sensorische Unterstimulierung zu vermeiden und somit eine Optimierung der Informationsverarbeitung zu gewährleisten. In akuten Krankheitsphasen gelingt dieser Selektionsprozess jedoch nicht. Störende Informationen können dann nicht ausgeblendet werden, so dass es zu einer beeinträchtigten Feinabstimmung (*tuning*) zwischen Verarbeitungskapazität und überschießenden Sinneseindrücken kommt, was dann zu einer psychotischen Dekompensation führen kann.

Die Ausgewogenheit im Zusammenspiel zwischen den verschiedenen Neurotransmittern, insbesondere zwischen Dopamin, GABA und Glutamat, garantiert auch die *neurale Plastizität* des Gehirns. Dazu gehört die Fähigkeit zur Re-Organisation synaptischer Verbindungen in Abhängigkeit von Umweltveränderungen mit dem Ziel einer optimalen Anpassung an neu auftretende Bedingungen (z.B. Hirntrauma). Diese Fähigkeit ist bei der Schizophrenie beeinträchtigt als Folge eines Ungleichgewichts der Neurotransmitterfunktionen und von Alterationen von relevanten Proteinen wie Dysbindin, BDNF („brain derived neurotrophic factor“), Neuregulin und Reelin, wel-

che für die Plastizität des ZNS sowie für die *Neuroneogenese* des adulten Gehirns von großer Bedeutung sind (s. Kap. 12.2).

## 12.9 Prä- und Perinatale Risikofaktoren

### 12.9.1 Einführung

Die zitierten genetischen Risikofaktoren interagieren mit exogenen prä- und/oder perinatalen Einflüssen und *erhöhen* damit das *Gesamtrisiko, an einer Schizophrenie zu erkranken*.

*Pränatale Einflüsse* umfassen vor allem Noxen wie

- virale Infektionen der Mutter während der Schwangerschaft
- mütterlicher Diabetes
- nutritive Mangelzustände
- mütterlicher Stress und Beziehungsunsicherheit

Inzwischen sind eine ganze Reihe von prä- und perinatalen Risikofaktoren herausgearbeitet worden, ihnen kommt jedoch nur eine relativ geringe Effektstärke zu, die odds ratios bzw. das relative Risiko liegen bei etwa 2,0. Das heißt, bei Vorliegen prä- oder perinataler Noxen erhöht sich das potentielle Schizophrenierisiko um das Zweifache. Die Schizophrenie manifestiert sich in der Regel allerdings erst in der Post-Pubertät bzw. Frühadoleszenz. Man geht heute davon aus, dass genetische und/oder umweltabhängige Determinanten, welche in der Prä- und Perinatalperiode wirksam sind, zu neuralen Entwicklungsstörungen wie abweichende synaptische Pruning-Prozesse und Myelinisationsdefizienzen führen, die sich erst in dieser Altersstufe auswirken.

### 12.9.2 Virale Infektionen der Mutter während der Schwangerschaft

Es gibt eine Reihe von prä- und perinatalen Noxen, welche während der Neurogenese des Feten und später des Neugeborenen einen schädigenden Einfluss auf das heranwachsende Gehirn ausüben und zu bleibenden Veränderungen führen, welche die *Vulnerabilität* für die spätere Manifestation einer schizophrenen Psychose erhöhen (Dean u. Murray 2005, Kinney et al. 2009). Was die durch mütterliche virale Infektionen in der Schwangerschaft hervorgerufenen immunologischen Veränderungen betrifft, so stellen sie eine Art „*Zeitbombe*“ dar, welche erst Jahre oder gar Jahrzehnte später in Aktion tritt, nämlich, wenn es durch die Involution des Thymusgewebes, welche im Alter von 15 Jahren beginnt und in den nächsten beiden Dekaden voranschreitet, zu einer deutlichen Schwächung der immunologischen Abwehr kommt. In Tierversuchen ist der Nachweis dafür erbracht worden, dass pränatale Stressoren zu Schädigungen der immunologischen Abwehrfunktionen bei den Nachkommen führen (Coe et al. 1996, Gotz et al. 2007, Tuscherer et al. 2002). Mütterliche *Mangelernährung* in der Schwangerschaft hat ähnliche negative Auswirkungen auf die Thymusdrüse: signifikante Volumenminderung bei den Neugeborenen und reduzierte Thymopoetinproduktion in der *Adoleszenz* (!) – Collinson et al. (2003), Mc Dade et al. (2001). Auch das Immunsystem des Erwachsenen wird durch die mütterliche Malnutrition beeinträchtigt (Entringer et al. 2008).

Mütterliche Infektionen während der Schwangerschaft können durch schädigende Neurotoxin-Einwirkung auf die Hirnentwicklung des Feten das spätere Schizophrenierisiko erhöhen (Meyer et al. 2008). Es sind zahlreiche pränatale Infektionen der Mutter in Verbindung mit späteren schizophrenen Erkrankungen bei den Nachkommen beschrieben worden, unter anderem Influenza, Röteln, Masern, Herpes, Polio und Toxoplasmose. *Pathogenetisch bedeutsam* ist dabei die *Immunantwort des mütterlichen Organismus!*

In ihrer groß angelegten nordkalifornischen Geburtskohortenstudie fanden Brown und Mitarbeiter eindeutige Beziehungen zwischen antenatalen Toxoplasmose-, Röteln- und Influenzaerkrankungen bei Müttern und dem späteren Schizophrenierisiko bei ihren Nachkommen. Bei denen, die später eine Schizophrenie entwickelten, waren die mütterlichen Interleukin-8 (IL-8)-Serumspiegel im zweiten Trimenon doppelt so hoch wie bei den Kontrollen (Brown 2006) – siehe auch Brown und Derkits (2010). Aber auch in der Kindheit durchgemachte *virale* (aber nicht bakterielle) Infektionen mit ZNS-beteiligung erhöhen ebenfalls das Risiko für spätere schizophrene und andere nicht-affektive Psychosen (Dalman et al. 2008). Die Befunde stützen sich auf eine prospektive Studie an einer nationalen schwedischen Geburtskohorte von 1,2 Millionen Kindern, die zwischen 1970 und Mitte der 80er Jahre geboren wurden und zum Zeitpunkt der Geburt bis zum Alter von 12 Jahren wegen einer Infektion mit ZNS-beteiligung hospitalisiert worden waren. Daten über konsekutive psychotische Erkrankungen wurden bis zum Jahr 2002 erhoben.

### Immunologische Dysfunktionen

Auf der Basis entsprechender tierexperimenteller Befunde ist davon auszugehen, dass es durch die mütterlichen antenatalen Infektionen zu einer *Störung des Gleichgewichts zwischen pro- und antiinflammatorischen Zytokinen* kommt, wodurch neurale Reifungsprozesse beim Feten beeinträchtigt werden. Dies wiederum führt beim erwachsenen Tier später zu neuropathologischen Schädigungen und entsprechenden Verhaltensänderungen wie Beeinträchtigungen des Explorationsverhaltens, stereotype Verhaltensweisen, pathologische sensomotorische Gatingprozesse (Defizienz der PPI) und Beeinträchtigungen des räumlichen Arbeitsgedächtnisses. Diese Funktionsstörungen sind denjenigen bei schizophrenen Psychosen analog. Dies gilt auch für die immunologisch bedingten neuropathologischen Veränderungen: Reduzierte Reelin- und D1/D2-Rezeptorexpression im medialen präfrontalen Kortex, vermehrte GABA-Rezeptoren im ventralen Hippocampus und in den Amygdala (Meyer et al. 2008). Die Auswirkungen sind am stärksten ausgeprägt, wenn die immunologischen Reaktionen im ersten Schwangerschaftsdrittel stattfinden. Allerdings übt der Tumor-Nekrose-Faktor alpha (TNF-alpha), ebenfalls ein Zytokin, während der frühen Fetalentwicklung eine neurotrophe, in späteren Schwangerschaftsstadien jedoch eine potentiell toxische Wirkung auf dopaminerge mesenzephalische Neurone aus (Doherty 2007). Dazu passt, dass bei Müttern schizophrener Patienten hohe TNF-alpha-Spiegel in späteren Schwangerschaftsstadien gefunden wurden (Buka et al. 2001).

*Zytokine* sind Glykoproteine, die regulierende Funktionen auf das (neurale) Zellwachstum und die (neuroale) Zelldifferenzierung ausüben. Zu ihnen gehören u. a. die *Interferone*, *Interleukine* und die *Tumornekrosefaktoren*. Zytokine stehen im Dienst der Abwehr von Krankheitserregern, indem sie z. B. die Rekrutierung und Aktivierung von Lym-

phozyten fördern und die Differenzierung von Immunzellen kontrollieren. Die proinflammatorischen Zytokine spielen eine wichtige Rolle bei der Initiierung, die antiinflammatorischen Zytokine bei der Beendigung von Entzündungsvorgängen.

### Exkurs

Das menschliche Immunsystem kann in zwei *Hauptkomponenten* unterteilt werden: Das *angeborene* und das *adaptive Immunsystem*. Das angeborene Immunsystem sorgt für eine unmittelbare, aber unspezifische Immunantwort auf pathogene Erreger, die rasch identifiziert und eliminiert werden. Außerdem bereitet es die Reaktionen des adaptativen Immunsystems vor, und zwar durch die Produktion von Zytokinen und durch die Modulation der Immunabwehr über das Zytokinsystem (Berthold-Losleben et al. 2009). Das *adaptive Immunsystem* sorgt für eine stärkere und spezifischere Immunreaktion und ist für das immunologische Gedächtnis zuständig. Die Funktionen des adaptativen Immunsystems werden durch Lymphozyten übernommen, insbesondere durch deren Hauptvertreter, die *B-Zellen* und die *T-Zellen*. Erstere sind in die *humorale Immunabwehr* involviert. Zu ihnen gehören die sog. *T-Helferzellen*, sie modulieren die Produktion von Zytokinen und sie sind bedeutsam für die Interaktion zwischen dem Immunsystem und dem ZNS.

T-Helfer-Zellen werden entsprechend ihrer Zytokinproduktion in TH-1- und TH-2-Zellen unterteilt. TH-1-Zellen produzieren die sog. Typ-1-Zytokine Interleukin 2 (IL<sub>2</sub>), Interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) und Tumornekrose Faktor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Wichtige Zytokine, die von TH-2-Zellen produziert werden, sind das IL-4, IL-5 und IL-10. Typ 1- und Typ 2-Zytokine antagonisieren einander. Erstere vermitteln in erster Linie die zelluläre Immunabwehr von Viren und Bakterien, sie repräsentieren das Typ 1-System. Letztere unterstützen die Ausreifung von B-Zellen und somit die humorale Immunreaktionen, sie repräsentieren das Typ 2-System.

Zytokine werden nicht nur in Blutzellen sondern auch im ZNS produziert, z.B. in Astrozyten und in Mikrogliazellen. Zu den im ZNS gebildeten Zytokinen gehören das IL-1, IL-6, das IFN- $\gamma$  und der TNF- $\alpha$ . Sie kommen bei zerebralen Erkrankungen in erhöhter Konzentration vor (Ischämie, Schädelhirntrauma, entzündliche Prozesse, neurodegenerative Erkrankungen) und können zu einer Beeinträchtigung synaptischer Funktionen und zu Störungen der Neurogenese hippocampaler Strukturen führen! Es gibt Hinweise dafür, dass proinflammatorische Zytokine wie TNF- $\alpha$  die Neurogenese schädigen, eine Apoptose kortikaler Neurone und von Oligodendrozyten hervorrufen und die Ausbildung von Synapsen und synaptischen Verbindungen behindern (Monji et al. 2009).

Zahlreiche *Zytokine* und *Zytokinrezeptoren* sind während der fetalen Hirnentwicklung in neuronalen und Gliazellen exprimiert, sie spielen somit eine wichtige Rolle bei entwicklungsneurologischen Prozessen. Tierversuche sprechen dafür, dass Zytokine, die durch mütterliche Infektionen während der Schwangerschaft aktiviert werden, einen schädigenden Einfluss auf das ZNS des heranwachsenden Fetus ausüben, was wiederum das Risiko für das Entstehen einer schizophrenen Psychose bei dem betroffenen Individuum erhöht (Ashdown et al. 2006). Sie regulieren dopaminerge und GABAerge Differenzierungsprozesse und sind an der Synaptogenese beteiligt (Nawa u. Takei 2006). Im Tierversuch rufen das Interleukin-1 und der epidermal growth factor schwere und persistierende kognitive Störungen und Verhaltensanomalien hervor, welche sich nach Gabe von Neuroleptika bessern. Zu ähnlichen Er-

gebnissen kamen Untersuchungen von Ozawa et al. (2006), Zuckerman et al. (2003) und Zuckerman u. Weiner (2005). All diese Befunde sprechen dafür, dass proinflammatorische Zytokine, die vom mütterlichen Immunsystem in der Schwangerschaft freigesetzt werden und die Plazenta passieren, reguläre Hirnreifungsprozesse beim Feten tangieren und dopaminerge und/oder glutamaterge Funktionen alterieren, was bei den Nachkommen auf der neurophysiologischen Ebene u. a. mit pathologischen Gatingprozessen einhergeht (vgl. Kap. 12.2). Durch die pränatalen immunologischen Auseinandersetzungen des fetalen Organismus mit den mütterlichen Infektionen kommt es neben neurochemischen auch zu *neuroanatomischen* Veränderungen, wie sie für schizophrene Psychosen beschrieben worden sind (Reif et al. 2006) (vgl. Kap. 12.3 und 12.4).

Die Manifestation neurochemischer und neuroanatomischer Veränderungen (mit entsprechenden neurophysiologischen und verhaltensphysiologischen Auswirkungen in der Adoleszenz oder im Erwachsenenalter) hängt zum einen von der Spezifität der jeweiligen Zytokine, zum anderen – wie erwähnt – vom Gleichgewicht zwischen pro- und antiinflammatorischen Zytokinen ab!

So sind z.B. IL-1 $\beta$ -Zytokine für die Differenzierung von Vorläuferzellen in dopaminerge Neurone im Mesenzephalon verantwortlich, während IL-6-Zytokine und TNF- $\alpha$ -, aber auch IL-1- $\beta$  Interleukine Einflüsse auf das Dendritenwachstum fetaler kortikaler Neurone ausüben. Bei Patienten, die an einer *ersten* schizophrenen Episode erkrankt waren, nicht aber bei chronisch Erkrankten, wurden *erhöhte* IL-1 $\beta$ -Konzentrationen im Liquor gefunden (Söderlund et al. 2009). Möglicherweise normalisiert sich diese Erhöhung während der neuroleptischen Behandlung.

Die subkutane Applikation von Zytokinen an neugeborene Ratten oder Mäuse in der postnatalen Periode von 2–10 Tagen lösen bei diesen Tieren bestimmte verhaltensphysiologische Veränderungen im präpubertären (3 Wochen nach Geburt) und postpubertären (8 Wochen nach Geburt) Entwicklungsstadium aus (Watanabe et al. 2010). Dazu gehören Beeinträchtigungen der Prepulse Inhibition (PPI), wie sie typisch für schizophrene Patienten sind (vgl. Kap. 12.2). Neuroleptika der 2. Generation wie Clozapin und Risperidon heben das PPI-Defizit z.T. weitgehend auf. Die Verabreichung von epidermal growth factor (EGF) oder Neuregulin-1 an neugeborene Ratten führt bei ihnen zu einer erhöhten Sensitivität gegenüber Psychostimulantien (wie z.B. Metamphetamin und Kokain), wie das auch bei schizophrenen Patienten der Fall ist. Ähnliche Befunde sind auch bei Primaten erhoben worden, die als Neugeborene mit Zytokinen behandelt worden waren (Nawa et al. 2009).

Im Vergleich mit menschlichen Neugeborenen ist das Gehirn bei Nagetieren noch recht unreif. In Bezug auf die Hirnentwicklung entspricht die Postnatalperiode von 2–10 Tagen bei Nagern in etwa dem mittleren Schwangerschaftsstadium bei menschlichen Feten, zu diesem Zeitpunkt ist die Blut-Hirn-Schranke noch durchlässig für Zytokine. Es ist somit wahrscheinlich, dass Zytokine bei menschlichen Feten auf diese Weise in das noch unreife Gehirn gelangen und dort dessen weitere anatomische und funktionelle Entwicklung stören und z.B. die Ausreifung GABAerger und dopaminerger Neurone beeinträchtigen (Watanabe et al. 2010).

### Beziehungen zwischen immunologischen Dysfunktionen und Schizophrenie

In den vorausgegangenen Ausführungen ist bereits auf Bezüge zwischen pränatalen Änderungen der Immunfunktionen und dem späteren Manifestationsrisiko für schizophrene Psychosen hingewiesen worden. So haben pränatale mütterliche Infektionen und die dadurch ausgelösten fetalen immunologischen Reaktionen (Erhöhung proinflammatorischer Zytokine, Störung des Gleichgewichts zwischen pro- und antiinflammatorischen Zytokinen) langfristige verhaltensphysiologische und neurobiologische Auswirkungen, welche u.a. *mit Störungen des dopaminergen Systems einhergehen*. Hierbei kommt es zu einem *Zusammenwirken multipler genetischer und umweltbedingter Risikofaktoren*, welche die spätere Manifestation einer Schizophrenie befördern können. Die neuroanatomischen und neurochemischen Veränderungen, die nach pränataler Immunaktivierung in der frühen und mittleren Schwangerschaftsperiode bei den fetalen Gehirnen von Nagetieren auftreten, insbesondere die Veränderungen des dopaminerg-glutamatergen Gleichgewichts und deren verhaltensphysiologischen und neuropharmakologischen Auswirkungen, wurden von Meyer et al. (2008) sehr detailliert beschrieben.

Vuillermot et al. (2010) konnten tierexperimentell belegen, dass eine *Aktivierung des pränatalen Immunsystems durch mütterliche Infektionen* in früheren und mittleren Schwangerschaftsstadien zu *strukturellen Schädigungen des mesencephalo-accumbischen und nigrostriären dopaminergen Systems* führen. – Die pränatale immunologische Aktivierung bei Ratten erfolgt durch Applikation eines bakteriellen Endotoxins, wie z.B. *Lipopolysaccharid (LPS)*. In der Pubertätsperiode der mit LPS behandelten Rattenjungen kommt es zu einer signifikanten Abnahme des striatalen Dopaminrelease, im Erwachsenenstadium erfolgt dagegen eine signifikante Zunahme des striatalen Dopaminrelease bei den gleichen Versuchstieren. Hier besteht eine interessante *Analogie* mit striatalen dopaminergen Befunden bei schizophrenen Patienten (Laruelle et al. 1999).

Bei analogen Experimenten beobachteten Winter et al. (2009) nach einer pränatalen Immunaktivierung von schwangeren Rattenmüttern im frühen und mittleren Schwangerschaftsstadium bei den Nachkommen eine signifikante *Zunahme von Dopamin im lateralen Globus pallidus* und im *präfrontalen Kortex (PFC)* sowie gleichzeitig eine Abnahme von *Serotonin im Hippocampus*, im *N. accumbens* und ebenfalls im seitlichen *Globus pallidus*. Auch kommt es durch pränatale Immunaktivierungen mit LPS bei den Nachkommen im Erwachsenenalter zu altersabhängigen Veränderungen dopaminerg, glutamaterger und GABAerger Aktivitäten im PFC und im Hippocampus. Außerdem kommt es zu verhaltens- und neurophysiologischen Auffälligkeiten (z.B. PPI-Defizit, soziales Desinteresse, anhedonisches Verhalten, lokomotorische und stereotype Auffälligkeiten). – Bitanirhirwe et al. (2010), Ozawa et al. (2006), Romero et al. (2010).

