

**Diplomarbeit**

# **Das biopsychosoziale Modell der Schizophrenie**

eingereicht von

**Alina Lysenko**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Psychiatrie und**

**Psychotherapeutische Medizin**

unter der Anleitung von

**Assoz. Prof. Priv.-Doz. Mag. Dr.med.univ. Andreas Baranyi**

**Univ.-Prof. Dr.med. Dr.scient.med. Hans-Bernd Rothenhäusler, MSc**

Graz, am 25.08.2021

### *Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am 25.08.2021*

*Alina Lysenko eh.*

# Inhaltsverzeichnis

|   |           |
|---|-----------|
| <b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....  | <b>5</b>  |
| <b>Tabellenverzeichnis</b> .....  | <b>7</b>  |
| <b>Zusammenfassung</b> .....  | <b>8</b>  |
| <b>Abstract</b> .....   | <b>10</b> |
| <b>1 Einleitung und Methodik</b> .....                                    | <b>11</b> |
| 1.1 <i>Definition der Schizophrenie</i> .....                             | 12        |
| 1.2 <i>Epidemiologie</i> .....  | 12        |
| 1.3 <i>Klinisches Bild</i> .....  | 13        |
| <b>2 Das biopsychosoziale Modell – Definition und Geschichte</b> .....    | <b>16</b> |
| <b>3 Das biopsychosoziale Modell der Schizophrenie</b> .....              | <b>18</b> |
| 3.1 <i>Biologische Einflussfaktoren in der Ätiologie der</i> .....        | 18        |
| <i>Schizophrenie</i> .....  | 18        |
| 3.1.1 <i>Genetik</i> .....  | 18        |
| 3.1.1.1 <i>Die Anfänge der genetischen Forschung</i> .....                | 19        |
| 3.1.1.2 <i>Genomweite Assoziationsstudien (GWAS)</i> .....                | 20        |
| 3.1.1.3 <i>Next-Generation Sequencing: Genomweite Sequenzierung</i> ..... | 23        |
| 3.1.1.4 <i>Rezente Forschungsergebnisse</i> .....                         | 23        |
| 3.1.2 <i>Morphologische und funktionelle Befunde</i> .....                | 27        |
| 3.1.2.1 <i>Post-mortem-Untersuchungen</i> .....                           | 27        |
| 3.1.2.2 <i>Befunde aus bildgebenden Untersuchungen</i> .....              | 29        |
| 3.1.2.2.1 <i>Strukturelle Befunde</i> .....                               | 29        |
| 3.1.2.2.2 <i>Funktionelle Befunde</i> .....                               | 31        |
| 3.1.3 <i>Neurochemische Faktoren</i> .....                                | 35        |
| 3.1.3.1 <i>Dopaminhypothese</i> .....                                     | 36        |
| 3.1.3.2 <i>Glutamathypothese</i> .....                                    | 41        |
| 3.1.3.3 <i>Disinhibitionshypothese</i> .....                              | 45        |

|   |           |
|---|-----------|
| 3.1.3.4 Serotoninhypothese .....                                    | 45        |
| 3.2 <i>Umweltfaktoren</i> .....                                     | 47        |
| 3.2.1 Prä-, peri- und postnatale Risikofaktoren.....                | 48        |
| 3.2.1.1 Infektionen .....   | 48        |
| 3.2.1.2 Maternaler Stress und Ernährung während der Schwangerschaft | 49        |
| 3.2.1.3 Geburtskomplikationen .....                                 | 50        |
| 3.2.1.4 Alter der Eltern .....                                      | 51        |
| 3.2.1.5 Geburtssaison .....   | 52        |
| 3.2.2 Immunologische Hypothesen .....                               | 52        |
| 3.2.3 Cannabiskonsum und Schizophrenie.....                         | 54        |
| 3.3 <i>Psychosoziale Faktoren</i> .....                             | 57        |
| 3.3.1 Traumatische Erfahrungen.....                                 | 57        |
| 3.3.2 Life Events .....   | 59        |
| 3.3.3 Alltagsstressoren .....                                       | 61        |
| 3.3.4 Bindungsstile und Selbstwertgefühl .....                      | 62        |
| <b>4 Diskussion.....</b>  | <b>64</b> |
| <b>5 Literaturverzeichnis .....</b>                                 | <b>68</b> |