Interessant ist, dass die gleichen neurophysiologischen (PPI-Defizit) und verhaltensphysiologischen Normabweichungen auch bei Nachkommen von Rattenmüttern auftreten, denen im mittleren Schwangerschaftsstadium IL-6 *direkt (!)* als Einmalgabe intraperitoneal injiziert wurde (Smith et al. 2007). Im Erwachsenenalter wiesen die Nachkommen schizophrenietypische Beeinträchtigungen der frühen Informationsverarbeitung auf wie Defizienzen der „*prepulse inhibition*“ (Vorpulshemmung) und der „*latent Inhibition*“ (latente Inhibition, LI). Beide Parameter sind Ausdruck einer Störung der *selektiven Aufmerksamkeit* als Folge der Unfähigkeit, irrelevante Stimuli unbeachtet zu lassen (vgl. Kap. 12.2).

Durch Applikation eines *IL-6-Antikörpers* konnten diese neurophysiologischen Befunde sowie die verhaltensphysiologischen Auffälligkeiten wie vermindertes Explorationsverhalten, Lethargie und soziale Defizite verhindert werden! Die Untersuchungen von Smith et al. (2007) zeigen, dass dem IL-6 ein wichtiger Part bei der pränatalen Verursachung schizophrenieanaloger neuro- und verhaltensphysiologischer Auffälligkeiten zukommt!

Auch eine *direkte* (intranasale) *Applikation* von Influenzaviren in der mittleren Schwangerschaftsperiode bewirkt bei den Nachkommen analoge verhaltens- und neurophysiologische Normabweichungen: Vermindertes Explorationsverhalten, reduziertes Interesse für neue, ungewohnte Objekte, eingeschränktes Sozialverhalten und PPI-Defizite (Shi et al. 2003).

Bei schizophrenen Patienten ist die Produktion von Interleukin-2 (IL-2) erniedrigt, dies zeigt sich in erniedrigten IL-2 Serumkonzentrationen. Niedrige IL-2-Konzentrationen korrelieren mit einer verstärkten zerebralen Dopaminausschüttung. Auch die Produktion von Interferon- $\gamma$  (INF- $\gamma$ ) ist bei Schizophrenen erniedrigt (ebenfalls erniedrigte Serumspiegel). Im Übrigen besteht bei schizophrenen Patienten ein *Ungleichgewicht* im Verhältnis von INF- $\gamma$  zu IL-4, zugunsten von IL-4 (Entringer et al. 2008). *Erhöhte IL-4-Spiegel* sind im *Liquor schizophrener Adoleszenten* gefunden worden (Mittleman et al. 1997). Bei erwachsenen Patienten wurden erhöhte IL-6-Serumspiegel sowie erhöhte IL-10-Spiegel im Liquor gefunden, speziell bei Patienten mit einem ungünstigen Krankheitsverlauf. Daraus ist zu schließen, dass bei schizophrenen Patienten eine verminderte Produktion von Typ-1-Zytokinen vorliegt als Ausdruck einer verringerten Aktivierung des Typ-1-Immunsystems. Andererseits ist bei ihnen die Aktivierung der Typ-2-Immunantworten erhöht (Müller u. Schwarz 2007).

Die funktionellen Konsequenzen des Ungleichgewichts zwischen dem Typ 1- und Typ 2-Immunsystems sind von Müller und Schwarz (2007) beschrieben worden. Aufgrund dieses Ungleichgewichts kommt es bei schizophrenen Patienten zu einer verstärkten Aktivierung von Astrozyten, die eine Hauptquelle für *Kynureninsäure* darstellen, denn Astrozyten produzieren erhebliche Mengen an Kynureninmetaboliten wie Kynurenin und Kynureninsäure. *Kynurenin* ist ein metabolisches Abbauprodukt von Tryptophan, dieser Abbau wird durch das Enzym Indolamin-Dioxygenase (IDO) katalysiert. Die IDO wird durch Typ 1-Zytokine aktiviert, so dass es zu einer verstärkten Verstoffwechselung von Tryptophan zu Kynurenin kommt, aus dem wiederum Kynureninsäure entsteht.

*Kynureninsäure* ist ein *endogener NMDA-Rezeptorantagonist*. Erhöhte Konzentrationen von Kynureninsäure sind im Liquor und im PFC schizophrener Patienten beschrieben worden (Berthold-Losleben 2009). Als Antagonist von glutamatergen NMDA-Rezeptoren bewirkt Kynureninsäure eine Schwächung des Glutamat-Systems und fördert eine glutamaterg-dopaminerge Dysbalance (vgl. Kap. 12.8). Es wirkt ähnlich wie die NMDA-Rezeptorantagonisten *Phencyclidin* und *Ketamin*, die ebenfalls psychotomimetische Eigenschaften haben. Da Kynureninsäure außerdem nikotinerge Acetylcholin-Rezeptoren antagonisieren, sind sie auch für *kognitive Defizite* verantwortlich zu machen. Die Affinität von Kynureninsäure zu Acetylcholin-Rezeptoren ist ca. doppelt so stark wie zu NMDA-Rezeptoren. Insofern ist erklärlich, dass kognitive Beeinträchtigungen bereits bei niedrigeren, psychotische Symptome aber erst bei höheren Kynureninsäurekonzentrationen auftreten, und die kognitiven Störungen schon im Vorfeld einer schizophrenen Symptomatik sichtbar werden (vgl. Kap. 5.8).



Das Zytokin TNF- $\alpha$  (Tumor-Nekrose-Faktor- $\alpha$ ) induziert die Produktion der Cyclooxygenase-2 (COX-2), einem Enzym, das für entzündungsbedingte Schmerzzustände verantwortlich ist. COX-2 Inhibitoren (wie Celecoxib) werden inzwischen als Add-on-Therapie zu einer neuroleptischen Therapie mit Risperidon eingesetzt, wobei es zu einer Verbesserung der kognitiven Beeinträchtigungen gekommen ist (Müller und Schwarz 2007).

Eine erhöhte Expression der Cyclooxygenase-2 (COX-2) bei schizophrenen Patienten ist beschrieben worden. COX-2 Hemmer führen zu einer Abnahme von Kynureninsäurespiegeln und bewirken eine Korrektur des Ungleichgewichts zwischen Typ 1- und Typ 2-Immunreaktionen (s. Kinney et al. 2009, S. 6). Werden COX-2 Spiegel im Striatum von Ratten experimentell erhöht, kommt es verhaltensphysiologisch bei diesen Tieren zu Beeinträchtigungen des sensorischen Gatings, wie Defizienzen der PPI oder der latenten Inhibition (LI), wie dies auch bei schizophrenen Patienten zu beobachten ist. Die Verabreichung mit dem COX-2-Inhibitor Celecoxib führte zu einer Besserung der Gatingfunktionen (Mizuno et al. 2007).

Ein immer wieder replizierter Befund ist, dass *Geburt und Aufwachsen in einer Großstadt* mit einem etwa *dreifach erhöhten Risiko* für die spätere Manifestation schizophrener Störungen und eindeutig schizophrener Psychosen verknüpft ist (Krabbendam u. van Os 2005). Dies wird u. a. mit einer erhöhten Exposition für Virusinfektionen in dicht besiedelten Regionen und dem damit einhergehenden erhöhten Risiko für pränatale Virusinfekte erklärt. Bei der Wahl bezüglich der Residenz (großstädtisch versus ländlich) spielen partiell auch genetische Einflüsse eine Rolle (Oh u. Petronis 2008).

Am Schluss dieses Abschnitts über Zusammenhänge zwischen (pränatal bedingten) immunologischen Dysfunktionen und Schizophrenie muss darauf hingewiesen werden, dass die zitierten Forschungsergebnisse und Hypothesen noch einer weiteren Absicherung bedürfen, wenn sie auch zu einer Erweiterung unseres Wissens über ätiopathogenetische Modelle der Schizophrenie beitragen!

### 12.9.3 Mütterlicher Diabetes

Weitere pränatale Risikofaktoren sind *mütterlicher Diabetes* und eine *Mangelernährung der Mutter* während der Schwangerschaft.

Trotz der Häufigkeit diabetischer Erkrankungen bei schwangeren Müttern und obwohl ca. 7% der Schwangerschaften durch das Vorliegen eines mütterlichen Diabetes kompliziert verlaufen, ist die Frage nach einem etwaigen Zusammenhang zwischen mütterlichem Diabetes in der Schwangerschaft und einem möglicherweise dadurch bedingten erhöhten Schizophrenie-Risiko bei den Nachkommen wenig Aufmerksamkeit gewidmet worden. Immerhin ergab die Metaanalyse von Cannon et al. (2002) über zwei prospektive Kohortenstudien zu diesem Thema eine odds ratio von 7.76 (1.37–43.9;  $p < 0.03$ ) bezüglich eines Zusammenhangs zwischen pränatalem mütterlichen Diabetes und späteren Schizophrenierisiko bei den betroffenen Nachkommen.

Obwohl der Diabetes eine häufige Erkrankung ist, ist wenig bekannt über Auswirkungen auf die ZNS-Entwicklung und das Verhaltensrepertoire bei Kindern diabetischer Mütter. Bekannt ist, dass diese Kinder häufig motorische Entwicklungsstörungen sowie kognitive Teilleistungsschwächen und dadurch bedingte Lernschwierig-

keiten aufweisen können. Von Tierversuchen ist bekannt, dass Rattenjunge diabetischer Muttertiere erhöhte Dopamin- und Noradrenalin Spiegel im Hypothalamus sowie in mesenzephal-diencephalen Regionen, im Caudatum neben erhöhten Dopamin- und Noradrenalin Spiegeln zusätzlich auch erhöhte Serotoninspiegel aufweisen, also Neurotransmitter, denen eine zentrale ätiopathogenetische Bedeutung bei der Schizophrenie zukommt (vgl. Kap. 12.8). Hyperglykämische Zustände in der Pränatalperiode führen bei Ratten zu einem Anschwellen der Mitochondrien im *Neuralrohr*, was mit einer vorzeitigen Zelldifferenzierung vor Schließung des Neuralrohres verbunden ist. Numerische und morphologische Veränderungen der Mitochondrien sind post mortem in Gehirnen erwachsener Schizophrener nachgewiesen worden (Prabakaran et al. 2004). Außerdem sind bei Rattenjungen diabetischer Muttertiere ebenso wie bei schizophrenen Patienten erniedrigte Aktivitäten der mitochondrialen Cytochromoxydase im Hippocampus, Caudatum und präfrontalen Kortex beschrieben worden (Cavelier et al. 1995).

Die risikoerhöhende Wirkung einer mütterlichen Hyperglykämie während der Schwangerschaft dürfte durch mindestens drei Faktoren bedingt sein:

- Hypoxie
- Pränatale Immunaktivierung
- Oxydativer Stress

### *ad (1)*

Eine *fetale Hypoxie* ist Folge der chronischen Hyperinsulinämie des Fetus (bedingt durch die mütterliche Hyperglykämie). Erhöhte Insulinspiegel beim Fetus induzieren einen erhöhten Sauerstoffverbrauch mit der Folge einer chronischen Hypoxämie, die wiederum negative Auswirkungen auf die Myelinisierung, die kortikale Interkonnektivität und neuronale Integrität hat, letzteres infolge neurotoxischer Schädigungen und Zelltod (van Lieshout und Voruganti 2008). Das sind neuroanatomische Schädigungen, wie sie bei schizophrenen Patienten zu beobachten sind (s. Kap. 12.3). Die fetale Hypoxie führt reaktiv zu einer Steigerung der Erythropoetin- und Hämoglobinsynthese beim Feten, um die Sauerstoffversorgung des fetalen Organismus aufrechtzuerhalten. Hierfür wird sehr viel Eisen benötigt, der gesteigerte Eisenverbrauch führt zu einem *Eisenmangel*, vor allem auch im fetalen ZNS – der Eisengehalt im fetalen Gehirn diabetischer Mütter beträgt nur etwa 40% der Norm (Petry et al. 1992)!

Der Eisenmangel in utero führt zu Störungen der Myelinisierung und der Neurotransmittersynthese, insbesondere von Dopamin und anderen monaminergen Neurotransmittern (Beard et al. 2006, Felt et al. 2006, Lozoff u. Georgieff 2006), aber auch zu strukturellen und funktionellen Hippocampusschädigungen (Felt et al. 2006, Sidappa et al. 2004). Wie im Kapitel 12.3, 12.4 und 12.5 beschrieben gehen Myelinisierungsstörungen und prä-/neonatale hippocampale Läsionen später (Adoleszenz, Erwachsenenalter) mit schizophrenietypischen kognitiven, emotionalen und behavioralen Auffälligkeiten einher.

### *ad (2)*

Durch die pränatale Hyperglykämie kommt es beim Fetus zu einer Immunaktivierung (Esposito et al. 2002, Loukovaara et al. 2004). Proinflammatorische Zytokine wie Interleukin-6 (IL-6) und TNF- $\alpha$  sind im Liquor von Neugeborenen mit einer hypox-

ämisch-ischämischen Enzephalopathie erhöht (Silveira u. Procianny 2003). Dies wirkt sich negativ auf die Neuronenentwicklung und den Neurotransmitterstoffwechsel aus (vgl. obige Ausführungen), insbesondere kommt es dadurch zu einer Schädigung hippocampaler und kortikaler Neurone sowie zu einer Ausdünnung dendritischer Verzweigungen noch im Reifestadium befindlicher kortikaler Neurone (Gilmore et al. 2004). Im Tierversuch werden unter dem Einfluss von Zytokinen verminderte Überlebensraten von *dopaminergen* und *serotonergen* Neuronen beobachtet. All diese Befunde sind von ätiopathogenetischer Relevanz für schizophrene Spektrumstörungen.

### ad (3)

Hyperglykämische Zustände bewirken einen erhöhten Verbrauch von Antioxidantien und einen reaktiven Anstieg von freien (Sauerstoff-)Radikalen. Übersteigt die Konzentration freier Radikale die antioxidative Kapazität des Organismus, so resultiert daraus ein *oxidativer Stress*, es kommt dadurch zu einer Störung wichtiger Zellfunktionen und -strukturen wie Zellmembran und DNA. Freie Radikale führen zu Protein-, Lipid- und DNA-Oxidationen, wodurch deren Funktionen beeinträchtigt werden mit der möglichen Folge von Zelltod. Ein wichtiges Antioxidans, die *Glutathionperoxidase*, ist bei schizophrenen Patienten erniedrigt. Das ZNS ist besonders vulnerabel gegenüber oxidativem Stress in Folge seines hohen Sauerstoffverbrauchs und seiner relativ geringen antioxidativen Abwehrmechanismen. Ein *Ungleichgewicht zwischen antioxidativen Kapazitäten und freien Radikalen* führt zu einschneidenden *Beeinträchtigungen entwicklungsneurobiologischer Reifungsvorgänge*, insbesondere der *neuronalen Ausdifferenzierung* und der *Synaptogenese*! Ein vermehrter oxidativer Stress ist bei schwangeren Diabetikerinnen und den Feten nachgewiesen worden (Biri et al. 2006, Kinalski et al. 2001). Er stellt eine mögliche Ursache für ein *erhöhtes Schizophrenierisiko* dar infolge der toxischen Effekte auf Oligodendrozytenvorläuferzellen (Mc Quillen u. Ferriero 2004) (vgl. auch Kap. 12.6). Außerdem korreliert die durch freie Radikale verursachte *Lipidhyperoxydation* mit Störungen der synaptischen Funktionen sowie mit einer verstärkten Dopamin- und einer verminderten GABA-Aufnahme in die präsynaptischen Synaptosomen (Rafalowska et al. 1989).

**Zusammenfassend** lässt sich zu den interessanten und recht komplexen Zusammenhängen zwischen den *neurobiologischen Auswirkungen* eines mütterlichen Diabetes in der Pränatalperiode beim Fetus und einem möglichen späteren erhöhten Risiko für die Manifestation einer Schizophreniespektrumstörung bei den betroffenen Individuen feststellen, dass die *diabetische Hyperglykämie für hypoxämische und Eisenmangel-Zustände, für Immunaktivierungen und für oxidativen Stress verantwortlich zu machen* ist, welche verhängnisvolle Auswirkungen auf neurobiologische Reifungsprozesse beim Feten haben und auf diese Weise, evtl. im Zusammenwirken mit diabetogenen Geburtskomplikationen, den Grundstein für ein erhöhtes Schizophrenierisiko legen. Eine Übersicht über die verschiedenen ätiopathogenetischen Faktoren, die bei Vorliegen eines mütterlichen Diabetes während der Schwangerschaft zu einem erhöhten Schizophrenierisiko bei den Nachkommen führen können, ist in Abbildung 31 wiedergegeben.

### 12.9.4 Mütterlicher Hypothyreoidismus

Auch das Vorliegen eines mütterlichen Hypothyreoidismus kann risikoerhöhende Auswirkungen auf das spätere Manifestationsrisiko einer Schizophrenie bei den Nachkommen haben. So beeinträchtigt ein *mütterlicher Hypothyreoidismus neuronale Mi-*

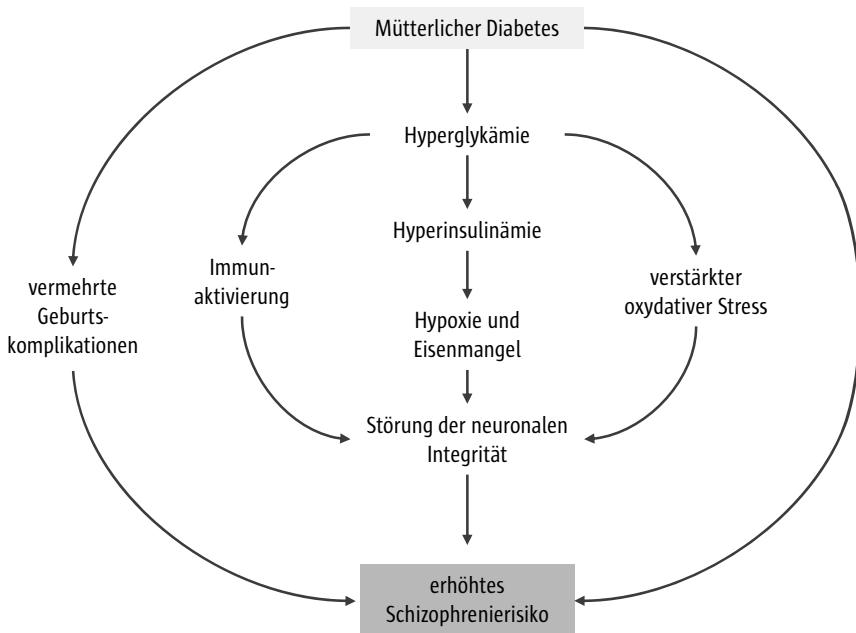


Abb. 31 Beziehungen zwischen mütterlichem Diabetes in der Pränatalperiode und möglichem Schizophrenierisiko bei den Nachkommen (modifiziert nach van Lieshout und Voruganti 2008)

grationsprozesse beim Feten, etwa um die Zeit zwischen 9. und 12. Schwangerschaftswoche. Außerdem kommt es zu Alterationen der Reelin-Expression.