## Abkürzungsverzeichnis

|                           |   |
|---------------------------|---|
| AMPA                      | $\alpha$ -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionsäure                             |
| BMI                       | Body-Mass-Index   |
| BDNF                      | Brain-derived neurotropic factor  |
| cCT                       | Craniale Computertomographie  |
| CBD                       | Cannabidiol   |
| CNV                       | Copy Number Variation   |
| COMT                      | Catechol-O-Methyltransferase  |
| CRH                       | Corticotropin-releasing Hormone   |
| CRP                       | C-reaktives Protein   |
| CT                        | Computertomographie   |
| DA                        | Dopamin   |
| DLPFC                     | Dorsolateraler präfrontaler Cortex  |
| DNA                       | Desoxyribonukleinsäure  |
| DRD2                      | Dopaminrezeptor D2  |
| DSM                       | Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders                                 |
| DTI                       | Diffusion Tensor Imaging  |
| D <sub>xy</sub> -Rezeptor | Dopaminrezeptor <sub>xy</sub>   |
| ENIGMA                    | Enhancing NeuroImaging Genetics through Meta-Analysis Consortium                      |
| EAAT2                     | Excitatory amino acid transporter 2   |
| EPS                       | Extrapyramidalmotorische Symptome   |
| FDG-PET                   | Fluorodeoxyglukose-Positronenemissionstomographie                                     |
| fMRT                      | Funktionelle Magnetresonanztomographie  |
| GABA                      | Gamma-Amino-Buttersäure   |
| GWAS                      | Genomweite Assoziationsstudie   |
| HPA-Achse                 | Hypothalamic-pituitary-adrenal axis / Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse |
| HSV-2                     | Herpes-simplex-Virus Typ 2  |
| HVA                       | Homovanillinsäure   |
| ICD                       | International Classification of Diseases  |
| LSD                       | Lysergsäurediethylamid  |

|        |  |
|--------|--|
| L-Dopa | Levodopa / L-3,4-Dihydroxyphenylalanin     |
| MHC    | Major Histocompatibility Complex           |
| mRNA   | Messenger ribonucleic acid                 |
| MRS    | Magnetresonanzspektroskopie                |
| MRT    | Magnetresonanztomographie                  |
| NMDA   | N-methyl-D-Aspartat                        |
| NRGN   | Neurogranin                                |
| NRG1   | Neuregulin 1                               |
| OR     | Odds Ratio                                 |
| PCP    | Phencyclidin / Phenylcyclohexylpiperidin   |
| PET    | Positronen-Emissions-Tomographie           |
| PGC    | Psychiatric Genomics Consortiums           |
| PNMS   | Pränataler maternaler Stress               |
| PPI    | Protein-Protein-Interaktion                |
| PRS    | Polygenic Risk Score                       |
| SNP    | Single Nucleotide Polymorphism             |
| SPECT  | Single photon emission computed tomography |
| TCF4   | Transkriptionsfaktor 4                     |
| THC    | Tetrahydrocannabinol                       |
| ZNS    | Zentralnervensystem                        |
| 5-HT   | 5-Hydroxytryptamin                         |

## **Tabellenverzeichnis**

|   |    |
|---|----|
| Tabelle 1: Die Formen der Schizophrenie, nach ICD-10 .....  | 13 |
| Tabelle 2: Symptom-assoziierte zerebrale Regionen der Schizophrenie.....  | 33 |
| Tabelle 3: Die vier dopaminergen Hauptleitungsbahnen und ihr anatomischer<br>Verlauf, ihre physiologischen Funktionen und die Pathophysiologie..... | 39 |
| Tabelle 4: Risikofaktoren nach Entwicklungsphase .....  | 64 |

# Zusammenfassung

## Einleitung:

Die Schizophrenie ist eine schwere psychische Erkrankung, die durch fundamentale Störungen des Denkens, der Wahrnehmung und des Erlebens mit Beeinträchtigungen bis hin zum Verlust des Realitätsbezugs gekennzeichnet ist. Sie betrifft weltweit bis zu einem Prozent der Bevölkerung mindestens einmal im Leben. Das Ziel dieser Literaturübersicht ist es, den derzeitigen Wissensstand hinsichtlich der Rolle biologischer, psychischer und sozialer Faktoren bei der Ätiopathogenese der Schizophrenie aufzuzeigen.