### 12.9.5 Mangelernährung der Mutter während der Schwangerschaft

Hinweise auf die risikoe erhöhende Bedeutung von einer *Malnutrition der Mutter während der Schwangerschaft* ergaben sich aus Beobachtungen von Müttern, die im sog. holländischen Hunger-Winter 1944/45 schwanger waren, deren Nachkommen ein zweifach erhöhtes Schizophrenierisiko aufwiesen. Eine rezente Untersuchung hat diese Ergebnisse eindrucksvoll unterstützt: Individuen, deren Mütter während der extremen Hungersnot zwischen 1959 und 1961 in der chinesischen Provinz Anhui schwanger waren, wiesen ein deutlich erhöhtes Schizophrenierisiko auf, bei denen, die im Jahr 1960 geboren wurden, betrug es 2,15%, bei den 1961 Geborenen 1,81% – im Vergleich zu einem Risiko von 0,93% bei den zwischen 1956 und 1958 und 1963–1965 Geborenen (StClair et al. 2005).

Eine ernährungsbedingte Mangelsituation in utero ist ätiologisch auch für *Neuralrohrdefekte* relevant. Sowohl in Deutschland als auch in Holland gab es während des 2. Weltkriegs einen deutlichen Manifestationsanstieg für Neuralrohrdefekte, wobei das größte Risiko bei schwangeren Müttern im ersten Schwangerschaftsdrittel lag. Dies gilt auch für die Folgen extremer Hungerzustände bei der Schizophrenie. Weitere Ähnlichkeiten in Bezug auf pränatale Risikofaktoren zwischen Schizophrenien und Neuralrohrdefekten existieren in Bezug auf pränatale Infekte der Mütter und mütterlichem Diabetes (Zammit et al. 2007a).

Auf die mögliche ätiologische Bedeutung der IGF-Gene für die Schizophrenie ist in Kapitel 12.2 eingegangen worden. Die IGF-Gene haben aber auch eine entscheidende Bedeutung für die Entwicklung der Plazenta und damit für das intrauterine Wachstum des Föten (Smith et al. 2006). – Deletionen des väterlich exprimierten IGF-2-Gens führen zu einer fötalen Wachstumshemmung und späteren Insulinresistenz, beides steht in Beziehung zur Schizophrenie (Abel 2004). Verminderte IGF-Spiegel, genetisch verursacht oder ernährungsbedingt, sind mit vermindertem Körpergewicht (BMI↓) und erniedrigter Körpergröße assoziiert (Gunnell & Holly, 2004). Möglicherweise besteht hier eine Erklärung für Befunde, die dafür sprechen, dass junge Erwachsene mit einem niedrigen BMI und geringer Körperlänge ein erhöhtes Schizophrenierisiko aufweisen (Sorensen et al. 2006, Zammit et al. 2007b). IGF-1 passiert die Blut-Hirn-Schranke, übt einen *neuroprotektiven Einfluss* auf das sich entwickelnde Gehirn aus und wirkt somit Störungen der Neurogenese, der Myelinisation, Synaptogenese und des Dendritenwachstums entgegen! Ein IGF-Mangel beeinträchtigt diese neuroprotektiven Funktionen und macht das Gehirn empfindlicher gegenüber traumatischen Einflüssen wie fetale oder geburts-traumatische Hypoxien, welche ihrerseits das Schizophrenierisiko erhöhen.

Die Migrationsvorgänge haben ihren Aktivitätsgipfel zwischen der 9. und 12. Schwangerschaftswoche, die Synaptogenese beginnt um die 22. Schwangerschaftswoche und die Myelinisierung beginnt im 3. Schwangerschaftstrimenon und dauert bis zum 30. Lebensjahr. Die maximale Synapsendichte ist postnatal etwa zwischen dem 4. und 12. Lebensmonat erreicht, im präfrontalen Kortex erreicht die Synapsendichte ihr Maximum erst um das 4. Lebensjahr herum.

Eine schematische Darstellung der Hirnentwicklung während der verschiedenen Lebensphasen gibt Abbildung 32 wieder.

Inzwischen konnte die Hypothese bestätigt werden, dass ungünstige Umwelteinflüsse, welche in der frühen Pränatalperiode auf die fetale Entwicklung einwirken, beim Menschen zu epigenetischen Veränderungen führen, die bis ins 6. Lebensjahrzehnt persistieren! So haben Heijmans et al. (2008) erstmalig bei Erwachsenen, die pränatal zum Zeitpunkt der Befruchtung bzw. im frühesten Schwangerschaftsstadium während des Hungerwinters in Holland einer extremen Mangelernährung ausgesetzt waren, Hypomethylierungen des IGF-2-Gens beschrieben! Möglicherweise ist ein ernährungsbedingter Mangel an Folsäure für diese Methylierungsstörung verantwortlich, denn Folsäure ist essentiell für die Methylierung von DNA (Waterland u. Jirtle 2004)!

Ein *Folatmangel* kann Synthese- und Reparaturmechanismen der DNS beeinträchtigen und dadurch das Risiko für de novo-Mutationen erhöhen. Da Folsäure eine wichtige Rolle bei der Umwandlung von *Homocystein* in Methionin spielt, kann ein Folsäuremangel zu einer Akkumulation von Homocystein führen, was wiederum negative Auswirkungen auf die (pränatale) Hirnentwicklung hat. Dies trifft auch für ernährungsbedingte Eisen-, Vitamin-D- und Vitamin-A-Mangelzustände zu (Brown u. Susser 2008).

Im Übrigen können ein Protein- und Kalorienmangel in der Schwangerschaft ebenfalls Ursachen für ein später sich manifestierendes erhöhtes Schizophrenierisiko sein; denn es ist bekannt, dass solche Mangelzustände neurochemische, neuropathologische und neurophysiologische Störungen auslösen können, wie sie bei schizophrenen Psychosen vorkommen, z.B. verstärkter Dopamin- und Serotoninturnover,

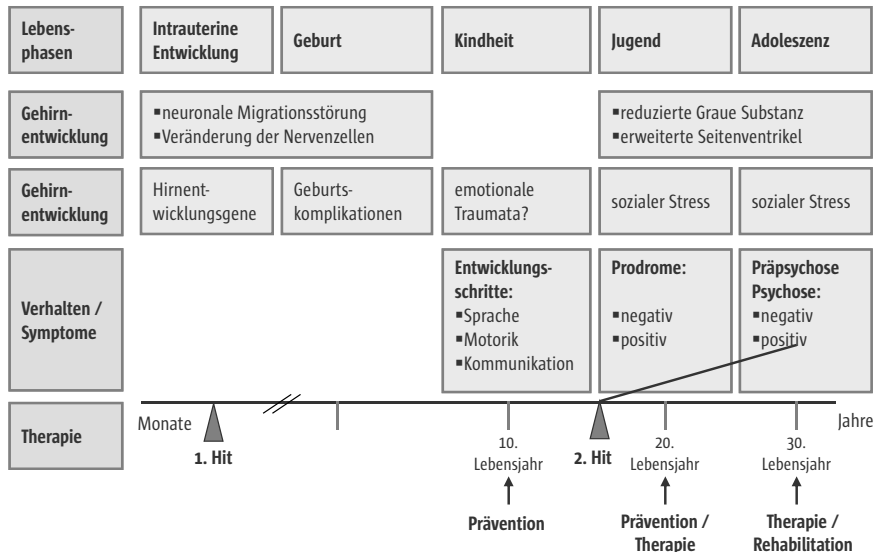


Abb. 32 Neurobiologisches Hirnentwicklungsmodell der Schizophrenie (mit freundlicher Genehmigung von Schattauer: Bäuml J, Pitschel-Walz G, Berger H et al. Arbeitsbuch PsychoEdukation bei Schizophrenie, 2. Aufl. 2010) – Hit = kritisches Ereignis

Reduktion hippocampaler Neurone und Ausdünnung dendritischer Arborisationen. Ein *pränataler Proteinmangel* führt bei Ratten im Erwachsenenalter, nicht aber im präpubertären Stadium, zu *PPI-Defiziten* (Palmer et al. 2004). Außerdem kommt es bei diesen Tieren zu einer erhöhten N-Methyl-D-Aspartat-(NMDA)-Rezeptorbindung und zu einer erhöhten Sensitivität gegenüber NMDA-Rezeptor-Antagonisten, so dass also analog zur Schizophrenie eine Glutamatinsuffizienz vorliegt.

Susser et al. (2000) berichten über die Ergebnisse einer „Prenatal Determinants of Schizophrenia“-Studie, Teil einer groß angelegten Geburtskohortenstudie, welche in den fünfziger Jahren in den USA begonnen wurde, mit dem Ziel, die Auswirkungen pränataler ernährungsbedingter Mangelzustände auf die fetale und später die Weiterentwicklung der Nachkommen bis ins Erwachsenenalter zu studieren. Zu diesem Zweck waren die Seren der schwangeren Mütter eingefroren worden. Die Autoren konnten bei der Auswertung der archivierten mütterlichen Blutseren feststellen, dass ein *erhöhter Homocysteinspiegel* im ersten Schwangerschaftsdrittel mit einem *fast zweifach erhöhten* späteren *Schizophrenierisiko* einhergeht! Im Übrigen hat Homocystein antiglutamaterge Eigenschaften eines NMDA-Rezeptor-Antagonisten.

### 12.9.6 Vitamin D- Mangel

Ein weiterer, während der Schwangerschaft wirksamer risikomodifizierender Einflussfaktor ist vermutlich ein *Mangel an Vitamin D*. Bereits seit längerer Zeit ist durch Auswertung epidemiologischer Daten bekannt, dass schizophren erkrankte Patienten überzufällig häufig in den Monaten Januar bis Mai geboren sind. Diese Beobachtung gab wiederholt Anlass, plausible Erklärungs-Hypothesen zu suchen und empirisch zu untermauern. Überwiegend durch Einwirkung von Sonnenlicht wird Vitamin D

in starkem Ausmaß in der menschlichen Haut synthetisiert. Eine Vermutung ist, dass ein in der Schwangerschaft vorliegender Vitamin-D-Mangelzustand ein risikomodifizierender Faktor ist. Diese sogenannte „Vitamin-D-Hypothese“ ist eigentlich nicht neu (Moskovitz 1978), rückt aber durch die intensive neurobiologische Schizophrenieforschung heute wieder verstärkt in den Mittelpunkt des Interesses (McGrath et al. 2001).

Die Vitamin-D-Hypothese geht davon aus, dass Vitamin D einen fördernden Einfluss auf die Synthese des Nervenwachstumsfaktors („nerve growth factor“) hat und deshalb von zentraler Bedeutung für die Hirn-Entwicklung ist (McGrath 1999, 2001). Gleichwohl sind die genauen Wirkungszusammenhänge zwischen Vitamin D und dem zentralen Nervensystem bislang nur wenig aufgeklärt (McGrath 1999). Zudem existieren einzelne Untersuchungsergebnisse, welche den vermuteten Zusammenhang nicht bzw. nicht ohne Einschränkung bestätigen konnten (Kendell & Adams 2001, Schneider et al. 2000). Insofern kann die Befundlage hierzu noch keinesfalls als gefestigt angesehen werden, so dass die Annahme kausaler Zusammenhänge bislang nicht gerechtfertigt ist (McGrath 2001). Ob der Ansatz einmal dazu führt, eventuell durch Nahrungsergänzung und Lichttherapie wirkungsvolle Präventionsmethoden bereitzustellen (Altschuler 2001), bleibt derzeit noch abzuwarten. Es gibt Hinweise dafür, dass Vitamin D-Mangel mit einer erhöhten Infektanfälligkeit einhergeht (Cannell et al. 2009) und negative Auswirkungen auf die immunologische Kompetenz hat (Adams et al. 2007). Auch über diesen Weg könnten die risikoerhöhenden Folgen eines Vitamin D-Mangels erklärlich sein (Kinney et al. 2009), zumal Schneider et al. (2000) bei schizophrenen Patienten eine signifikante Erniedrigung des Vitamin D-Spiegels im Serum beschrieben haben.

### 12.9.7 Mütterliche Stresssituationen

In einer groß angelegten dänischen epidemiologischen Studie, welche die Geburtsdaten der Jahrgänge vom 1. Januar 1973 bis 30. Juni 1995 umfasst, konnte eindeutig ein Zusammenhang zwischen *pränatalen mütterlichen Stresssituationen* (Tod eines nahen Angehörigen im ersten Schwangerschaftsdrittel) und erhöhtem Schizophrenierisiko bei den Nachkommen nachgewiesen werden (Khashan et al. 2008). Eine schwere Erkrankung von nahen Angehörigen im zweiten Trimenon erhöht ebenfalls das Risiko, die Korrelation war aber statistisch nicht signifikant. Dass vor allem die *frühe Schwangerschaftsperiode vulnerabel für psychischen Stress* der Mutter ist, dürfte damit zusammenhängen, dass mit fortschreitender Schwangerschaft das mütterliche Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH) durch das CRH-Bindungsprotein inaktiviert wird, und in der späten Schwangerschaft sich die Reagibilität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden (HPA-)Achse bei der Mutter abschwächt (Douglas 2005). In *neurobiologischer Hinsicht* kommt es durch antenatalen Stress im Tierversuch zu einer verminderten Expression hippocampaler NMDA-Rezeptoren bei den ausgereiften erwachsenen Tieren (Son et al. 2006). Es besteht also eine glutamaterge Insuffizienz, wie sie als ätiologisch bedeutsam für die Schizophrenie des Menschen angesehen wird. In Übereinstimmung mit den zitierten Befunden stehen Untersuchungen über die endokrinologischen Auswirkungen von mütterlichem Pflegeverhalten auf die HPA-Achse bei den Nachkommen. Ein intensives mütterliches Pflegeverhalten führt bei den Nachkommen zu niedrigen ACTH-Spiegeln und verminderten Corticosteroid-



reaktionen auf Stress. Auch sind die CRH-mRNA-Spiegel erniedrigt als Ausdruck eines positiven Effekts von mütterlicher Pflege auf die Stressempfindlichkeit der HPA-Achse (Meaney und Szyf 2005).

Diese Befunde stehen in Übereinstimmung mit einer Untersuchung von Pruessner et al. (2004) bei 10 gesunden Studenten, die aus einer Gruppe von 120 Studenten aufgrund von Fragebogen- und Telefoninterviews ausgesucht worden waren. Gefragt wurde nach ihren Erfahrungen mit ihren frühkindlichen Bezugspersonen. 10 wurden ausgewählt: 5 mit den besten und 5 mit den schlechtesten Bindungserfahrungen. Die 10 Probanden wurden einem angstinduzierten Stresstest unterzogen und dabei positronemissionstomografisch (PET) untersucht. Mit dem Dopamin D<sub>2</sub>-Rezeptor-Radiotracer [<sup>11</sup>C]-Racloprid wurde die dopaminerge Reaktion auf die Stresssituation gemessen – ausgehend von tierexperimentellen Befunden, die belegt haben, dass früheste Pflegeerfahrungen mit dem Muttertier das – lebenslang wirkende – Ausmaß von Stressreaktionen bestimmen, auf der neurochemischen und neuroendokrino-logischen Ebene ablesbar an den stressinduzierten Dopamin- und Cortisolspiegeln. In analoger Weise beobachteten die Autoren bei den 5 Probanden mit ungünstigen Bindungserfahrungen stressbedingt eine erhöhte Cortisolkonzentration im Speichel und eine verstärkte Dopaminfreisetzung im ventralen Striatum – gemessen an einer verminderten Raclopridbindung an striatale dopaminerge D<sub>2</sub>-Rezeptoren. Diese Reduktion der Bindungsaffinität korrelierte mit der Höhe der Cortisolkonzentration im Speichel.

**! Ungünstige frühkindliche Beziehungserfahrungen haben langwirkende Auswirkungen auf das dopaminerge mesolimbische System und die HPA-Achse!**

Ein genetisch determinierter Risikofaktor ist die *maternal-fötale-Rh-Inkompatibilität* während der Schwangerschaft. Sie ist an den Rh-D-Genotypus auf Chromosom 1 gebunden. Hierbei besteht eine Inkompatibilität zwischen dem jeweiligen Genotypus der Mutter und des Fötus, z.B. die Mutter ist Rh-negativ (d/d), das Kind aber Rh-positiv (D/d). Diese maternal-fötale Genotypinkompatibilität erhöht das Risiko für pränatale und perinatale Schädigungen des Fötus, wie unter anderem Hypoxie, Anstieg von neurotoxisch wirkendem nichtkonjugiertem Bilirubin und von teratogenen Antikörpern im fötalen Blut (Palmer et al. 2002).

### 12.9.8 Perinatale Risikofaktoren

Die Prävalenz von Geburtskomplikationen ist bei schizophrenen Patienten gegenüber der Allgemeinbevölkerung erhöht. Vor allem ein jüngeres Erkrankungsalter vor dem 22. Lebensjahr ist mit einer höheren Rate von hypoxämischen Geburtskomplikationen wie Nabelschnurumschlingung, Blutungen im 3. Trimenon, Präeklampsie, Kaiserschnittentbindung, neonatale Zyanose, Placentainfarkte, Mekonium in der Amnionflüssigkeit etc. assoziiert (Verdoux et al. 1997, Cannon et al. 2000). Auch Probanden mit einem erhöhten Schizophrenie-Risiko, sog. *Ultra-High-Risk-Probanden* (vgl. Kap. 9), weisen ähnlich wie Patienten mit einer manifesten Schizophrenie eine signifikant erhöhte Rate an hypoxämischen Geburtskomplikationen auf (Ballon et al. 2008)! Es bestehen Beziehungen zwischen hypoxämischen Geburtstraumen und

neuropathologischen Veränderungen bei schizophrenen Patienten und ihren nicht erkrankten Geschwistern: Verminderungen der grauen Substanz im Bereich des Kortex und entsprechend erweiterte Liquorräume, am ausgeprägtesten in der Temporalregion (Cannon et al. 2002a).

In einer Metaanalyse berichten Cannon et al. (2002b) über Zusammenhänge zwischen weiteren pränatalen Einflussfaktoren wie fetale Wachstumsstörungen mit niedrigem Geburtsgewicht und verringertem Kopfumfang sowie *perinatale* (Geburts-)Komplikationen mit Asphyxie, Zangengeburt und Kaiserschnittentbindung. Es stellt sich allerdings die Frage nach der *Spezifität* solcher prä-/perinataler Noxen! So sind Zusammenhänge zwischen intrauteriner Mangelernährung nicht nur mit schizophrenen Psychosen sondern auch mit affektiven Störungen und nicht-psychiatrischen Erkrankungen beschrieben worden (Rapoport et al. 2005). Bei Psychosen des Kindes- und Jugendalters ist die Befundlage in Bezug auf Zusammenhänge zwischen Geburtskomplikationen und dem späteren Auftreten schizophrener Psychosen widersprüchlich. Während Rosso et al. (2000) und Kotlicka-Antczak (2001) eine Assoziation zwischen *hypoxischen Geburtskomplikationen* und Schizophrenien mit Manifestation im Jugendalter beobachteten, allerdings nur bei solchen mit vorherrschend negativen Symptomen und chronischem Verlauf, konnten Ordonez et al. (2005) bei einer Gruppe von 60 Schizophrenen des Kindesalters anamnestisch keine Häufung von Geburtskomplikationen feststellen. Für die unterschiedlichen Ergebnisse sind am ehesten methodische Probleme verantwortlich, z. B. uneinheitliche Diagnosekriterien. So dürften Zweifel angebracht sein, ob es sich bei den 60 kindlichen Schizophrenien der Ordonez-Studie wirklich um eindeutige schizophrene Psychosen gehandelt hat!

In einer prospektiven 19-jährigen longitudinalen Studie an einer Geburtskohorte mit 693 Probanden, die zwischen 1959 und 1966 geboren worden waren, konnten Zornberg et al. (2000) jedoch zeigen, dass hypoxämisch-ischämische fetale oder neonatale Komplikationen das Schizophrenierisiko deutlich erhöhen. *Hypoxämische Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen* dürften mit genetischen Faktoren interagieren, eine Hypothese, die durch Tierversuche gestützt wird.