## Methodik:

Für diese Abhandlung wurde eine Literaturrecherche durchgeführt, wobei sowohl Fachbücher, als auch Originalarbeiten der vorwiegend letzten 15 Jahre aus Pubmed und Google Scholar als Quellen herangezogen wurden.

## Ergebnisse:

Die Genese der Schizophrenie ist auf ein multifaktorielles Wechselspiel unterschiedlicher Elemente zurückzuführen, welche sich unter dem biopsychosozialen Modell subsumieren lassen. Dabei konnten einerseits genetische und neurochemische Faktoren (Dopamin, Glutamat, Serotonin, GABA), andererseits auch umwelt- und personenbezogene bzw. psychosoziale Einflussfaktoren identifiziert werden. Letztere lassen sich verschiedenen Entwicklungszeiträumen des Individuums zuordnen und beinhalten bestimmte Risikofaktoren sowie akute und chronische Stressoren, wie zum Beispiel Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen, Migration, Urbanität, traumatische Erlebnisse oder Cannabiskonsum.

## Diskussion:

Die Ergebnisse wissenschaftlicher Studien zeigen, dass die Schizophrenie sich nicht auf eine einzelne Ursache herunterbrechen lässt. Einzelne Befunde und Zusammenhänge ihrer Entstehung sind allerdings noch nicht ausreichend belegt, weshalb es für ein besseres Verständnis der Erkrankung weiterer Forschung

bedarf. Darüber hinaus verdeutlichen die Erkenntnisse zur komplexen und multifaktoriellen Genese der Schizophrenie, wie wichtig individuelle und multimodale Konzepte sind, um betroffene Personen optimal therapieren zu können.

# **Abstract**

## Introduction:

Schizophrenia is a severe neuropsychiatric disorder that is characterized by temporary, fundamental disturbances of thinking, cognition and perception, reaching from various impairments to loss of reference to reality. It affects up to one percent of the world's population at least once in a lifetime.

The aim of this paper is to present the current state of knowledge regarding the role of biological, psychological, and social factors in the etiopathogenesis of schizophrenia.

## Methods:

A literature review was carried out for this thesis, including both specialist books and original works, predominantly from the past 15 years, by using the databases of Pubmed and Google Scholar.

## Results:

The genesis of schizophrenia can be traced back to a multifactorial interplay of different elements, which can be summarized in the biopsychosocial model. It was possible to identify genetic and neurochemical factors (dopamine, glutamate, serotonin, GABA) on the one hand, and psychological and socio-environmental influencing factors on the other. The latter can be subsumed under different development periods of an individual and include certain risk factors as well as acute and chronic stressors such as pregnancy and birth complications, migration, urbanicity, traumatic experiences or cannabis use.

## Discussion:

Scientific studies show that schizophrenia cannot be traced back to a single cause. Certain findings and interconnections regarding its development have not yet been sufficiently proven, which means that further research is still required for a better understanding of this disorder. In addition, the findings on the complex multifactorial genesis of schizophrenia point out how crucial individual and multimodal concepts are for the optimal treatment of affected patients.

# 1 Einleitung und Methodik

Die Schizophrenie ist, bezogen auf den Verlauf und die Prognose, eine der schwerwiegendsten aller psychischen Erkrankungen. (1)