Neueste Befunde sprechen für eine *Interaktion zwischen Genen*, deren *Expression* durch *hypoxämische Zustände reguliert* wird und die in neurovaskuläre Funktionen involviert sind, und *schweren Geburtskomplikationen*! Nicodemus et al. (2008) konnten zeigen, dass mehrere Suszeptilitätsgene, u. a. das BDNF-, das DTNBP-1-, das metabotrope Glutamat-Rezeptor-Gen (GRM-Gen) und das AKT-1-Gen an diesen Interaktionen mitwirken, ein Beispiel für das *Zusammenwirken genetischer und Umweltfaktoren*!

Das AKT-1-Gen ist auf dem Chromosom 14q32.32 lokalisiert, es hat *neurotrophe* Eigenschaften – es unterstützt die neurotrophen Funktionen des Wachstumsfaktors („nerve growth factor“) während der Hirnentwicklung (vgl. Kap. 12.2). Das AKT-1-Gen ist in *neuroprotektive* Prozesse involviert, es spielt eine Rolle bei der Regulation ischämisch-hypoxämischer Vorgänge, und es blockiert apoptotische Prozesse durch Inaktivierung pro-apoptotischer Proteine (Joo et al. 2009). Die genannten Gene dürften eine positive Rolle bei geburtstraumatisch bedingten Hypoxämien spielen, da sie in die Ontogenese sowohl neuraler als auch vaskulär-endothelialer Funktionen involviert sind.

AKT-1-Knock out Mäuse – bei denen also das AKT-1-Gen ausgeschaltet wurde – weisen abnorme Startle-Reaktionen, ablesbar an einer abgeschwächten PPI, und Beeinträchtigungen des Arbeitsgedächtnisses sowie anatomische Veränderungen der Dendri-

tenstruktur präfrontaler Pyramidenzellen auf (Lai et al. 2006). Die Funktionen des AKT-1-Gens sind verantwortlich für *dopaminerge* Aktivitäten sowie für dopaminerg vermittelte Verhaltensweisen und kognitive Leistungen (Arbeitsgedächtnis), welche bei defizienter AKT-1-Genaktivität beeinträchtigt sind, wie dies bei schizophrenen Patienten der Fall ist. Bei ihnen wurden denn auch verminderte AKT-1-Proteinspiegel in Lymphoblasten und im präfrontalen Kortex (post mortem) gefunden (Thiselton et al. 2008).

Tan et al. (2008) vermuten auf Grund ihrer Untersuchungen, dass Varianten des AKT-1-Gens mit Defizienzen dopaminerg vermittelter exekutiver Funktionen und Störungen des kortikal-striatalen Wechselspiels einhergehen. Hierbei dürften epistatische und funktionelle Interaktionen zwischen dem Catechol-O-Methyltransferase (COMT) Val<sup>108</sup>/Met<sup>158</sup>-Genotyp und dem AKT-1-Gen eine Rolle spielen (Sei et al. 2010).

Ein weiteres Gen, welches die Auswirkungen hypoxämischer Geburtskomplikationen beeinflusst, ist das *BDNF-Gen* (vgl. Kap. 12.2). Der *brain-derived-neurotrophic-factor* (BDNF) hat neuroprotektive, antiapoptische Eigenschaften und spielt eine wichtige Rolle als Schutzmechanismus gegen hypoxämiebedingte neuronale Schädigungen, er unterstützt neuronale Wachstums- und Differenzierungsprozesse und fördert das Überleben von Neuronen nach hypoxämisch/ischämischen Insulten. Post mortem-Untersuchungen ergaben eine reduzierte mRNA-Expression für BDNF-Rezeptoren im präfrontalen Kortex schizophrener Patienten.

Cannon et al. (2008) untersuchten im Rahmen einer prospektiven Perinatalstudie in Philadelphia die Auswirkungen einer *perinatalen Hypoxie* auf BDNF-Werte im Nabelschnurblut Neugeborener. In die Untersuchung einbezogen waren 9.236 überlebende Nachkommen von 6.753 Schwangeren, die zwischen 1959 und 1965 geboren wurden. Es wurden mütterliche Blutseren und kindliches Nabelschnurblut nach der Geburt gesammelt und die Blutproben bei -20 ° Celsius eingefroren und mehr als 40 Jahre lang aufbewahrt. Nabelschnurproben waren vorhanden von 64 Probanden, die im Verlauf der Studie eine Psychose entwickelt hatten (40 hatten eine schizophrene oder schizoaffektive Psychose, 24 eine affektive Störung entwickelt). Von 188 psychiatrisch unauffälligen Kontrollprobanden existierten ebenfalls Nabelschnurproben. Die Untersuchung der BDNF-Werte im Nabelschnurblut ergab hochinteressante Ergebnisse. Bei den 188 *psychiatrisch unauffälligen Probanden der Kontrollgruppe*, die als Neugeborene eine geburts-traumatische perinatale Hypoxie durchgemacht hatten, war der BDNF-Wert um 10% angestiegen. Dagegen war es bei den 40 später an einer schizophrenen oder schizoaffektiven Störung erkrankten Probanden, die ebenfalls als Neugeborene eine perinatale Hypoxie erlitten hatten, zum Zeitpunkt der Geburt im Nabelschnurblut zu einem *signifikanten Abfall des BDNF-Wertes von 20%* gekommen.

Die *Downregulierung* von BDNF als Folge der perinatalen Hypoxie bei später an einer schizophrenen oder schizoaffektiven Psychose Erkrankten war *spezifisch* für diese Erkrankungen. Sie war nicht bei Probanden mit bipolaren Störungen mit psychotischen Symptomen oder depressiven Störungen mit psychotischen Zügen zu beobachten!

Aus der Untersuchung ist zu schließen, dass bei *Risikoprobanden*, die im Erwachsenenalter eine Schizophrenie entwickelten, die neurotrophe BDNF-vermittelte Schutzwirkung nach durchgemachter perinataler Hypoxie ausgeblieben ist, während bei den Kontrollprobanden die perinatale Hypoxie zu einem Anstieg der neuroprotektiv wirksamen BDNF-Werte geführt hat! Diese Befunde sind ein Beleg für das *Zusammenwirken umweltbedingter und genetischer schizophrenierelevanter ätiopathogenetischer Wirkfak-*

toren, die für sich allein genommen nicht ausreichen, um ein erhöhtes Manifestationsrisiko für eine schizophrene Psychose zu begründen. Vielmehr ist von einem *interagierenden Zusammenwirken multipler prädisponierender Gene und zahlreichen umweltabhängigen Faktoren* im Sinne eines multifaktoriellen polygenen Schwellenmodells (Mittal et al. 2008) auszugehen.

Auch das *Neuregulin-1 (NRG-1)-Gen* greift in *protektiver Weise* in wichtige entwicklungs-neurobiologische Reifungsprozesse des ZNS ein wie neuronale Migration, Synaptogenese, Myelinisation und Neurotransmitterdifferenzierung. Bei schizophrenen Patienten wurden post mortem *erniedrigte NRG-1 $\alpha$ -Proteinspiegel* in der weißen und grauen Substanz des präfrontalen Kortex beschrieben (Bertram et al. 2007). Unter hypoxämischen Bedingungen kommt es im Tierversuch zu einem gegenteiligen Effekt (Anstieg von NRG-1 $\alpha$  im frontalen Kortex) als Ausdruck reparativer Mechanismen gegenüber toxischen Sauerstoffmangelschäden (Nadri et al. 2007). Dies würde erklären, dass bei einer Subgruppe schizophrener Patienten, die möglicherweise als Neugeborene eine hypoxämische Geburtsschädigung erlitten haben, post mortem erhöhte NRG-1-mRNA-Spiegel im DLPFC gefunden wurden (Hashimoto et al. 2004).

*Geburts-traumatische Komplikationen* haben auch Auswirkungen auf *dopaminerge Funktionen*. So wurde in tierexperimentellen Untersuchungen gefunden, dass Geburtskomplikationen mit oder ohne kurze *hypoxämische Perioden* zu einer verstärkten Dopaminfreisetzung im Nucleus accumbens und zu verminderten Dopaminspiegeln im präfrontalen Kortex sowie zu einer verstärkten amphetamininduzierten Lokomotion und zu einer vermehrten Dopaminfreisetzung im Nucleus accumbens als Reaktion auf wiederholte Stresssituationen (Boksa 2000) führen.

Auch *verhaltensphysiologische Untersuchungen* bei Ratten, die *perinatal* eine vorübergehende Anoxie nach Kaiserschnittentbindung durchgemacht hatten, belegen, dass es dadurch zu *Auswirkungen auf die dopaminerge Transmission* kommt, welche sich um die Zeit der Pubertät bemerkbar machen, z.B. in Form einer *verstärkten stressinduzierten lokomotorischen Aktivität* und einer *erhöhten Empfindlichkeiten gegenüber Dopaminagonisten* wie Amphetamin (El-Khodori u. Boksa 2000, Juarez et al. 2003). Ähnlich wie bei der Schizophrenie werden die *Auswirkungen einer perinatalen Hypoxie* auch im Tierversuch erst *postpubertär, in der Adoleszenz oder im Erwachsenenalter klinisch manifest!*

Gestützt auf tierexperimentelle Befunde spricht vieles dafür, dass der *mediale präfrontale Kortex (mPFC)*, die *Hippocampusformation*, der *N. accumbens* und das *mesolimbische Dopaminsystem* wichtige neurale Strukturen sind, die durch eine perinatale Hypoxämie tangiert werden. So führen neonatale Schädigungen des mPFC zu einer verstärkten Dopaminfreisetzung im N. accumbens als Reaktion auf wiederholte Stresseinwirkungen (Brake et al. 2000). Diese Befunde stehen in einem Zusammenhang mit weiteren tierexperimentellen Untersuchungen, welche ergeben haben, dass prä- und perinatale Sauerstoffmangelzustände zu Läsionen im *temporo-limbischen Kortex* führen können, worauf bereits kurz im Kapitel 12.3 eingegangen worden ist. So haben Saunders et al. (1998) zeigen können, dass *neonatale Läsionen* des *medialen Temporallappens* bei Primaten zu einer verstärkten striären Dopaminfreisetzung führen, Befunde, die mehrfach repliziert worden sind. Dafür, dass der entorhinale Kortex bei schizophrenen Psychosen involviert ist, sprechen auch MRI- und post mortem-Untersuchungen (Kalus et al. 2005).

Bei Primaten haben frühe postnatale Schädigungen des *Hippocampus* auch negative Auswirkungen auf die Entwicklung des DLPFC, einer Region, auf deren Bedeutung

für die Schizophrenie wiederholt hingewiesen wurde (Lipska und Weinberger 2000). Somit führen neonatale Läsionen der Hippocampusformation zu Beeinträchtigungen der Hemmfunktion des DLPFC auf die subkortikale, speziell striäre, Dopaminfreisetzung. In einer Reihe weiterer Studien bei Ratten konnte gezeigt werden, dass neonatale exzitotoxische Schädigungen des ventralen Hippocampus bei adoleszenten und erwachsenen Tieren zu Verhaltensweisen führen (motorische Hyperreagibilität, Stereotypien, verstärkte Reaktionen auf Stress und Stimulantien), welche auf eine vermehrte mesolimbische und nigrostriäre Dopaminfreisetzung zurückzuführen sind (Lipska 2004). Auch ist die Sensitivität dieser Tiere auf Glutamatantagonisten wie Phencyclidin erhöht, und sie weisen ein PPI-Defizit, Störungen des Arbeitsgedächtnisses und ein gestörtes Sozialverhalten auf, alles Symptome, die typisch für schizophrene Psychosen sind.

In einer PET-Studie bei 6 schizophrenen Patienten im Durchschnittsalter von 35 Jahren konnten Meyer-Lindenberg et al. (2002) die inverse Korrelation zwischen Aktivierung des DLPFC während des Wisconsin Card Sorting Tests, welcher die Funktionen des Arbeitsgedächtnisses abbildet, und dopaminerger striataler Aktivität belegen und damit die aus Tierversuchen gewonnene Erkenntnis bestätigen, dass die *Aktivität dopaminerger striataler Neurone unter Kontrolle des präfrontalen Kortex* steht. Diese wird durch *glutamaterge Efferenzen* des PFC ausgeübt. Es wurde bereits erwähnt, dass eine Unterbrechung der glutamatergen Transmission durch NMDA-Rezeptorenblocker wie Ketamin zu einer verstärkten amphetamininduzierten Dopaminfreisetzung im Striatum führen (s. Kap. 12.8). Präfrontale glutamaterge Efferenzen wirken also als eine Art Bremse auf die striatale dopaminerge Aktivität. Andererseits wird letztere auch durch *dopaminerge* Funktionen des PFC beeinflusst: die dopaminerge Stimulation des PFC führt zu einer Hemmung des subkortikalen Dopaminrelease im Striatum. Dabei sind wahrscheinlich GABAerge präfrontale Interneurone beteiligt, welche die glutamaterge Stimulation der subkortikalen Dopaminfreisetzung inhibieren (Heinz 2000).

Analog zu der bereits beschriebenen *temporo-limbisch-präfrontalen Dyskonnektivität* bei schizophrenen Patienten kommt es im Tierversuch bei hippocampusgeschädigten Ratten zu Anzeichen einer gestörten kortikalen dopaminergen-glutamatergen-GABAergen Interaktion. Dies spiegelt sich in reduzierten kortikalen N-Acetyl-Aspartat (NAA-) und Glykogen-synthase-kinase-3 $\beta$  (GSK-3 $\beta$ -) Spiegeln (Lei et al. 2008) sowie in einer verminderten stressinduzierten kortikalen Dopaminfreisetzung und einer reduzierten Expression für Glutamat-decarboxylase-67 (GAD-67) und des brain derived neurotrophic factor (BDNF) wider (s. Kap. 12.5 und 12.8).

Es scheint also so zu sein, dass neonatale hypoxische Schädigungen des Hippocampus die normale Entwicklung des DLPFC und dessen intra- und subkortikale neurale Verbindungen beeinträchtigt. Dies wiederum könnte Grundlage für schizophrenietypische neurobiologische und behaviorale Alterationen sein (Lipska 2004).

Einen Überblick über die behavioralen, neurophysiologischen und molekularbiologischen Auswirkungen neonataler Läsionen des ventralen Hippocampus im Tiermodell ist in Tabelle 77 wiedergegeben.

Tab. 77 Schizophrenieähnliche Symptome nach Hippocampusläsionen (modifiz. nach Lipska 2004 und Lipska und Weinberger 2000)

	Hippocampus-Läsion (Tiermodell)	Schizophrenie
Verhaltens- änderungen:	Verstärkte Lokomotion auf Stress, NMDA-Antagonisten und Dopamin-Agonisten Gating-Defizit (PPI) Störungen des Arbeitsgedächtnisses Reduzierte soziale Kontakte	Stress-Vulnerabilität Gating-Defizit (PPI) Störungen des Arbeitsgedächtnisses Sozialer Rückzug
Pharmakologische Reaktionen:	Amphetamin induzierte Hyperaktivität Apomorphin induzierte Stereotypien Reduzierte Katalapsie auf Haloperidol	Verstärkte Reaktion auf Dopamin- Agonisten Toleranz gegenüber Neuroleptika
Molekulare Auswirkungen auf den PFC:	NAA-Spiegel ↓ GAD67 mRNA ↓ BDNF mRNA ↓	NAA-Spiegel ↓ GAD67 mRNA ↓ BDNF mRNA ↓

## 12.10 Gen-Umwelt-Interaktion, Epigenetik

So faszinierend die Erörterung genetischer Forschungsergebnisse in Bezug auf deren ätiopathogenetische Bedeutung für die Schizophrenie ist, so muss doch kritisch festgestellt werden, dass die bisherigen Genomscan-, Assoziations- und Koppelungsuntersuchungen bislang noch kein schlüssiges Bild ergeben, das eine befriedigende Theorie zur Genetik endogener Psychosen begründen könnte. Ähnlich ist es mit unserem bisherigen Wissen über den pathogenetischen Beitrag von umweltabhängigen, situativen und lebensgeschichtlichen Bedingungsfaktoren, denen zweifellos im Einzelfall eine pathophysiologische oder zumindest pathoplastische Relevanz zukommt, wobei aber offen bleibt, wie dies auch bei den genetischen Polymorphismen der Fall ist, *wie hoch die jeweilige Effektstärke eines bestimmten exogenen Ereignisses* wie z.B. einer *pränatalen Hypoxie* ist. Im Übrigen ist die Variabilität der individuellen, durch exogene Umweltereignisse hervorgerufenen verhaltensphysiologischen Konsequenzen sehr groß! Und diese Variabilität wiederum ist z.T. genetisch beeinflusst.

In den bisherigen Ausführungen wurde deshalb immer wieder auf das komplexe Zusammenwirken von genetischen (endogenen) und umweltabhängigen (exogenen) Bedingungsfaktoren hingewiesen, z.B. gerade bei der wechselseitigen Interdependenz von pränataler Hypoxämie und Polymorphismus des BDNF-Gens (vgl. Kap. 12.9.8). *Genetische Konstellationen können die Effektstärke exogener Faktoren beeinflussen und umgekehrt.* So hat sich in einer Zwillingsstudie an 3.372 Zwillingspaaren gezeigt, dass die Konkordanzrate für Cannabiskonsum bei monozygoten Zwillingen 22,3% und bei dizygoten Zwillingen nur 14,5% beträgt ( $p < 0,05$ ). Auch haben *Individuen mit einem genetischen Schizophrenierisiko eine erhöhte Anfälligkeit für den Konsum von Cannabis* (Ferdinand et al. 2005, Henquet et al. 2008).

Einen wichtigen Beitrag zum Thema *Gen-Umwelt-Interaktion* leisteten Caspi et al. (2005), die belegen konnten, dass ein funktioneller Polymorphismus des Catechol-O-Methyltransferase (COMT)-Gens Einfluss auf die Beziehungen zwischen Cannabis-

konsum und dem Risiko für die spätere Manifestation psychotischer Symptome ausübt. So ist das Risiko für das Auftreten psychotischer Symptome und die Entwicklung einer schizophreniformen Psychose bei Val-Trägern des COMT-Gens deutlich erhöht, während Träger des MET/MET-Allels keine negativen Auswirkungen von Cannabis-konsum auf ein mögliches Psychoserisiko aufweisen!

Auch zwischen Polymorphismen von Genen, die durch hypoxämische Zustände reguliert werden oder in vaskuläre Funktionen im ZNS involviert sind, und hypoxämischen Geburtskomplikationen bestehen enge interaktionelle Verflechtungen; das trifft für das AKT1-, das BDNF-, das DTNBP1- und das metabotrope Glutamat-Rezeptor 3 (GRM3)-Gen zu (Nicodemus et al. 2008) (s.a. Kap. 12.2, 12.8 u. 12.9).

Wie in Kapitel 12.1 beschrieben sind auch die verhaltensphysiologischen Folgen von Kindesmisshandlung zum Teil genetisch determiniert, d.h. abhängig von Polymorphismen des MAO- oder des 5-HTT-Genotyps. Synergistische Effekte von familiärer Belastung mit schizophrenen Psychosen plus Gefährdung des Fetus durch eine mütterliche Infektion (Pyelonephritis) im ersten Schwangerschaftsdrittel haben Clarke et al. (2009) beschrieben, ebenfalls ein gutes Beispiel für *konzertiertes Zusammenwirken von genetischen- und Umweltfaktoren, welche einen risikoerhöhenden Effekt in Bezug auf die spätere Manifestation einer Schizophrenie ausüben.*

Endogene (genetische) und exogene (umweltabhängige) Bedingungsfaktoren dürfen jedoch nicht als voneinander unabhängig aufgefasst werden. Die „nature“ (Gene) versus „nurture“ (Umwelt, Erfahrung) – Dichotomie kann inzwischen als überholt gelten (s. Abb. 33).

Forschungsergebnisse der letzten Jahre führen vielmehr zu der Annahme, dass *epigenetische Mechanismen* geeignet sind, die komplizierten Gen-Umwelt-Interaktionen besser aufzuklären und bei der Beantwortung noch ungeklärter Fragen zu helfen. Dazu gehören potentielle Erklärungsmodelle u.a. für das Manifestationsalter, Geschlechtsunterschiede, verschiedene risikoerhöhende Bedingungen wie Alter des

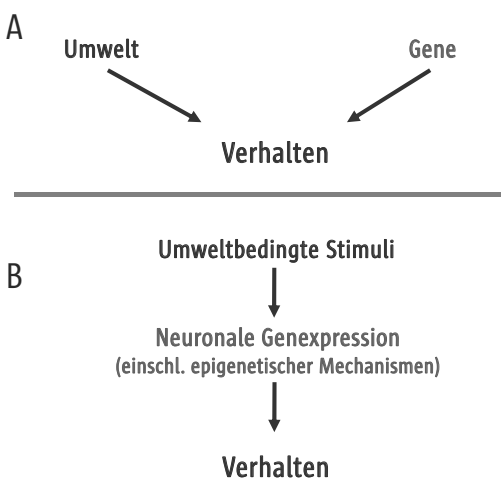


Abb. 33 Überholte (A) versus neuere Modellvorstellungen zur Gen-Umwelt-Interaktion (modif. nach Sweatt 2009)



Vaters und unterschiedliche prä- und perinatale Einflussfaktoren. Epigenetische Mechanismen betreffen die vererbare aber reversible Regulation verschiedener genomischer Funktionen wie *Kontrolle der Genexpression während der Ontogenese*. Als Genexpression wird der Prozess bezeichnet, durch den die genetische Information (DNA) in ein Protein verwandelt wird.

*Epigenetische Prozesse basieren nicht auf Variationen der DNA-Sequenzen sondern auf potentiell reversiblen biochemischen Veränderungen der DNA und/oder der Chromatinstruktur. Epigenetische Funktionen sind von essentieller Bedeutung für die normale Zellentwicklung und -differenzierung, v. a. in kritischen Perioden der Schwangerschaft und während der frühen postnatalen Entwicklung, während derer eine hohe Sensibilität gegenüber Umwelteinflüssen besteht!*

Die epigenetischen Veränderungen der DNA bestehen in enzymatischen *Methylierungen* durch verschiedene *Methyltransferasen*. Darüber hinaus gibt es noch kompliziertere epigenetische Mechanismen wie Veränderungen der Chromatinstruktur. Letzteres geschieht durch chemische Veränderungen der *Histone*, z.B. durch Azetylierung, Phosphorylierung oder Methylierung. Histone sind basische Proteine, die im Zellkern lokalisiert und Bestandteil des Chromatins sind. Histonproteine dienen der „Verpackung“ der DNA, die kleinste „Verpackungseinheit“ wird als „*Nucleosom*“ bezeichnet, welche aus *acht Histosomen* („*Oktamer*“) besteht, und um welches sich die DNA herumwickelt in einer DNA-Länge von 146 Basenpaaren. Die Bindung der DNA an die Histone vermag *Transkriptionsprozesse* positiv oder negativ zu beeinflussen. Als *Transkription* wird die Umschreibung von DNA-Informationen auf mRNA („*Boten-RNA*“ bzw. „*messenger-RNA*“) bezeichnet. Im Gegensatz zur doppelsträngigen DNA („*Doppelhelix*“) ist die RNA einsträngig. Die *Azetylierung von Histonen* geht mit einer *Lockerung der Chromatinstruktur* und mit einer *Aktivierung von Transkriptionsprozessen* einher. – *Chromatin* ist ein DNA-Protein-Komplex, bestehend aus der doppelsträngigen DNA, Histonproteinen und verschiedenen assoziierten regulatorischen Proteinen. Die *Azetylierung von Histonen im Hippocampus* spielt eine wichtige Rolle bei *Gedächtnis- und Lernprozessen*!

Die Modifikation von Histonen und DNA-Methylierungs- und Demethylierungsprozesse verlaufen unabhängig voneinander. Sie agieren jedoch *synergistisch* bei der Unterdrückung von Transkriptionsvorgängen: DNA-Hypermethylierung plus De-Azetylierung von Histonen *unterdrücken die Gentranskription* (s. Abb. 34). Die De-Azetylierung von Histonen erfolgt durch Histondeazetylasen, die wiederum durch methylierte Cytosine bzw. Methyl-DNA-bindende Proteine wie das methyl-cytosin-binding-protein2 (MECP2) rekrutiert werden. Sowohl die beschriebenen Histonmodifikationen als auch die Hypermethylierung von DNA-Sequenzen führen zu einer *Verdichtung der Chromatinstruktur*, welche die Unterdrückung von Gentranskriptionsprozessen befördern.

**! Sowohl Histonmodifikationen als auch DNA-Methylierungen sind in die epigenetischen Kontrollmechanismen der Genexpression involviert!**

Ein Beispiel für eine *umweltabhängige epigenetische Beeinflussung der Stressvulnerabilität* sind die positiven oder negativen Auswirkungen eines intensiven gegenüber einem vernachlässigenden Pflegeverhalten: ein *intensives postnatales Pflegeverhalten* von Tier-

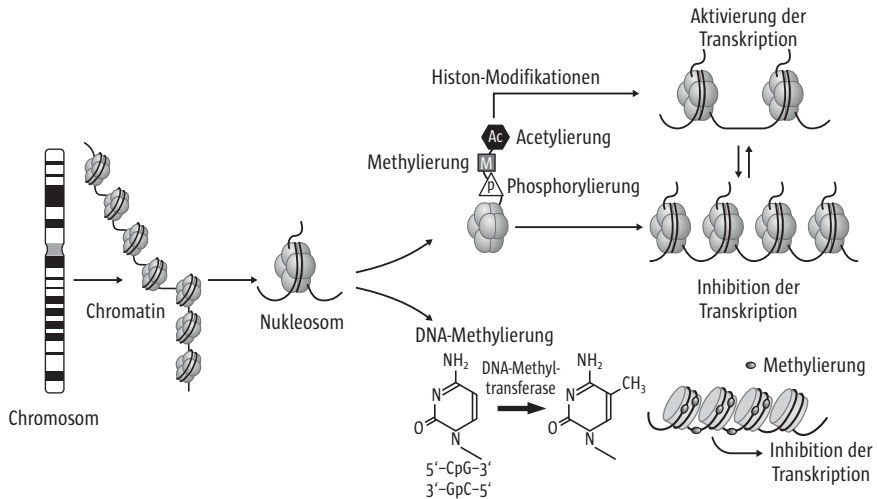


Abb. 34 Methylierung von Cytosin und deren Auswirkungen auf Transkriptionsprozesse (modif. nach Casati et al. 2010)

müttern geht mit einer *verminderten DNA-methylierung* des Glucocorticoidrezeptorpromotorgens im Hippocampus der Ratte einher, was mit einer funktionellen Stabilisierung der HPA-Achse und einer entsprechend verminderten Stressvulnerabilität korreliert (Weaver et al. 2004). Eine vermehrte DNA-methylierung als Folge einer reduzierten mütterlichen Fürsorge und Pflege („*low grooming mothers, LG mothers*“) korreliert dagegen mit einer beeinträchtigten Expression von Glukocorticoid-Rezeptoren und einer entsprechend erhöhten Reagibilität und Labilität der HPA-Achse (vgl. Kap. 12.12). Diese epigenetischen Auswirkungen des mütterlichen Pflegeverhaltens in der *frühen Postnatalperiode* bleiben stabil bis ins *Erwachsenenalter* hinein!

In einem Konditionierungsexperiment zur Angstreduzierung konnten eine Stunde nach Exposition des angstausslösenden Reizes eine verstärkte Transkription und eine Demethylierung des Reelin-Gens beobachtet werden (Miller und Sweatt 2007). Eine *Hypermethylierung* des Reelin-Promotorgens als Folge einer *verstärkten Expression der Methyltransferase* geht mit einer verminderten Reelin-Expression v.a. im präfrontalen Kortex und im Hippocampus einher, was etwa bei 30–50% schizophrener Patienten der Fall ist (vgl. Kap. 12.5)!

Von großer Bedeutung ist die Tatsache, dass die *Art des mütterlichen Pflegeverhaltens an die nächsten Generationen genomunabhängig weitergegeben* wird (Francis et al. 1999). Eine mögliche molekularbiologische Ursache für dieses unterschiedliche Pflegeverhalten liegt in unterschiedlich ausgeprägten Expressionen des Östrogen-Rezeptors- $\alpha$  (ER- $\alpha$ ) in der präoptischen Region des Hypothalamus: Nachkommen pflegeintensiver Mütter weisen eine hohe Expression für den ER- $\alpha$  und umgekehrt auf. Entsprechende Veränderungen der DNA-Methylierung des ER- $\alpha$ -Promotorgens sind wahrscheinlich für diese Expressionsunterschiede und die entsprechenden Unterschiede im mütterlichen Pflegeverhalten verantwortlich (Isles u. Wilkinson 2008). Die *Nachkommen pflegeintensiver Mütter* weisen einen *niedrigen Methylierungsgrad* des ER- $\alpha$ -Promotorgens auf. Entsprechend ist der Aktivitätsgrad der Östrogen- $\alpha$ -Rezeptoren (ER- $\alpha$ ) in der präoptischen Region des Hypothalamus erhöht, was sich wiederum positiv auf das Bin-

dungsniveau der Oxytozin-Rezeptoren in derselben Region des Hypothalamus (HT) auswirkt. Oxytozin-Rezeptoren vermitteln Laktation und mütterliches Verhalten.

Das bedeutet: wenn die ER- $\alpha$ -DNA demethyliert ist, wie dies bei den Nachkommen pflegeintensiver Mütter (high LG mothers) der Fall ist, ist die postpartale Expression von Oxytozin-Rezeptoren im HT erhöht, was mit einem intensiveren mütterlichen Pflegeverhalten einhergeht. *Die Aktivität der hypothalamischen Oxytozin-Rezeptoren ist also für das Ausmaß des mütterlichen Pflegeverhaltens bei den Nachkommen verantwortlich.* Dieser epigenetisch vermittelte Vorgang liegt der transgenerationalen Tradierung des Intensitätsniveaus mütterlichen Pflegeverhaltens zugrunde!

Umweltabhängige bzw. lebensgeschichtlich determinierte epigenetische Mechanismen wie DNA-Methylierungen und -demethylierungen und entsprechende Modifikationen der Chromatinstruktur haben bedeutsame phänotypische Auswirkungen auf das mütterliche Pflegeverhalten, welches genomunabhängig weiter tradiert wird und das Ausmaß von behavioralen Parametern wie Furchtsamkeit und Stressempfindlichkeit bestimmt.

Die hohe Bedeutung von Methylierungen der ER- $\alpha$ -Promotorregion des Oestrogen- $\alpha$ -Rezeptors wird untermauert durch die Tatsache, dass *demethylierende Substanzen (Zebularin) oder der Histondeazetylaseinhibitor Trichostatin-A* die negativen Effekte von wenig pflegeintensiven LG-Müttern aufheben, und umgekehrt die Verabreichung von Methionin, einem Methyl donor, die positiven Auswirkungen von pflegeintensiven HG-Müttern antagonisiert (Champagne et al. 2009)!

*Veränderungen der DNA-Methylierung im frontalen Kortex* von Patienten mit schizophrenen und bipolaren Psychosen sind von Mill et al. (2008) beschrieben worden, und zwar in verschiedenen Genen, welche für die glutamaterge und GABAerge Neurotransmission und für neurale Entwicklungsprozesse verantwortlich und somit schizophrenierelevant sind. U.a. fanden die Autoren bei schizophrenen Patienten eine Hypomethylierung bei einem Glutamaterezeptorgen und eine Hypermethylierung eines RNA-bindenden Proteins (MARLIN-1 Protein), welches im Gehirn stark exprimiert ist und die Produktion funktioneller GABA-Rezeptoren reguliert. Auch bei anderen schizophrenierelevanten Genen waren epigenetische Veränderungen beobachtet worden, wie z.B. DNA-Methylierungen im BDNF-Genotyp (extrahiert aus Gewebe des Frontalhirns).

Der Brain-derived-neurotrophic-factor (BDNF) gehört, wie in Kapitel 12.2 beschrieben, zu den Suszeptibilitätsgenen der Schizophrenie. Er hat eine wichtige Bedeutung für kognitive Funktionen. In Post-mortem-Untersuchungen wurden bei schizophrenen Patienten Verminderungen sowohl des BDNF-Proteins als auch von BDNFmRNA im präfrontalen Kortex und im Hippocampus gefunden (Roth et al. 2009a). *Frühe negative soziale Erfahrungen* können lang dauernde Veränderungen der DNA-Methylierung im BDNF-Gen provozieren, die wiederum mit einer reduzierten BDNF-Expression im adulten präfrontalen Kortex einhergehen (Roth et al. 2009b). Durch zentrale Administration von Zebularin, einer Substanz, welche die DNA-Methylierung hemmt, kommt es zu einer verstärkten Expression von BDNF bei misshandelten Ratten, also zu einer Normalisierung der BDNF-Expression. *Diese Befunde belegen, dass frühe soziale Einflüsse wie das mütterliche Pflegeverhalten langfristige epigenetische Konsequenzen auf die Genexpression im ZNS haben!*

Die Tatsache, dass die Konkordanz für Schizophrenie bei monozygoten Zwillingen trotz identischen genomischen DNA-Sequenzen nur bei etwa 50% liegt, wird im All-

gemeinen auf den zusätzlichen Einfluss von Umweltfaktoren zurückgeführt. Wahrscheinlich dürften hierfür jedoch eher epigenetisch bedingte strukturelle Veränderungen der DNA, z.B. durch die bereits eingangs erwähnten Methylierungs- und Demethylierungsprozesse, verantwortlich sein. In Kapitel 12.2, 12.5 und 12.8 wurde auf die bei post mortem – Untersuchungen schizophrener Patienten erhobenen Befunde einer Down-Regulierung von Reelin und Glutamatdecarboxylase (GAD67) im präfrontalen Kortex und im Hippocampus hingewiesen. Es wurde erwähnt, dass die Down-Regulierung von Reelin und Reelin mRNA in präfrontalen und hippocampalen GABAergen Interneuronen durch eine epigenetische Hypermethylierung des Reelin-promotors als Folge einer verstärkten Aktivität der DNA-Methyltransferase 1 hervorgerufen wird. Reelin wird in kortikalen GABAergen Interneuronen synthetisiert und sezerniert, welche apikale und basale dendritische spines kortikaler pyramidaler Neurone umlagern. Reelin spielt eine wichtige Rolle für die pränatale Entwicklung des Kortex und des Hippocampus sowie bei der Modulation kortikaler pyramidaler Neurone und deren dendritischen Verzweigungen. Durch die Down-Regulierung der Reelin-Expression im frontalen Kortex und im Hippocampus schizophrener Patienten werden diese wichtigen Funktionen beeinträchtigt, wodurch es zu einer Abnahme dendritischer spines der Pyramidenneuronen und des Neuropils kommt, wie dies in Kapitel 12.3, 12.4 und 12.6 beschrieben wurde!

Die GAD67 ist ein wichtiges Enzym, welches die GABA-Synthese katalysiert, es wird gleichfalls in den GABAergen Interneuronen exprimiert (vgl. Kap. 12.8). Bei schizophrenen Patienten dürfte diese Defizienz der GAD für die Beeinträchtigung der regulierenden Funktion von GABA auf die Aktivität kortikaler pyramidaler Neurone bei schizophrenen Patienten sein mit den entsprechenden negativen neurokognitiven Auswirkungen, z.B. des Arbeitsgedächtnisses (s. Kap. 12.8). Polymorphismen des GAD1-Gens sind bei kindlichen Schizophrenien beschrieben und in Zusammenhang mit Verlusten der grauen Substanz im Frontalhirn gebracht worden (vgl. Kap. 12.2).

Die DNA-Methyltransferase 1 ist bei schizophrenen Patienten in GABAergen Interneuronen des PFC und im Hippocampus überexprimiert, was mit der beschriebenen Hypermethylierung des Reelinpromotors und der Down-Regulierung von Reelin- und der GAD-mRNA korreliert (Dong et al. 2007). Im Tierversuch führt die Gabe von L-Methionin zu den gleichen Veränderungen, was sich dadurch erklärt, dass L-Methionin als Methylendonator fungiert.

Bei der Hälfte von schizophrenen Patienten, die mit L-Methionin in Dosen zwischen 10 und 20 g/die 2–3 Wochen behandelt worden waren, kam es zu einer Exazerbation der Symptomatik, wahrscheinlich verursacht durch einen Anstieg der Konzentration des Methylendonators S-Adenosyl-Methionin im ZNS, er ist der natürliche Co-Faktor für die katalytische Aktivität der DNA-Methyltransferase (Wyatt et al. 1971).

Die selektive Expression des Reelin-Gens in GABAergen Interneuronen wird reguliert durch die *epigenetische Hypermethylierung der Aminosäure Cytosin*, welche in Promotor-CpG-Inseln u.a. des Reelin- und GAD-Gens exprimiert ist, wofür die beschriebene Hyperaktivität der DNA-Methyltransferase 1 verantwortlich ist. Durch die DNA-Methyltransferase kommt es zu einer enzymatischen Hinzufügung einer Methylgruppe an Cytosin. CpG-Inseln sind kurze DNA-Stränge, in denen die Frequenz der Cytosin-Guanin-Sequenz höher ist als in anderen Regionen; das p bedeutet, dass Cytosin und Guanin durch einen Phosphodiester miteinander verbunden sind. Die Cytosin-Guanin (CpG)-Dinucleotide werden als „CpG-Inseln“ bezeichnet. Unmethy-

lierte CpG-Inseln fördern Transkriptionsprozesse, während methylierte CpG-Inseln diese umgekehrt hemmen und die Genexpression unterdrücken. Hypermethylierungen der CpG-Inseln sind häufig vorkommende Mechanismen, die zur Inaktivierung von Genen führen, welche die Zellzyklen (Teilungs- und Differenzierungsvorgänge) kontrollieren.

Die Hypermethylierung von CpG-Inseln des Reelinpromotors und des Promotors für das GAD67-Gen, bedingt durch eine verstärkte Methyltransferaseaktivität, und die damit einhergehende Down-Regulierung der Reelin- und GAD67-Expression, können sowohl durch DNA- Methyltransferaseinhibitoren als auch durch *Inhibitoren der Histondeazetylase* rückgängig gemacht werden. Es kommt dann zu einer Demethylierung der CpG-Inseln und zu einer mehrfachen Zunahme der in vitro Expression von Reelin (Veldic et al. 2005). Durch Administration von *Valproat*, einem potenten *Histondeazetylaseinhibitor*, erhöht sich die Konzentration von azetyliertem Histon in kortikalen GABAergen Interneuronen. Inzwischen gibt es erfolgreiche Versuche, *Valproat mit einer neuroleptischen Therapie zu kombinieren*. Im Übrigen konnte tierexperimentell gezeigt werden, dass durch die Administration von Histon-deazetylasehemmern direkt in den *Hippocampus* oder in die *Amygdala* Gedächtnis- und Lernvorgänge, bezogen auf furchtauslösende Ereignisse, gefördert werden (Einzelheiten siehe Sweatt 2009).