Jahrzehntlang war man der Ansicht, dass dieses Leiden mit einem schlechten Ausgang verbunden, unheilbar sei und zu einem sozialen Niedergang führen würde. Vor allem drei große, in den 1970er Jahren veröffentlichte Langzeitstudien (Ciompi und Müller 1976, M. Bleuler 1972, Huber et al. 1979) haben dieses Bild zugunsten einer besseren Prognose korrigiert. (2,3,4) Aus der 'Bonner Studie' von Huber et al., bei der zwischen 1945 und 1959 der Verlauf von 500 stationär behandelten Patient\*innen untersucht wurde, geht hervor, dass 22 % von ihnen eine Vollremission und nur 35 % ein Residuum schizophrener Ausprägung aufwiesen. 56 % waren ca. zwei Jahrzehnte nach Krankheitsausbruch voll, 19 % begrenzt erwerbsfähig. Hierbei wurde der natürliche Verlauf der Schizophrenie beurteilt, da die Mehrzahl der Patient\*innen in dem Erfassungszeitraum noch nicht standardmäßig mit Neuroleptika behandelt wurden. (5)

Natürlich konnte vor allem dank der heutigen medikamentösen Therapie die Lebensqualität und Prognose der Betroffenen stark verbessert werden. Dennoch ist die Erkrankung auch heute noch, falls sie nicht rechtzeitig diagnostiziert und behandelt wird, mit gravierenden psychischen und sozialen Folgen für die Betroffenen assoziiert. Unter den psychischen Erkrankungen ist die Schizophrenie diejenige mit dem höchsten Mortalitätsrisiko. Noch heute haben Erkrankte infolge von somatischen Komorbiditäten und Suiziden eine mehr als doppelt so hohe Mortalität wie in der Gesamtbevölkerung, sowie eine Reduktion der Lebenserwartung um bis zu 15-30 Jahre. (5,6)

In dieser Diplomarbeit liegt das Augenmerk auf den vielfältigen Einflussfaktoren im Rahmen der Entstehung der Schizophrenie. Hierbei wird unter Darstellung des aktuellen Forschungsstandes auf biologische, psychische und soziale Elemente im Sinne des biopsychosozialen Modells und ihre Zusammenhänge eingegangen. Entstanden ist diese Abhandlung auf Basis einer Literaturrecherche, wobei sowohl Fachliteratur als auch Publikationen der vorwiegend letzten 15 Jahre aus PubMed und Google Scholar als Quellen herangezogen wurden.

## **1.1 Definition der Schizophrenie**

Der Begriff „Schizophrenie“ bezeichnet eine heterogene Gruppe von schwerwiegenden Erkrankungen mit ähnlichem Symptommuster, welche dem Bereich der Psychosen angehören und im Wesentlichen durch eine Realitätsverkennung gekennzeichnet sind. Etabliert wurde die Bezeichnung „Schizophrenie“ 1911 durch den Psychiater E. Bleuler und leitet sich vom altgriechischen *schizein* und *phren* ab, was soviel bedeutet wie 'gespaltener Geist'. Eine zu wörtliche Übersetzung führt auch heute noch häufig vor allem bei Laien zu einer Verwechslung der Schizophrenie mit einer dissoziativen Persönlichkeitsstörung. Bleuler löste damit den bis dato von E. Kraepelin eingeführten Begriff der 'Dementia praecox' (vorzeitiger kognitiver Abbau) ab. Dieser wollte damit 1898 den ungünstigen Verlauf der Erkrankung, sowie deren frühes Auftreten verdeutlichen, wohingegen Bleuler sich „stärker auf das psychopathologische Querschnittsbild bezogen hat, das unter anderem durch eine eigenartige Spaltung des psychischen Erlebens gekennzeichnet ist.“ (1,7, S. 156)

## **1.2 Epidemiologie**

Die Prävalenz der schizophrenen Psychosen liegt in Deutschland und Österreich bei 0,5 – 1,0 %, die jährliche Inzidenzrate bei 0,05 %. (1) Die Lebenszeitprävalenz, also das Risiko einer Person mindestens einmal im Laufe des Lebens an Schizophrenie zu erkranken beträgt weltweit 0,5 – 1,6 %. (8) Lange Zeit war man der Ansicht, dass die Inzidenz und Prävalenz der Schizophrenie weltweit ähnlich sind. Dies wurde jedoch durch aktuellere Reviews widerlegt. Demnach beträgt die mediane Inzidenz der Schizophrenie 15,2/100.000 und das mediane Lebenszeitrisiko 7,2/1000. (5,9) Bezogen auf die Inzidenzrate sind Männer mit einem Verhältnis von 1,4:1 häufiger betroffen als Frauen. Allerdings spiegelt sich dieser Geschlechtsunterschied nicht in der Prävalenz wider. (9) Bei zwei Drittel der Betroffenen manifestiert sich die Schizophrenie vor dem 30. Lebensjahr, bei einem Beginn jenseits des 40. Lebensjahres spricht man von einer Spätschizophrenie. Beim männlichen Geschlecht bricht die Krankheit am häufigsten zwischen 15 und 25 Jahren, beim weiblichen zwischen 25 und 35