Der Zusammenhang zwischen DNA-Hypermethylierung als Folge einer verstärkten Expression von DNA-Methyltransferase in GABAergen kortikalen Neuronen bei schizophrenen Patienten lässt sich auch tierexperimentell untermauern. Durch knock down von DNA-Methyltransferase wird im Tierversuch eine Reduktion von Reelin- und GAD67mRNA in kortikalen Neuronen verhindert (Noh et al. 2005).

Bedeutsam ist, dass ein *intensives Pflegeverhalten* der sog. high LG-Mütter bei den erwachsenen Nachkommen dieser Mütter zu einer *erhöhten GAD1mRNA-Expression* im Hippocampus führt, einhergehend mit einer verminderten Cytosinmethylierung und einer verstärkten Histonazetylierung des GAD1-Promotors! Dagegen war die Expression der Methyltransferase bei den Nachkommen wenig pflegeintensiver Mütter (sog. low LG-Mütter mit verminderter Licking- und Grooming-Aktivität) signifikant gegenüber den Nachkommen von high LG-Müttern erhöht (Zhang et al. 2010).

Die beschriebenen epigenetischen Veränderungen der Reelin- und GAD67-Expression bei schizophrenen Patienten könnten evtl. zum Verständnis der *Altersbezogenheit* schizophrener Psychosen beitragen. So ist es vorstellbar, dass es um die Pubertät herum zu einer hormonell verursachten Aufregulierung des DNA-Methyltransferasepromotors kommt mit den beschriebenen Folgen.

Es wurde bereits erwähnt, dass ein *höheres Lebensalter des Vaters* zum Zeitpunkt der Konzeption das Risiko für die spätere Manifestation einer Schizophrenie bei den Nachkommen erhöht (Sipos et al. 2004). So erhöht sich das Schizophrenierisiko um das Zweifache bei einem väterlichen Alter zwischen 45 und 49 Jahren und um das Dreifache bei einem Alter von mehr als 50 Jahren (Malaspina et al. 2001). Zu ähnlichen Zahlen gelangten auch Miller et al. (2010). Die Autoren fanden jedoch zusätzlich ein erhöhtes Schizophrenierisiko für *männliche Nachkommen jüngerer Väter* (< 25 Jahre). Ursprünglich wurden für das erhöhte Risiko bei älteren Vätern teilweise De-novo-Mutationen der väterlichen Spermien verantwortlich gemacht. Inzwischen geht man davon aus, dass epigenetische Dysfunktionen, z.B. via *Alterationen des genomischen Imprinting* hierbei zusätzlich eine Rolle spielen. Als genomisches Imprinting (genomische Prägung) bezeichnet man eine elterliche (mütterliche oder väterliche) Ausprä-

gung einer genetischen Anlage. Die Vererbung erfolgt unabhängig von den klassischen Mendel'schen Gesetzen. Anders als bei der Mehrzahl der Gene, bei denen beide vererbte Kopien (Allele) exprimiert werden, werden beim genomischen Imprinting jeweils nur das mütterliche oder väterliche Allel exprimiert – und das jeweils andere unterdrückt. Das *genomische Imprinting* ist ein *epigenetischer* Prozess und unterliegt Methylierungsprozessen sowie Modifikationen der Histonbildung mit dem Ergebnis einer *monoallelen Genexpression*. Die Funktion des exprimierten Allels hängt jeweils von der elterlichen Herkunft ab. So wird das Gen, welches den Insulin – like growth factor 2 (IGF2) kodiert, ausschließlich vom väterlichen Allel exprimiert (vgl. Kap. 12.2). Wichtige klinische Beispiele für neuropsychiatrische Syndrome des Kindesalters, die auf einem genomischen Imprinting beruhen, sind das *Angelman-Syndrom* (AS) und das *Prader-Willi-Syndrom* (PWS). Beide Syndrome beruhen auf Chromosomenverlusten (Deletionen) im Chromosom 15q11-13 (Band 11 des langen Arms des Chromosoms Nr. 15). Diese Chromosomenregion enthält sowohl väterliche als auch mütterliche exprimierte Allele. Das *Angelman-Syndrom* (schwere Lernstörungen, Ataxie, Epilepsie) ist bedingt durch mütterliche De-novo-Deletionen in der genannten Chromosomenregion, während das *Prader-Willi-Syndrom* (leichte Lernstörung, muskuläre Hypotonie, Adipositas, Hypogonadismus) durch Mikro-Deletionen im Bereich 15q11-q13 des vom Vater vererbten Chromosoms 15 hervorgerufen wird (vgl. Eggers 2004).

Die am genomischen Imprinting beteiligten epigenetischen Prozesse beruhen, wie erwähnt, auf Methylierungen und Demethylierungen der DNA sowie auf Veränderungen der Chromatinstruktur. Die Methylierung von Genen führt zu deren Unterdrückung und dadurch zu einem Ausbleiben der Transkription, während letztere durch Demethylierung der DNA gefördert wird. Es sind etwa 70 autosomale Genorte bekannt, die elterlich geprägt sind, sie spielen eine wichtige Rolle für das Plazentawachstum, für die fetale Entwicklung und für die Hirnreifung (Perrin et al. 2007).

Weniger als 1% aller Gene sind elterlich geprägt. Sie werden in Abhängigkeit vom jeweiligen Elternteil in verschiedenen Geweben exprimiert; viele von ihnen im Gehirn, wo sie eine wichtige Rolle für die Hirnentwicklung spielen (Wilkinson et al. 2007).

Flanagan et al. (2006) haben eine hohe epigenetische intra- und interindividuelle Variabilität in der *männlichen Keimbahn* beschrieben, wobei sich *Unterschiede* der DNA-Methylierung als *altersabhängig* erwiesen haben, was zum Verständnis des Zusammenhangs zwischen väterlichem Alter und *Schizophrenierisiko* bei den Nachkommen beiträgt. Es ist dabei zu bedenken, dass die epigenetischen Unterschiede und entsprechend komplexe DNA-Methylierungsmuster in der Keimbahn transgenerational epigenetisch weiter tradiert, d.h. zumindest partiell von Vater oder Mutter auf den Nachkommen übertragen werden. Obwohl an diesem transgenerationalen epigenetischen Vererbungsmodus kein Zweifel besteht, ist bislang noch ungeklärt, ob sich dieser nur auf wenige Genloci begrenzt oder ob es sich um ein allgemeines genomisches Phänomen handelt (Flanagan et al. 2006).

Am Beispiel der *Stressvulnerabilität* wurde bereits darauf verwiesen, dass *frühe soziale Erfahrungen* Einfluss auf epigenetische Mechanismen haben und sich z.B. auf den Grad der hippocampalen Glukocorticoidrezeptorexpression und damit auch auf die Reagibilität und Stressempfindlichkeit der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden (HPA-Achse) auswirken. So zeigen erwachsene Nachkommen von Rattenmüttern, die perinatal ein intensives Pflegeverhalten ausgeübt haben, eine *verminderte Expression* für hypothalamisches Corticotropinreleasinghormon (CRH) und eine



entsprechend reduzierte Stressempfindlichkeit der HPA-Achse. Das Niveau des mütterlichen Pflegeverhaltens bestimmt auch das Ausmaß der DNA-Methylierung bei den Nachkommen – wie gezeigt, stellt die DNA-Methylierung des CpG-dinucleotids einen stabilen epigenetischen Marker dar. Ein *intensives mütterliches Pflegeverhalten ist mit einer Hypomethylierung des CpG-Dinucleotids assoziiert*, was wiederum, wie beschrieben, mit einer Lockerung der Chromatinstruktur (→ Aktivitätssteigerung des Chromatins), einer Aktivierung von Transkriptionsvorgängen und vermutlich mit einer erhöhten hippocampalen Glucocorticoidrezeptorgenexpression mit den bereits beschriebenen günstigen Auswirkungen auf die Stabilität der HPA-Achse einhergeht.

Diese durch positive frühe perinatale Umweltbedingungen bewirkten epigenetischen Veränderungen können bei erwachsenen Ratten durch Infusionen von Methionin, einem Vorläufer des Methylendonators S-adenosyl-methionin, wieder aufgehoben werden. Dadurch ist die Beeinflussbarkeit des epigenomischen Status (Ausmaß der DNA-Methylierung von CpG-Dinucleotiden, hippocampale Glucocorticoidrezeptorgenexpression, Stressempfindlichkeit der HPA-Achse) bei erwachsenen Nachkommen durch das Niveau des mütterlichen Pflegeverhaltens belegt worden (Weaver et al. 2005).

Auf der *Verhaltensebene* ist ein intensives mütterliches Pflegeverhalten während der ersten Lebenswoche bei den Nachkommen mit *geringerer Stressempfindlichkeit und Furchtsamkeit* assoziiert (Kaffman u. Meaney 2007). Dies korreliert *neuropathologisch* mit einer vermehrten hippocampalen Neurogenese und einer erhöhten Synapsendichte, und *verhaltensphysiologisch* mit einer verbesserten kognitiven Leistungsfähigkeit in Stress-Situationen (Weaver et al. 2006). Champagne et al. (2008) konnten durch histologische Untersuchungen bei erwachsenen Nachkommen von weiblichen Nagetieren, die ein intensives Pflegeverhalten praktiziert haben (high LG-mothers = intensive licking und grooming-Mütter), eine erhöhte Dichte der Dendriten hippocampaler pyramidalen CA1-Neurone und der entsprechenden Synapsen nachweisen, was bei den Nachkommen wenig pflegeintensiver (low LG-mothers) nicht der Fall war.

Die referierten epigenetischen Auswirkungen früher Sozialisationserfahrungen fußen auf tierexperimentelle Studien bei Rattenmüttern und ihren Nachkommen. Aber auch bei Menschen konnte ein Zusammenhang zwischen aversiven frühkindlichen Lebenserfahrungen und epigenetischen Veränderungen nachgewiesen werden. Ähnlich wie bei Nachkommen von Nagern verändern auch bei Menschen soziale Stressoren wie durchgemachte sexuelle Missbrauchserlebnisse die Expression von Promotorregionen der Glucocorticoidrezeptorgene (NR3C1) im Hippocampus. So fanden McCowan et al. (2009) Unterschiede bei Suizidanten mit und ohne durchgemachten Missbrauchserfahrungen: erstere wiesen bei post mortem Untersuchungen des Hippocampus eine *verstärkte Cytosinmethylierung der CpG-dinucleotide* in der NR3C1-Promotorregion und entsprechend verminderte Konzentrationen der Glucocorticoidreceptor mRNA auf, während dies bei Suizidanten ohne Missbrauchserfahrungen nicht der Fall war.

Es ist aus verhaltensphysiologischen und entwicklungspsychologischen Untersuchungen sowohl bei Tierjungen (Nager, Primaten), als auch bei Säuglingen und Kleinkindern bekannt, welch hohe Bedeutung optimale frühe Umweltbedingungen mit einem reichhaltigen Angebot an sensorischen Stimuli für die Hirnentwicklung und für frühe Lernprozesse (Verarbeitung von Umwelterfahrungen) haben. Die Arbeitsgruppe um Fischer et al. (2007) konnten nun nachweisen, dass die positiven Auswir-



kungen eines reichhaltigen sensorischen Umweltangebots auf frühe neurokognitive Entwicklungsvorgänge durch *epigenetische Mechanismen*, nämlich eine *Steigerung der Histonazetylierung im Hippocampus*, zumindest mitbedingt sind, und dass ein reichhaltiges Umweltangebot das räumliche Gedächtnis bei Mäusen verbessert. Reichhaltigkeit der Umweltstimuli und Verabreichung von Histondeazetylasehemmern wirken *synergistisch* und können sogar bei bereits eingetretener Neurodegeneration von ZNS-Strukturen, die für Lern- und Gedächtnisprozesse zuständig sind, zu deren Verbesserung beitragen (Abel u. Zukin 2008).

**Zusammenfassend** lässt sich also feststellen, dass

- *frühe umweltbedingte Erfahrungen Auswirkungen auf epigenetische Prozesse* haben, z.B. auf die DNA-Methylierungsmuster und/oder auf Modifikationen der Chromatinstruktur, wobei zwischen beiden Vorgängen, wie beschrieben, enge interaktive Wechselwirkungen bestehen,
- epigenetische Veränderungen der DNA-Methylierung und Histonazetylierung weitgehende Auswirkungen auf die *Genexpression* und somit auf das Aktivitätsniveau von Genen und entsprechend auf die Proteinsynthese haben,
- epigenetische Einflüsse auf das menschliche Genom sowie frühe Beziehungserfahrungen langfristige Effekte auf menschliches Verhalten im Allgemeinen und psychiatrische Erkrankungen im Besonderen haben, wie z.B. depressive Störungen, Suizidalität oder schizophrene Psychosen, welche sich erst nach einer mehrjährigen Latenz in verschiedenen Altersphasen manifestieren (s.a. Kap. 12.12).
- epigenetische Veränderungen haben zwar langfristige Auswirkungen auf die psychische Stabilität des Individuums, sind aber potentiell reversibel und können sowohl durch Modifikationen des elterlichen Fürsorgeverhaltens (evtl. früher Milieuwechsel) als auch durch pharmakologische Einflüsse (Inhibitoren der DNA-Methylierung oder der Histondeazetylierung) z.T. rückgängig gemacht werden.

### 12.11 Psychosoziale Faktoren

Die Beurteilung der ätiopathogenetischen Valenz psychosozialer Faktoren für die Schizophrenie ist nicht einfach. Im letzten Kapitel ist die Bedeutung pränataler Stressoren beschrieben worden. In diesem Zusammenhang ist ergänzend die nordfinnische Geburtskohortenstudie zu erwähnen, die gezeigt hat, dass *Unerwünschtheit* und *emotionale Ablehnung* der Kinder durch die Eltern das spätere Schizophrenierisiko für diese Personen um das 2,4-fache erhöht (Myhrman et al. 1996)! In derselben Studie wurde gefunden, dass Kinder von Müttern mit einer *antenatalen Depression* ein um den Faktor 1,5 erhöhtes Schizophrenie-Risiko aufweisen (Mäki et al. 2005). Diese Befunde verweisen darauf, dass auch negative frühkindliche Bindungserfahrungen risikorehöhende Auswirkungen haben können.

Frühe Beziehungsstörungen persistieren allerdings weiter und bestimmen die Familienatmosphäre und das *emotionale Familienklima*, in dem das Kind aufwächst. Ist das Eltern-Kind-Verhältnis durch Empathie, Einfühlungsvermögen in die jeweiligen Bedürfnisse des Kindes, Fürsorglichkeit und Verantwortungsgefühl bestimmt, so kann das Kind in einer Atmosphäre des Grundvertrauens aufwachsen, welches ihm Sicherheit und Zuversicht garantiert.

In der Postnatalperiode und anschließend in den ersten Lebenswochen und -monaten legen die intuitive Reaktionsbereitschaft und Empathiefähigkeit der Bezugspersonen im fortwährenden emotionalen Austausch mit dem Säugling und Kleinkind den Grundstein dafür, dass das junge Individuum „prototypische Repräsentanten von

affektbesetzten interaktiven Erfahrungen ausbilden kann“ (Emde 1999). *Die empathische Empfänglichkeit der Mutter und ihr reflexives Verständnis für die kommunikativen Signale ihres Kindes* bewirken, dass diese Erfahrungen sich verfestigen. Dadurch wird es dem Kind ermöglicht, allmählich eine *Konzeption von der Wirklichkeit* zu entwickeln. Gleichzeitig wird die spätere Fähigkeit zu einer adäquaten Auseinandersetzung mit der Realität grundgelegt. Damit einher geht die sich ebenfalls immer weiter herausdifferenzierende *Fähigkeit zur sozialen Perspektivenübernahme*, welche sich darin zeigt, dass sich das heranwachsende Individuum in die Vorstellungswelt, die Absichten, Wünsche und Gestimmtheiten des Gegenübers hineinversetzen kann und die Welt aus dessen Perspektive zu sehen vermag, ohne jedoch den eigenen Standpunkt aufzugeben. Dieses role-taking wird durch die immer wieder erfahrene empathische Haltung der Mutter ermöglicht, die ihrerseits in der Lage ist, die Bedürfnislage ihres Kindes aus dessen und nicht aus der eigenen Perspektive heraus wahrzunehmen und zu interpretieren. Eine solche Mutter projiziert also nicht aus der eigenen Kindheit stammende unerfüllt gebliebene Wünsche und Bedürfnisse auf ihr Kind, um diese stellvertretend bei ihm zu befriedigen.

Gelingt dieser Entwicklungsprozess, sind wesentliche Voraussetzungen dafür geschaffen, dass das heranwachsende Individuum ein hinreichendes Ausmaß an gesunder *Ich-Stärke* und *Vertrauen in die eigenen Fähigkeiten* entwickelt und ein realitätsadäquates Verhältnis zur persönlichen und dinglichen Umwelt („Weltverhältnis“, „Realitätsbezug“) aufbauen kann. Das sind *wichtige Ressourcen*, die als *protektiv* in Bezug auf die Gefahr eines psychotischen Einbruchs angesehen werden können. Wie in Kapitel 9 beschrieben, weisen schizophrene Kinder und Jugendliche jedoch in ihrer prä-morbiden Entwicklung häufig Wesenszüge wie *Ich-Schwäche*, vermindelter Durchsetzungsfähigkeit, *Selbstunsicherheit*, *geringe soziale Kompetenzen*, Kontaktschwäche, *Introvertiertheit* und einen *gestörten Realitätsbezug* u.U. mit wahnhaften Verzerrungen der eigenen Wahrnehmung von der Außen- und Innenwelt auf.

Auch in den *intrafamiliären Beziehungen* schizophrener Kinder und Jugendlicher sind immer wieder Besonderheiten beschrieben worden, die als typisch für Kommunikations- und Bindungsstile bei Familienmitgliedern mit einem schizophrenen Angehörigen angesehen wurden. So haben Bateson et al. (1956) die sog. „*Double-Bind-Hypothese*“ entwickelt und damit intrafamiliäre Interaktionsmodi beschrieben, die durch überenge emotionale Bindungen mit gegenseitiger Überbesorgtheit um das Wohlergehen des Gegenübers gekennzeichnet seien. Auch seien v.a. die averbalen, impliziten zwischen Eltern und Kind ausgetauschten Botschaften widersprüchlich und für das Kind verwirrend. Hierbei dürfte es sich allerdings um ein *ubiquitäres Phänomen menschlicher Interaktionen* handeln, denen *keine spezifische Bedeutung für die Schizophrenie* zukommt.

Von Leff et al. (1989) wurde ein intrafamiliärer Kommunikationsstil beschrieben, der als pathognomonisch für Familien mit einem schizophrenen Angehörigen angesehen wurde, durch überstarke wechselseitige emotionale Verstrickungen gekennzeichnet sei und mit dem Begriff „*High Expressed Emotions (HEE)*“ belegt wurde. Beobachtet wurden eine *emotionale Überinvolviertheit* oft verbunden mit einer einengenden *Überfürsorglichkeit* (meist der Mütter) auf der einen und eine *kritisch-distanzierte Einstellung* (meist des Vaters) auf der anderen Seite. Solche Interaktionsstile wurden in verschiedenen Ländern und Kulturen beschrieben und als pathognomonisch für Familien mit einem schizophrenen Patienten angesehen (Kuipers und Bebbington 1988).

Inzwischen ist weitgehend akzeptiert, dass solche Beziehungsstile durchaus charakteristisch sind und *soziale Stressoren* darstellen, die bei entsprechend vulnerablen Individuen die Manifestation einer schizophrenen Psychose triggern können. Gesichert ist, dass sie die *Rückfallneigung* schizophrener Episoden fördern. Leff et al. (1989) beobachteten, dass die Rückfallrate bei Familien mit hohen EE bei 55% und solchen mit niedrigen EE nur bei 13% liegt.

Das Ausmaß der emotionalen Involviertheit in den betreffenden Familien lässt sich mit dem „*Camberwell Family Interview (CFI)*“ objektivieren. Die entsprechenden Kriterien können operationalisiert werden, sie sind somit empirisch überprüfbar. Durch kontrollierte Studien konnten die Untersuchungsergebnisse über Rückfallraten bei HEE- versus LEE-Familien größtenteils repliziert werden (Falloon et al. 1985, Hogarty et al. 1986, Kuipers und Bebbington 1988, Leff et al. 1989).

In einer *prospektiven Untersuchung* über einen Zeitraum von 15 Jahren bei 64 Jugendlichen und deren Familien hat Goldstein (1987) verschiedene Variablen untersucht und miteinander in Beziehung gebracht: manifeste Verhaltensauffälligkeiten bei den Jugendlichen, intrafamiliärer Kommunikationsstil (communication deviance, CD), Umgang der Familienmitglieder mit Affekten (affective style, AS) und die emotionale Involviertheit der Familienmitglieder (EE). Nach 15 Jahren konnten 54 der ursprünglich 64 Familien erneut exploriert und folgende Beobachtungen gemacht werden:

1. Die Art der Verhaltensstörung zu Beginn der Untersuchung hatte nur einen geringen Vorhersagewert für die Entwicklung einer Schizophrenie.
2. Die beste Vorhersage war möglich durch eine Kombination aus CD und AS.

In der EE Forschung mussten in den letzten Jahren auch einige Einschränkungen der Interpretationen vorgenommen werden. Zunächst ergaben sich Hinweise, *dass auch HEE keineswegs spezifisch sind für Angehörige eines Schizophreniepatienten*, ähnliche Verhaltensweisen fanden sich z.B. auch bei Angehörigen von depressiv Erkrankten. Außerdem war das Merkmal „emotionale Überinvolviertheit“ vor allem zu Beginn der Erkrankung und die kritisch ablehnende Haltung der Angehörigen erst im späteren Verlauf zu beobachten. Letztere Einstellungen bezogen sich vor allem auf die Negativsymptomatik (Antriebschwäche, sozialer Rückzug) – Stirling et al. (1991), Röpcke (1996). King (2000) hat in einer methodisch überzeugenden Arbeit daraus *geschlossen*, dass HEE nicht die Ursache, sondern eher die Folge einer Symptomverschlechterung darstellen, wobei Wechselwirkungen allerdings nicht auszuschließen sind. Einige Autoren konnten keinen Zusammenhang finden zwischen HEE und Rezidivraten (Stirling et al. 1991). Nach Hahlweg (1995) sollten die Annahmen über eine unidirektionale Beziehung der Expressed Emotions und dem schizophrenen Krankheitsverlauf aufgegeben werden zu Gunsten eines *interaktiven Zusammenhangs*, der die Perspektive des Patienten stärker berücksichtigt.

## 12.12 Ätiologisch bedeutsame Stressoren

Es wurde bereits darauf hingewiesen, und es kann nicht oft genug betont werden, dass ein *komplexes Zusammenwirken genetischer und nicht-genetischer (Umwelt)Faktoren* für die Verursachung schizophrener Psychosen verantwortlich ist. Zu letzteren gehören u.a. die besprochenen prä-, peri- und postnatalen Risikofaktoren, psychosoziale Stressoren, Aufwachsen in einer Großstadt, Migrationshintergrund, Alter des Vaters

bei der Geburt des später Erkrankten etc. Im vorausgegangenen Kapitel wurden *epigenetische Veränderungen* besprochen, welche durch *ungünstige frühe Lebensbedingungen* hervorgerufen werden.

In einer *prospektiven Geburtskohortenstudie* an 6.437 Kindern und deren Eltern stellten Schreier et al. (2009) ein etwa zweifach erhöhtes Risiko für die Manifestation psychotischer Symptome bei 12-jährigen Kindern fest, wenn sie im Alter zwischen 8 und 10 Jahren Opfer von physischer und/oder psychischer Gewalt durch die Peergroup waren (OR 1,94). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Campbell und Morrison (2007) sowie Lataster et al. (2006). An der Studie von Schreier et al. (2009) nahmen die Eltern ab der Schwangerschaft teil, und die Kinder wurden ab dem Alter von 7 Jahren in jährlichen Abständen bis zum Alter von 12,9 Jahren untersucht.

Bedeutsame *frühkindliche Stressoren* sind durchgemachte *körperliche Misshandlungen, emotionale Vernachlässigungen und sexuelle Missbrauchserlebnisse* (Bendall et al. 2008, Read et al. 2005). Zwei große repräsentative nationale Studien aus den USA und Großbritannien haben einen Zusammenhang zwischen multiplen psychotraumatischen Kindheitserfahrungen und einem späteren Schizophrenierisiko belegen können (Bebbington et al. 2004, Shevlin et al. 2008). Der Untersuchung von Bebbington et al. (2004) lagen Interviews mit 8.580 Erwachsenen zugrunde. Die Autoren fanden bei den 60 Partizipanten der Studie, welche die Kriterien für eine schizophrene Psychose erfüllten, eine signifikant erhöhte Prävalenz durchgemachter Missbrauchserfahrungen (OR: 2,9,  $p = 0,008$ ).

Eine prospektive Studie von Janssen (2004) an 4.045 Erwachsenen ergab ebenfalls einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen sexuellem Missbrauch, körperlicher Misshandlung, emotionaler und physischer Vernachlässigung und späterer Psychosemanifestation. Allerdings wies das Alter der untersuchten Probanden eine große Streubreite auf (18–65 Jahre), was unerwünschte Alters- und Kohorteneffekte wahrscheinlich macht. Deshalb sind altersbezogene einheitliche Stichproben sinnvoll. So haben Spauwen et al. (2006) ihre Stichprobe auf Adoleszenten und junge Erwachsene ( $n = 2.524$ ) im Alter zwischen 14 und 24 Jahren beschränkt. Es handelt sich hierbei um eine *prospektive Studie*, die sich über einen Zeitraum von durchschnittlich 42 Monaten erstreckte. Dabei ergab sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen erlittenen Traumatisierungen und dem Auftreten psychotischer Symptome (OR: 1,9) in einer dosisabhängigen Weise, d.h. je häufiger und schwerer die erlittenen Traumata, desto stärker ausgeprägt die psychotischen Symptome. Bemerkenswerter Weise bestand kein Zusammenhang zwischen Traumaerfahrungen und bipolaren oder monopolen affektiven Psychosen! Die Probanden, die über *sexuelle Missbrauchserlebnisse* berichteten, hatten ein im Vergleich zu solchen ohne Missbrauchserfahrungen signifikant erhöhtes Risiko für das Auftreten psychotischer Symptome im Zeitraum der Verlaufsperiode (OR: 1,6). In einer weiteren Untersuchung an insgesamt 1.290 Jugendlichen fanden Lataster et al. (2006) ebenfalls einen dosisabhängigen Zusammenhang zwischen erlittenen körperlichen Misshandlungen (OR 2,9) sowie sexuellen Missbrauchserfahrungen (OR 4,8) und psychotischen Symptomen. Eine *retrospektive* Erhebung an 17.337 Kaliforniern zeigte, dass frühkindliche körperliche, sexuelle und emotionale Missbrauchserfahrungen das Risiko für das spätere Auftreten von Halluzinationen bis auf das 4,7fache erhöhte (Whitfield et al. 2005).

Eine ausschließlich auf *Adoleszenten* im Alter zwischen 12 und 15 Jahren ( $n = 211$ ) bezogene Untersuchung ergab signifikante Zusammenhänge zwischen der Manifesta-

tion psychotischer Symptome in der Frühadolescenz und erlittenen körperlichen und sexuellen Misshandlungen ( $p < 0,05$ ), wobei auch das Erleben häuslicher (intrafamiliärer) Gewalt mit einbezogen wurde (Kelleher et al. 2008). Jugendliche, die als Kind Opfer physischer Misshandlungen waren oder häusliche Gewalt erlebt hatten, hatten gegenüber der Kontrollgruppe ein sechsfach bzw. zehnfach erhöhtes Risiko, in der Adoleszenz psychotische Symptome zu entwickeln. Die risikoerhöhenden psychosozialen Stressoren scheinen mehrheitlich besonders dann wirksam zu sein, wenn sie vor dem Eintreten ins Erwachsenenalter einwirken (Houston et al. 2008, Collip et al. 2008, de Loore et al. 2007).

Misshandlungs- und Vernachlässigungserfahrungen machen ein Kind *vulnerabel für kognitive und psychische Dysfunktionen*, und es gibt Untersuchungen, welche einen Zusammenhang zwischen solchen aversiven Kindheitserlebnissen und der späteren Manifestation einer Schizophrenie in der Adoleszenz oder im Erwachsenenalter nahe legen (u.a. Bremner 2003). MRT- Untersuchungen bei Erwachsenen mit durchgemachten Missbrauchserfahrungen zeigen Veränderungen in schizophrenierelevanten Hirnregionen wie Frontalhirn, Corpus callosum, Amygdala, Locus coeruleus, Hippocampus, HPA- Achse und Zerebellum (u.a. De Bellis 2005, Gunnar u. Quevedo 2007).

Eine Übersicht über die Beziehungen zwischen traumatischen Erlebnissen in der Kindheit und späterer Psychosemanifestation anhand großer Kohortenstudien gibt Tabelle 78.

Die Frage, ob ein *kausaler Zusammenhang* zwischen durchgemachten traumatisierenden Erfahrungen und der späteren Manifestation psychotischer Symptome besteht, muss bislang noch mit Zurückhaltung und vorsichtig gestellt werden, zumal einige Untersuchungen zu diesem Thema durchaus methodische Schwächen aufweisen – s. kritische Übersicht von Bendall et al. 2008 und Morgan u. Fisher (2007). Dies gilt v.a. für retrospektive Studien an größeren Populationen mit großer Altersstreuung. Prospektive Studien beinhalten aber auch methodische Probleme, weil die Evaluation und Aufdeckung gerade von sexuellen Missbrauchswiderfahrnissen nur mit allergrößter Behutsamkeit und Vorsicht vorgenommen werden können – und die Dunkelziffer hier auch sehr hoch ist. Im Übrigen kam eine soeben erschienene metaanalytische Studie, in welcher 37 Fall-Kontroll- und Kohortenstudien mit insgesamt 3.162.318 Studienteilnehmern ausgewertet wurden, zu einem negativen Ergebnis, d.h. es konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen sexuellem Missbrauch und Lebenszeitdiagnose einer Schizophrenie nachgewiesen werden (Chen et al. 2010).

Für einen Zusammenhang zwischen durchgemachten traumatisierenden Misshandlungs- und Missbrauchserfahrungen und einem erhöhten späteren Schizophrenierisiko sprechen jedoch *neurobiologische Äquivalente frühkindlicher traumatogener Stresserfahrungen*. Letztere führen zu Alterationen der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden (HPA)-Achse mit erhöhter Corticosteroidsekretion, welche wiederum mit *hippocampalen Schädigungen* einhergeht (Volumendefizite, Abnahme der Neuronendichte und dendritischer Synapsen). Der Hippocampus enthält eine hohe Dichte an Glucocorticoidrezeptoren und spielt eine bedeutsame Rolle im Feedback-System, welches die Aktivität der HPA-Achse moduliert. Auch kommt es durch Stresseinwirkung zu einer verminderten Expression neurotropher Faktoren, wie zum Beispiel des BDNF (brain derived neurotrophic factor), der eine Schlüsselrolle bei der *Regulation mesolimbischer dopaminerger Bahnen* spielt und u.a. die Dopaminfreisetzung im *N. accumbens*

erleichtert (Berton et al. 2006), was die Verursachung schizophrener Psychosen begünstigt. Außerdem kommt es durch Stresseinwirkung zu einer Störung der NMDA-abhängigen neuronalen Plastizität des Hippocampus (Lawrie et al. 2008).

Auf die Auswirkungen negativer früher Umwelteinflüsse auf die hippocampale Expression von Glucocorticoidrezeptorgenen und entsprechende histologische Veränderungen im Hippocampus ist ausführlich in Kapitel 12.10 eingegangen worden.

Eine Beziehung zwischen *Bindungsunsicherheit* und reduzierter neuronaler Zelldichte im Hippocampus ist inzwischen histologisch belegt (Quirin et al. 2009). Diese Befunde stehen in guter Übereinstimmung mit molekularbiologischen Untersuchungen, welche ursächliche Zusammenhänge zwischen elterlicher Fürsorge und epigenetischer Regulation der hippocampalen Glucocorticoidrezeptorexpression am Beispiel sexueller Missbrauchserfahrungen aufgezeigt haben (McGowan et al. 2009).

Konvergent mit den zitierten molekularbiologischen Veränderungen im Hippocampus sind auch neuro-pathoanatomisch-strukturelle Veränderungen im Bereich limbischer Strukturen wie Hippocampus und Amygdala sowie im linken Neokortex als Folge früher Stresserfahrungen wie Kindesmisshandlung (Teicher et al. 2003). Im Übrigen wirken sich frühe Stresserfahrungen bei nicht-menschlichen Primaten nicht unmittelbar sondern erst nach einem *längeren Zeitintervall* im Verlauf späterer Entwicklungsphasen in Form von Störungen der synaptischen Entwicklung des Hippocampus aus (Andersen u. Teicher 2004, Spinelli et al. 2009).

Eine besondere Bedeutung für die Pathophysiologie der Schizophrenie und indirekt für die Neutralisierung von Stresshormonen kommt den *Membranphospholipiden* zu. Bei schizophrenen Patienten wurde eine signifikante Erniedrigung von Apolipoprotein D (ApoD) im Serum nachgewiesen, während im DLPFC und im Caudatum sowohl bei schizophrenen Patienten als auch bei Patienten mit bipolaren Psychosen eine erhöhte ApoD-Expression gefunden wurde (Thomas et al. 2001). Dem ApoD wird eine neurotrophe bzw. neuroprotektive Funktion zugeschrieben. Es beeinflusst die Zusammensetzung von Membranphospholipiden, welche eine kritische Rolle bei den Zellfunktionen spielen. Veränderungen des Metabolismus der Membranphospholipide wiederum haben negative Auswirkungen auf neurale Reifungs- und Entwicklungsprozesse, insbesondere auf die synaptische Organisation. Im Übrigen ist ApoD in der Lage, mehrere hydrophobe Liganden, insbesondere steroidale (Stress-)Hormone zu binden.

Psychosoziale Stressoren wie in der frühen Kindheit erlittene schwerwiegende Traumatisierungen können, wie oben ausgeführt, eingreifende neurobiologische, speziell neurohormonelle Auswirkungen haben. Umgekehrt sind diese Auswirkungen bei günstigen frühen Umwelterfahrungen positiv. So führt ein intensives Pflegeverhalten im Tierversuch zu einer lebenslang anhaltenden Aufregulierung hippocampaler und präfrontaler Glucocorticoidrezeptoren, was zu einer Stabilisierung der HPA-Achse führt und sie unempfindlicher macht gegenüber Stresssituationen. Dies drückt sich in einer verminderten hormonellen Stressreaktion aus (erniedrigte ACTH- und Cortisolspiegel) – Ogren und Lombroso 2008a. Die Nachkommen von pflegeintensiven Rattenmüttern zeigen eine geringere Stressempfindlichkeit der HPA-Achse im Vergleich zu den Nachkommen wenig pflegeintensiver Muttertiere. Rattenjunge, die ein intensives Pflegeverhalten erlebt haben, sind im Erwachsenenalter weniger ängstlich und zeigen ein gesteigertes Explorationsverhalten – vgl. hierzu Kapitel 12.10, in dem ausführlicher auf diese Zusammenhänge eingegangen wurde.

Tab. 78 Zusammenfassende Ergebnisse verschiedener Kohortenstudien über Zusammenhänge zwischen kindlichen Traumata und späteren Psychosen (nach Morgan u. Fisher 2007)

Studiendesign		Stichprobe	Messung des Kindheits-traumas	Messung des Outcomes	Anzahl	Anzahl des Outcomes	Messung des Effekts
Spataro et al. (2004)	Prospektive Kohortenstudie	1.612 sexuell missbrauchte Kinder (davon 1327 weiblich, 285 männlich); 3.139-745 Kontrollgruppe	Audioaufnahmen durchgeführt vom „Victorian Institute of Forensic Medicine“	Registrierte Fälle des „Victorian Institute“	1.612 Fälle identifizierter sexueller Missbrauch	113.907 mit Psychiatrieerfahrung (davon 113.707 Kontrollgruppe und 200 Missbrauchsfälle)	Relatives Risiko einer schizophrenen Störung in der Kontrollgruppe vs. schizophrenen Störung innerhalb der Fälle, die sexuell missbraucht wurden: RR 1,2 (0,7–2,1)
		8.580 Erwachsene zwischen 16–74 Jahren. Rekrutiert durch „The Second British National Survey of Psychiatric Morbidity“	Befragte weisen hohe Rate an stressvollen Lebensereignissen auf, einschließlich sexuellem Missbrauch (erhoben über die gesamte Lebensspanne)	2 stufiges Vorgehen in Bezug auf das aktuelle Vorhandensein einer psychischen Störung: 1. Psychosis Screening Questionnaire 2. Positiv und negativ diagnostizierte Fälle wurden anschließend durch SCAN interviewt	2.982 (3,5%) mit einer psychischen Störung, die nicht in den Zusammenhang mit sexuellem Missbrauch gebracht wird; 21 (34,5%) mit einer psychotischen Störung, die mit sexuellem Missbrauch in Verbindung gebracht werden kann	60 mit einer wahrscheinlichen oder definitiven psychotischen Störung	Sexueller Missbrauch vs. Kein Missbrauch: Adj. OR* 2,9 (1,3–6,4)
Janssen et al. (2004)	Prospektive Kohortenstudie	4.045 Erwachsene zwischen 18–64 Jahren. Rekrutiert durch „Netherlands Mental Health and Incidence Study“	Befragung über vorhandene Erlebnisse mit emotionalem, physischem oder sexuellem Missbrauch vor dem 16. Lebensjahr; ermittelt anhand eines 4-Item semistrukturierten Interviews. (Gegenwärtig oder in der Vergangenheit, Auftretenshäufigkeit)	CIDI, zusätzlich 2 Items von BPRS und CAN. 3 Outcome Gruppen: 1. BPRS irgendeine Psychose 2. BPRS pathologisches Level 3. behandlungsbedürftige Störung	423 (10,5%) schilderten sexuellen Missbrauch im Kindesalter; 260 (61,5%) Frauen	Psychose Outcome im Followup: BPRS irgendeine Psychose: n = 38 (0,94%). BPRS pathologisches Level: n = 10 (0,25%). behandlungsbedürftige Störung n = 7 (0,17%)	Missbrauch vs. Kein Missbrauch: BPRS irgendeine Psychose Adj. OR 2,5 (1,1–5,7) pathologisches Level Adj. OR 9,3 (2,0–43,6) behandlungsbedürftige Störung Adj. OR 7,3 (1,1–49,0)



Studiendesign		Stichprobe	Messung des Kindheits-traumas	Messung des Outcomes	Anzahl	Anzahl des Outcomes	Messung des Effekts
Whitfield et al. (2005)	Querschnitts-Studie	17.337 Versuchspersonen (Durchschnittsalter 57 Jahre); rekrutiert durch „Adverse Childhood Experiences study“	Selbstauskünfte anhand von Fragebögen. Erhebung über erlebten Missbrauch vor dem 19. Lebensjahr	Fragen zur Bestimmung der Lebenszeitprävalenz von Halluzinationen	Emotionaler Missbrauch: 13% Körperliche Misshandlung: 27% Sexueller Missbrauch: 25%	Lebenszeitprävalenz von Halluzinationen: 2% Emotionaler Missbrauch: Adj. OR 2,3 (1,8–3,0) Körperliche Misshandlung: Adj. OR 1,7 (1,4–2,1) Sexueller Missbrauch: Adj. OR 1,7 (1,4–2,1)	Risiko einer jemals erlebten Halluzination: Emotionaler Missbrauch: Adj. OR 2,3 (1,8–3,0) Körperliche Misshandlung: Adj. OR 1,7 (1,4–2,1) Sexueller Missbrauch: Adj. OR 1,7 (1,4–2,1)
Spauwen et al. (2006)	Prospektive Kohortenstudie	2.524 Versuchspersonen zwischen 14–24 Jahren, rekrutiert durch „Early Developmental Stages of Psychopathology study“	CIDI	Einschätzung mit Hilfe der 15 M-CIDI Psychose Items. Psychose outcome wurde definiert als „broad“ (> 1 psychotische Symptome) „medium“ (> 2 psychotische Symptome), „narrow“ (> 3 psychotische Symptome)	Irgendein Trauma: n = 491 (19,5%) Sexueller Missbrauch n = 39 (1,5%)	Psychotische Symptome „broad“ n = 441 (17,5%) „medium“ n = 183 (7,3%), „narrow“ n = 85 (3,4%)	„Narrow“ Psychose Irgendein Trauma: Adj. OR 1,89 (1,16–3,08) Sexueller Missbrauch: Adj. OR 1,55 (0,74–5,08) Körperliche Misshandlung: Adj. OR 2,14 (1,18–3,89) Vergewaltigung: Adj. OR 2,26 (0,55–9,21)

CIDI: Composite International Diagnostic Interview; BPRS: Brief Psychiatric Rating Scale; CAN: Camberwell Assessment of Need; SCAN: Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry.