Jahren aus. Vermutet wird, dass das spätere Auftreten bei Frauen mit einem Östrogenschutz zusammenhängt, durch welchen die Vulnerabilitätsschwelle für den Ausbruch der Schizophrenie durch antidopaminerge Eigenschaften erhöht werden kann. Dieser Schutz fällt in der Menopause weg und verursacht bei Frauen folglich einen zweiten Erkrankungsgipfel nach dem 40. Lebensjahr. (5,8)

### **1.3 Klinisches Bild**

Traditionell wird die Schizophrenie anhand der klinischen Symptomatik in neun verschiedene Subtypen unterteilt. Man unterscheidet nach ICD-10 folgende Formen (10):

|   |
|---|
| Paranoide Schizophrenie F20.0               |
| Hebephrene Schizophrenie F20.1              |
| Katatone Schizophrenie F20.2                |
| Undifferenzierte Schizophrenie F20.3        |
| Postschizophrene Depression F20.4           |
| Schizophrenes Residuum F20.5                |
| Schizophrenia simplex F20.6                 |
| Sonstige Schizophrenie F20.8                |
| Schizophrenie, nicht näher bezeichnet F20.9 |

*Tabelle 1: Die Formen der Schizophrenie, nach ICD-10 (10).*

Im Folgenden wird näher auf die paranoide Schizophrenie (ICD-10: F20.0) eingegangen, welche die häufigste aller Schizophrenieformen ist. (11)

Die paranoide Schizophrenie ist vor allem durch Wahnvorstellungen und/oder Halluzinationen gekennzeichnet, wobei akustische Halluzinationen am häufigsten vorkommen. Affektverflachung, katatone Symptome und Denkzerfahrenheit mit desorientierter Sprache und Verhalten können ebenfalls auftreten, stehen bei dieser Form jedoch eher im Hintergrund. Zu den typischen Wahnvorstellungen gehören zum Beispiel der Verfolgungswahn und der Größenwahn. Diese

Phänomene gehen manchmal mit Gereiztheit und Streitlust einher, was auch zu Gewaltanwendungen führen kann. Die paranoide Schizophrenie kann schon bei Jugendlichen auftreten, manifestiert sich am häufigsten jedoch im Erwachsenenalter. (1,5,11)

Es ist wichtig hinzuzufügen, dass im DSM-5 diese Subtypisierung bereits aufgegeben wurde und die ICD-11 dem wohl folgen wird. Begründet wird diese Entscheidung damit, dass die Subtypen nicht mehr ausreichend reliabel diagnostiziert werden können und keine ausreichende Stabilität aufweisen. Häufig zeigen sich überlappende Symptome sowie Symptomwechsel, wodurch eine Symptomengruppe oft nicht eindeutig einer Schizophrenie-Untergruppe zugeordnet werden kann. (5,12)

In der neueren Zeit ist bezüglich der Klassifikation der Schizophrenie die Aufteilung in Negativ- und Positivsymptomatik in den Vordergrund gerückt. Den Vorstoß für eine Zweiteilung der Schizophrenie machte T. Crow im Jahr 1980. Er unterschied zwischen der Typ-1-Schizophrenie, gekennzeichnet durch eine Positivsymptomatik sowie einen akuten und eher günstigen Verlauf, und der Typ-2-Schizophrenie mit überwiegend negativen Symptomen, schleichendem Beginn und einer relativ schlechten Prognose. (5)

Positive und negative Symptome können bereits bei Kindern auftreten, wobei das Alter einen Einfluss auf die Prävalenz der beiden Symptomtypen zu haben scheint. Bettles und Walker haben 1987 an einer Gruppe von 1084 psychotischen Kindern und Jugendlichen zeigen können, dass sich die Häufigkeit der Positivsymptomatik direkt proportional zum Alter verhält und die Negativsymptomatik ihren Häufigkeitsgipfel in der frühen Kindheit und der späten Adoleszenz hat. Des Weiteren zeigte sich in dieser Studie, dass Kinder mit einem höheren Intelligenzquotienten mehr positive Symptome aufwiesen als Patient\*innen mit einem niedrigen. (11,13)

Ferner können bei Menschen mit psychotischen Erkrankungen auch Mischformen auftreten, bei denen Patient\*innen sowohl Positiv- als auch Negativsymptomatik zeigen können. (13)

Als Positiv- oder auch Produktivsymptomatik (8) kann man Symptome verstehen, die von Betroffenen zusätzlich „produziert“ werden und bei gesunden Menschen

nicht vorhanden sind. (5) Ein typisches Beispiel hierfür ist der Wahn, wobei der Verfolgungs- und Beziehungswahn am häufigsten anzutreffen sind. Letzterer ist dadurch gekennzeichnet, dass Betroffene Menschen und Dinge in ihrer Umwelt irrümlicher- und überzogenerweise auf sich selbst beziehen. Weitere Wahnarten sind etwa der Größenwahn oder der hypochondrische Wahn. (1) Anders als bei einer affektiven Störung ist der Wahn bei einer Schizophrenie meist parathym. Der Wahnhalt entspricht nicht der Stimmung und wirkt daher häufig bizarr und schwer nachvollziehbar.

Ein ebenfalls wichtiges Phänomen im Rahmen der Positivsymptomatik sind Halluzinationen, wobei akustische Halluzinationen (überwiegend „Stimmenhören“) die visuellen und taktilen Sinnestäuschungen in ihrer Häufigkeit überwiegen. (5) Sie können sich in Form von befehlenden, dialogisierenden oder den\*die Patient\*in kommentierenden Stimmen äußern. (11)

Des Weiteren können Betroffene sogenannte „Ich-Störungen“ aufweisen. Der\*die Patient\*in empfindet sich selbst (Depersonalisation) oder die Umwelt (Derealisation) als anders, unwirklich und fremd. Zum Teil beschreiben Betroffene auch, dass andere Menschen ihnen Gedanken aufzwingen (Gedankeneingebung), ihnen Gedanken „wegnehmen“ (Gedankenentzug) oder ihre Gedanken lesen können (Gedankenausbreitung). (1,5)

Darüber hinaus gehören auch formale Denkstörungen zu den positiven Symptomen. Bei der sogenannten Denkzerfahrenheit besteht zwischen dem Denken und Sprechen kein Zusammenhang mehr. Ersteres ist inkohärent und in logischen Verknüpfungen beeinträchtigt, was sich beispielsweise in Form von durcheinander gewürfelten Sätzen äußert. In schweren Fällen ist der Satzbau zerstört, was in einer Aneinanderreihung einzelner, nicht zusammenhängender Wörter bis hin zu einem „Wortsalat“ gipfeln kann. Häufig verwenden schizophrene Patient\*innen auch Neologismen oder reden auf eine ihnen gestellte Frage unabsichtlich vorbei. (1,5)

Ferner können Erkrankte bizarres Verhalten zeigen, wie etwa Grimassieren, Schreien und Umherschlagen. (11)

Die Negativsymptomatik, auch als Minussymptomatik bezeichnet, ist gekennzeichnet durch Minderung oder Fehlen bestimmter psychischer

Eigenschaften und Fähigkeiten eines Menschen, und lässt sich sonst am ehesten bei einer Depression beobachten. (1)

Ein Symptom dieser Gruppe ist die sogenannte Affektverflachung. Sie äußert sich in Form von Gefühlsleere- und Abstumpfung, Gleichgültigkeit und verminderter emotionaler Ansprechbarkeit. (5) So reagieren Betroffene zum Beispiel weder bei einem fröhlichen Thema angeregt lächelnd, noch bei einem traurigen Thema mitfühlend und betroffen. (11)