Dass Stress eine Rolle bei der Entstehung von paranoiden Wahnsymptomen spielt, konnte durch eine experimentelle Studie bei gesunden Probanden von Lincoln et al. (2009) belegt werden. Auch benötigen schizophrene Patienten eine *stressarme, strukturierte Umgebung*, da sonst die Rückfallgefahr erhöht sein kann (vgl. Kap. 12.11). Dies ist u.a. durch eine *erhöhte Empfindlichkeit* gegenüber alltäglichen Stress-Situationen bedingt (van Winkel et al. 2008). Im Sinne des Neural-Diathesis-Stress-Modells von Walker und Diforio (Walker et al. 2008, Jones und Fernyhough 2007) ist es vorstellbar, dass *situative Stressoren auf eine erhöhte genetische Vulnerabilität treffen*, was zur Auslösung schizophrener Psychosen prädestiniert. Aber auch Rückfälle (Rezidive) können durch Stress-Situationen getriggert werden. So beobachtete Harris (1987) bei Patienten, die kurz vor einem Rückfall standen, eine im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden um das zwanzigfache erhöhte Häufigkeit von bedrohlichen Ereignissen (u.a. sexuelle Belästigungen). Replikationsstudien bestätigten die Befunde (Bentall et al. 2001).

Die erhöhte Stressvulnerabilität bei schizophrenen Patienten dürfte, wie in früheren Kapiteln dargelegt, z.T. durch Regulationsstörungen der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse) bedingt sein. Dafür sprechen auch neuroanatomische Befunde einer Volumenminderung und geringeren Plastizität des Hippocampus bei schizophrenen Patienten (vgl. u.a. Kap. 12.3–12.6). Denn zwischen der Expression hippocampaler Glucocorticoidrezeptoren und HPA-Funktionen bestehen enge Wechselbeziehungen (s. Kap. 12.10). Außerdem bestehen synergistische Interaktionen zwischen HPA-Aktivität und der Aktivierung dopaminerger Neuronenverbindungen, z.B. im mesolimbischen System (Marinelli et al. 2006).

Einige Studien kamen zu dem Ergebnis, dass *sexuelle Missbrauchserfahrungen und emotionale Vernachlässigung die Funktion der HPA-Achse beeinträchtigen* (de Bellis et al. 1994, Tarullo u. Gunnar (2006). Auch hierzu ist in Kapitel 12.10 Detailliertes ausgeführt worden.

Es ist also davon auszugehen, dass es *durch frühe und schwere Traumatisierungen* sowie durch gravierende emotionale Mangelserfahrungen zu einer *bleibenden Stressempfindlichkeit* und zu einer *Sensitivierung des Individuums* gegenüber belastenden Lebensereignissen kommt, welche wiederum die *Anfälligkeit für psychotische bzw. psychotiforme Symptome erhöht* (Collip et al. 2008). Hierfür sprechen sowohl tierexperimentelle als auch klinisch-pharmakologische Untersuchungen, die ergeben haben, dass Einschränkungen und Unterbrechungen postnataler Aufzucht- und Pflegebedingungen zu tiefgreifenden und andauernden Veränderungen der Reagibilität mesokortikaler dopaminerger Neurone auf Stress führen (Brake et al. 2004, Hall et al. 1999, Pani et al. 2000, Pruessner et al. 2004, Soliman et al. 2008) (vgl. auch Kap. 12.1 und 12.8).

Im Übrigen führen Stress-Situationen zu einer vermehrten Dopaminfreisetzung im ventralen und dorsalen Striatum sowie im medialen frontalen Kortex (Abercrombie et al. 1989) also zu einer hyperdopaminergen Situation, wie sie bei schizophrenen Psychosen zu beobachten ist (vgl. Kap. 12.8 und Heinz u. Schlagenhaus 2010). In Kapitel 12.8 wurde beschrieben, dass eine Dysregulierung des subcorticalen Dopaminsystems zu einer verstärkten Reagibilität auf externe und interne Stressoren führen kann. Der Einfluss von sozialen Stressfaktoren auf dopaminerge Funktionen ist auch in Experimenten an nicht-menschlichen Primaten belegt worden. So zeigen dominante Primaten eine höhere D<sub>2</sub>-Rezeptor-Verfügbarkeit und einen niedrigen Dopaminturnover, während bei subordinierten und stresslabilen Primaten das Gegenteil der Fall ist (Grant et al. 1998).

Ein Risikofaktor, der zunehmend an Bedeutung gewinnt, ist der Konsum von *Cannabis*, der vor allem bei Jugendlichen sehr verbreitet ist, die Prävalenzzahlen in europäischen Ländern liegen bei 5–15% der Altersgruppe, wobei ein shift zu jüngeren Kindern zu verzeichnen ist (Henquet et al. 2005). *Prospektive Langzeitstudien* an repräsentativen Stichproben ergaben ein *ca. zweifach erhöhtes Risiko für jugendliche Cannabis-Konsumenten, später an einer schizophrenen Psychose zu erkranken*, – in der Mehrzahl der Studien lag das relative Risiko bei über 2.1 (odds ratios zwischen 1.67 und 3.12 – Arseneault et al. 2004, Henquet et al. 2005, 2010, Moore et al. 2007, Zammit et al. 2002). Die Autoren berichten übereinstimmend über eine dosisabhängige Beziehung zwischen Frequenz bzw. Ausmaß des Cannabiskonsums in der Baseline-Periode und der späteren Manifestation von psychotischen Symptomen. Dabei wurden konfundierende Einflussfaktoren wie Genotyp, Geschlecht, Alter, psychotische Zustände vor Konsumbeginn, prämorbid Persönlichkeit, Intelligenz, Sozialverhalten, zusätzlicher Drogen- oder Alkoholkonsum, Peer-Beziehungen, ADHD, intrafamiliäre Spannungen, Scheidung der Eltern, abnorme familiäre Beziehungen, Patch-work-Familien, Kriminalität und/oder Drogengebrauch bei Eltern, sozioökonomische Faktoren, körperliche oder sexuelle Misshandlungen oder andere psychotraumatische Ereignisse in der Vorgeschichte ausgeschlossen (Fergusson et al. 2006).

Jugendliche, die im Alter zwischen 15 und 18 Jahren Cannabis konsumieren, haben eine höhere Manifestationsrate psychotischer Symptome im Alter von 26 Jahren als gleichaltrige Nicht-Konsumenten (Arseneault et al. 2004). Der Cannabiskonsum ist besonders riskant bei vorhandener familiärer Belastung mit Psychosen, bei bereits vor Konsumbeginn bestehenden psychotischen Symptomen („Baseline“) und bereits früher durchgemachten psychotischen Episoden (van Os et al. 2002).

Da während der *Adoleszenz* wichtige neurobiologische Umbauvorgänge wie Myelinisierung, synaptisches Pruning, dendritische Arborisation stattfinden, wirkt sich der *Cannabiskonsum in dieser Altersphase besonders verhängnisvoll* aus, denn dadurch wird die *physiologische Kontrolle* dieser *neuralen Reifungsprozesse* durch das *endogene Cannabinoidsystem* gestört, wobei wahrscheinlich insbesondere das Gleichgewicht zwischen GABAerger und glutamaterger Neurotransmission tangiert wird (Bossong und Niesink 2010, Malone et al. 2010, Mato et al. 2004).

**Aus diesen Gründen ist allen Versuchen, den Konsum von Cannabis freizugeben, mit aller größter Entschiedenheit entgegenzutreten! Die Freigabe führt allzu leicht bei jungen Menschen zu der Annahme, dass es sich bei Cannabisprodukten letztlich doch um harmlose Substanzen handele.**

Der Cannabiskonsum ist keine notwendige Voraussetzung für das Entstehen einer schizophrenen Psychose, aber er stellt einen erst zu nehmenden Risikofaktor dar, vor allem bei vulnerablen Jugendlichen. Da die Prävalenz des Cannabiskonsums in westlichen Ländern ansteigt, ist auch mit einem Anstieg der Inzidenz schizophrener Psychosen zu rechnen, wofür es bereits erste Hinweise gibt (Boydell et al. 2003). – Die *Lebenszeitprävalenz* von Cannabismissbrauch (entsprechend DSM-III-R-Diagnose) bei *schizophrenen Patienten* liegt bei *knapp 20%* (Green et al. 2005), wobei er zum Teil als *Selbstmedikation* zur Überwindung unangenehmer subjektiver psychotischer Begleitwirkungen dient. Etwa 50% aller Patienten, die wegen einer cannabisinduzierten Psy-

chose behandelt werden, entwickeln eine Psychose aus dem schizophrenen Formenkreis, bei etwa einem Drittel wird eine paranoid-halluzinatorische Schizophrenie diagnostiziert (Arendt et al. 2005). Der Manifestationsbeginn liegt bei cannabisinduzierten Psychosen früher als bei Patienten ohne Cannabiskonsum (Arendt et al. 2005, Veen et al. 2004, Sugranyes et al. 2009). Männliches Geschlecht und früher Konsumbeginn korrelieren mit einem erhöhten Krankheitsrisiko.

Individuen mit der Val/Val-Variante des COMT-Gens haben eine größere Vulnerabilität für die Manifestation Cannabisinduzierter Psychosen (Caspi et al. 2005, Henquet et al. 2006). Da das COMT-Gen für den Metabolismus von Dopamin verantwortlich ist (s. Kap. 12.2 u. 12.10), ist dies ein Hinweis darauf, dass Cannabis seine psychotomimetische Wirkung unter anderem über einen Einfluss auf das dopaminerge System ausübt. Hierfür sprechen auch Untersuchungen an Ratten, welche gezeigt haben, dass Cannabinoide die Dopaminfreisetzung im *N. accumbens* fördern (Cheer et al. 2004). Die *psychotropen Effekte des Cannabis* werden hauptsächlich durch den Einfluss des  $\Delta 9$ -Tetrahydrocannabinols ( $\Delta 9$ -THC) auf spezifische neurale Cannaboidrezeptoren vermittelt. Der wichtigste und am häufigsten vertretene Cannabinoidrezeptor ist der CB<sub>1</sub>-Rezeptor, der insbesondere in hoher Dichte im Neokortex, im limbischen System und in den Basalganglien anzutreffen ist (Howlett et al. 2004). Außer Dopamin regulieren die CB<sub>1</sub>- und CB<sub>3</sub>-Rezeptoren die Freisetzung von GABA, Glutamat, Serotonin, Noradrenalin und Acetylcholin. Somit setzt der Cannabiskonsum eine ganze Kaskade von Veränderungen im Neurotransmittersystem frei, die alle relevant sind für die Auslösung schizophrener Psychosen (s. Kap. 12.8). Es sind insbesondere GABAerge Interneurone im *Hippocampus*, in den *Amygdalae* und im *präfrontalen Kortex*, welche in hohem Maße CB<sub>1</sub>-Rezeptoren exprimieren (Iversen 2003).

Durch Cannabismissbrauch kommt es zu neuroanatomischen Veränderungen, wie sie auch bei schizophrenen Patienten beschrieben worden sind (s. Kap. 12.3): Erweiterungen der Seitenventrikel und des 3. Ventrikels (Rais et al. 2008) und Reduzierungen der grauen Substanz im *anterioren Cingulum* (Szeszko et al. 2007).

Während das  $\Delta 9$ -Tetrahydrocannabinol im Wesentlichen für die psychotomimetischen Wirkungen des Cannabis verantwortlich ist (D'Souza et al. 2004), verfügt eine andere Cannabiskomponente, das Cannabidiol (CBD), über anxiolytische und antipsychotische Eigenschaften. Beide Substanzen sind in Haaranalysen nachweisbar. Probanden, die ausschließlich  $\Delta 9$ -THC in den Haarproben aufweisen, zeigen eine signifikant höhere Symptombelastung in Form von ungewöhnlichen Erlebnissen bis hin zu Wahnsymptomen und Halluzinationen im Vergleich zu solchen mit einem  $\Delta 9$ -THC/CBD-Gemisch, letztere weisen dagegen signifikant niedrigere Werte für Anhedonie auf als Probanden mit ausschließlicher  $\Delta 9$ -THC-Konsum und solchen, bei denen kein Cannabis nachgewiesen werden konnte (Morgan & Curran 2008). Auch dies ist ein Hinweis auf die neuroprotektiven Eigenschaften von CBD.

Abschließend, auch im Rückblick auf Kapitel 12.9, eine Übersicht über umweltabhängige Risikofaktoren (s. Tab. 79).

Tab. 79 Exogene Risikofaktoren für die spätere Manifestation einer Schizophrenie (in Anlehnung an Rutten u. Mill 2009)

Umweltfaktor	Entwicklungsstadium
Hypoxie	pränatal
Mütterliche Infektionen	pränatal
Mütterliche Stresssituationen	pränatal
Vit D-Mangel	pränatal
Folatmangel	pränatal
Mütterlicher Diabetes	pränatal
Mütterlicher Hypothyreoidismus	pränatal
Mangelernährung während der Schwangerschaft	pränatal
Alter des Vaters	pränatal
Negative Beziehungserfahrungen	frühe Kindheit
Chronische Stresssituationen	Kindheit/Adoleszenz
Aufwachsen in Großstadt	Kindheit/Adoleszenz
Cannabisabusus	Adoleszenz

## Zusammenfassende Bemerkungen

Die in Kapitel 12 besprochenen Befunde begründen ein *pathophysiologisches Modell der Schizophrenie*, welches auf einer komplexen Interaktion von genetischen und umweltabhängigen Faktoren fußt. Erkenntnisse hierüber sind noch lückenhaft und zum Teil widersprüchlich. Die in Kapitel 12.2 erörterten diversen molekularbiologischen Genbefunde sind in ätiologischer Hinsicht als potentielle *dispositionelle Einflussfaktoren* zu bewerten, denen eine *das Erkrankungsrisiko modulierende Funktion* zukommt. Die bisher gefundenen Kandidatengene greifen allerdings in neurale Steuerungsprozesse ein wie u.a. neurale Proliferation, Migration, synaptische Differenzierung, Expression von Neurotransmittern, welche für funktionelle und strukturelle neurochemische und neuroanatomische Veränderungen verantwortlich zu machen sind, die wiederum von zentraler Bedeutung für die Schizophrenie sind. Dazu gehören auch Störungen der anatomischen und funktionellen *Konnektivität* zwischen verschiedenen kortikalen und subkortikalen Hirnstrukturen.

Hierbei sind umweltabhängige Risiken ebenfalls wirksam. Es spricht vieles dafür, dass prä- und perinatale Noxen wie u.a. virale Infektionen, Malnutrition, Prä-Eklampsie, pränataler mütterlicher Stress, perinatale Hypoxien sowohl zu kortikalen als auch zu subkortikalen neuroanatomischen Veränderungen führen, v.a. im Bereich des präfrontalen und temporalen Kortex, der meso-limbischen, striären und thalamischen sowie der zerebellären Strukturen. Bedeutsam sind z.B. frühe (prä-/perinatale) Schädigungen temporo-kortikaler und meso-limbischer Strukturen, insbesondere auch des Hippocampus, welche wiederum präfrontale Funktionsstörungen zur Folge haben. Daraus wiederum resultiert eine *teufelskreisartige Wechselwirkung: eine präfrontale hypodopaminerge Situation führt zu einer vermehrten striären hyperdopaminergen Aktivität und dadurch zu einer Störung der striatalen exzitatorischen und inhibitorischen Balance, welche sich wiederum negativ auf kortikale Funktionen auswirkt*. Es ist naheliegend, dass es durch eine Alteration inhibitorischer subkortikaler Hemmfunktionen zu einem *sensorischen Overload* (input) kortikaler Regionen kommt, und dass eine Beeinträchtigung kor-

tikaler Aktivitäten schizophreientypische kognitive Dysfunktionen verursacht. Dabei greifen pathologisch veränderte (z.B. GABAerg vermittelte) inhibitorische Prozesse und eine Instabilität exzitatorischer (z.B. glutamaterger) Funktionen in verhängnisvoller Weise ineinander. So führen Defizite der glutamatergen NMDA-Rezeptorfunktionen zu einer Beeinträchtigung inhibitorischer Interneurone im Hippocampus und im präfrontalen Kortex und damit zu einer Störung der kortiko-subkortikalen Konnektivität (s. Kap. 12.7 und 12.8). *Eine Behinderung GABAerg vermittelter inhibitorischer neuromodulatorischer Funktionen ist relevant für die Pathophysiologie der Schizophrenie und für die Verursachung präfrontaler Dysfunktionen, insbesondere des DLPFC* (Lewis et al. 2005), wobei sowohl Störungen der dopaminergen als auch glutamatergen Neurotransmission ebenfalls von zentraler Bedeutung sind. Die Rolle vor allem des dopaminergen meso-limbischen Systems für die Bedeutungszumessung interner und externer Stimuli und damit für die Bewertung eigener Gedanken, Erlebnisse, Erfahrungen und Ereignisse der Außenwelt eröffnet einen Verstehenszugang zu psychotischen Phänomenen wie Wahnsymptome und Halluzinationen, welche als Verzerrungen solcher kognitiver Bewertungsprozesse aufgefasst werden können (vgl. hierzu u.a. Kapur 2003).