Weiters gehören eine Sprachverarmung (Alogie), Interessenverlust (Apathie), die Unfähigkeit Lust und Freude zu empfinden (Anhedonie), sowie ein sozialer Rückzug zu den „negativen“ Symptomen. Auch weisen Betroffene häufig Aufmerksamkeitsstörungen auf. (1,5)

In der Regel steht während einer akuten Episode der Schizophrenie die Positivsymptomatik im Vordergrund des klinischen Bildes und die Negativsymptomatik dominiert bei der chronischen Schizophrenie. Jedoch kann die Negativsymptomatik auch schon im Prodromalstadium der Erkrankung auftreten und bei akuter Exazerbation in den Hintergrund treten. Auch werden manchmal nach unvollständiger Remission chronische Positivsymptomatik zusammen mit Negativsymptomatik beobachtet. (5,8)

## **2 Das biopsychosoziale Modell – Definition und Geschichte**

Das biopsychosoziale Modell beschreibt, dass bei jedem Krankheitsprozess prinzipiell nicht nur organische, sondern auch psychologische und ökosoziale Faktoren als potentielle Einflussgrößen zu berücksichtigen sind. (14)

Das Modell geht nicht auf einen einzelnen Begründer zurück, sondern ist in seiner heutigen Form auf die Arbeit vieler Wissenschaftler und Forscher weltweit zurückzuführen. Die theoretische Grundlage kommt aus der Allgemeinen Systemtheorie von L. v. Bertalanffy (1950, 1968), welche mit Ihrer Einführung in die Medizin die Geburtsstunde des biopsychosozialen Modells einläutete. Die Ausformulierung und Propagierung des Modells, sowie die Benennung als

„biopsychosozial“ war im Wesentlichen der Verdienst von George L. Engel (1977) und den Verhaltensmedizinern Schwartz & Weiss (1977, 1978, 1982).

Es erweitert das viele Jahre vorherrschende biomedizinische Modell und schafft ein wissenschaftlich begründbares, mehrdimensionales und ganzheitliches Krankheitsverständnis. Das biopsychosoziale Modell beschreibt die Natur als eine hierarchische Ordnung von Systemen, in der nichts isoliert existiert und alle Ebenen verbunden sind, sodass eine Änderung auf einer Ebene prinzipiell auch eine Änderung in den anderen Systemebenen bewirken kann. (14)

Heute spricht man von einem erweiterten biopsychosozialen Modell, welches auch die Theorie der Körper-Seele-Einheit (Body Mind Unity) abbildet. Sie geht davon aus, dass es nichts seelisches geben kann, was nicht gleichzeitig auch ein physiologischer Prozess ist und hebt damit die strenge Dichotomie von Körper und Seele, und somit von organischen und psychischen Erkrankungen auf. Folglich könne es streng genommen also keine Unterscheidung zwischen psychosomatischen und nicht-psychosomatischen Krankheiten geben.

Schlussendlich bedeutet dies, dass sowohl bei der Diagnostik, als auch bei der Therapie alle Dimensionen, also Körperliches, Seelisches und ökosoziale Lebensbedingungen parallel zu untersuchen und zu bearbeiten sind. (14)

Im Gegensatz zum biomedizinischen Modell, in welchem der Mensch als eine komplexe Maschine konzipiert wird, stellt das biopsychosoziale Modell den Menschen als ein lebendes, dynamisches System mit autoregulativer Heilungskompetenz dar. Gesundheit wird dabei verstanden als eine ausreichende Kompetenz des Menschen, pathogene Faktoren (zum Beispiel Viren, Bakterien, aber auch Störungen auf psychosozialer Ebene) autoregulativ zu bewältigen, sie also mit eigenen Ressourcen kontrollieren zu können. Krankheit stellt sich folglich ein, wenn die autoregulative Kompetenz eines Organismus nicht ausreichend ist, um auftretende Störungen kompensieren zu können und relevante Regelkreise für die Funktionstüchtigkeit des Individuums ausfallen. (14)

Der Mensch ist im biopsychosozialen Modell kein Reparaturmodell auf rein organischer Ebene, sondern interessiert als Objekt und Subjekt, mit multimodalen Eingriffsmöglichkeiten auf den Ebenen Organ, Psyche und Lebensbedingungen, und den es nicht nur mit Arznei und Messer, sondern auch mit Wort zu heilen gilt. (14)

### **3 Das biopsychosoziale Modell der Schizophrenie**

Das biopsychosoziale Modell gilt auch bei der Ätiologie und Pathogenese der Schizophrenie als allgemein anerkannt, die Erforschung ihrer Ursachen und Interventionsmöglichkeiten im Rahmen dieses Modells spielte sogar eine Vorreiterrolle bei der Überwindung des Leib-Seele-Dualismus in der Psychiatrie. Dies bedeutet, dass die Entstehung der Schizophrenie auf ein multifaktorielles Wechselspiel von biologischen, psychologischen und sozialen Faktoren zurückzuführen ist. (15,16)

In der Vergangenheit ging man davon aus, dass Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis überwiegend aufgrund von bestimmten Umwelteinflüssen und psychosozialen Faktoren entstehen. Inzwischen ist man sich darüber einig, dass biologische, vor allem genetische Faktoren eine erhebliche Rolle im Sinne einer Krankheitsdisposition spielen, wobei die anderen zuvor genannten Elemente wichtige Akteure bei der Auslösung und Aufrechterhaltung der Schizophrenie sind. (11)

Das biopsychosoziale Modell wird ergänzt durch das sogenannte Vulnerabilitäts-Stress-Modell, wonach unterschiedliche akute sowie chronische Stressoren bei einer gegebenen „Verletzlichkeit“ zur Manifestation einer Erkrankung führen. Während man früher der Meinung war, dass die Vulnerabilität nur genetische und biologische Ursachen hat, geht man heutzutage davon aus, dass sie auch durch psychische und umweltbezogene Faktoren begründet sein kann. (15) Durch ein Ungleichgewicht von protektiven und belastenden Faktoren kommt es schließlich zur Dekompensation und folglich zum Ausbruch der Psychose. (16)

#### ***3.1 Biologische Einflussfaktoren in der Ätiologie der Schizophrenie***

##### **3.1.1 Genetik**

Auf dem Gebiet der psychischen Erkrankungen zeigt die Schizophrenie, neben der bipolaren Störung, die höchste Heritabilität, welche auf zwischen 64 und 81 % geschätzt wird. (17,18)

Zahlreiche jahrelang durchgeführte Familien-, Zwillings- und Adoptionsstudien haben gezeigt, dass das Risiko, an einer Schizophrenie zu erkranken, mit dem Grad der genetischen Verwandtschaft steigt. (17)

Liegt das Erkrankungsrisiko bei Verwandten 3. Grades noch bei 2 %, beträgt es bei Geschwistern bereits 9 %, bei Kindern eines betroffenen Elternteils 17 % und bei Kindern von zwei erkrankten Eltern 46 %. Zwillingsstudien ergaben im Durchschnitt für dizygote Zwillinge eine Konkordanzrate (Autretens- bzw. Übereinstimmungswahrscheinlichkeit in Bezug auf den Phänotyp Schizophrenie) von 17 %, für monozygote Zwillinge eine Konkordanz von 48 %. (19)

Die Tatsache, dass eineiige Zwillinge bei zumeist 100-prozentiger Übereinstimmung des Erbguts keine vollständige Konkordanz aufweisen, deutet stark darauf hin, dass die Ätiopathogenese der Schizophrenie multifaktoriell ist. Jedoch lassen die Ergebnisse von Adoptionsstudien auf eine signifikante Bedeutung des genetischen Faktors bei der Entstehung dieser Erkrankung schließen. Diese ergaben, dass das Erkrankungsrisiko eines adoptierten Kindes mit einem an Schizophrenie erkrankten leiblichen Elternteil 6 bis 10-mal höher ist, als das der Allgemeinbevölkerung. (17)

Die Ergebnisse der verschiedenen Studien sind abhängig von der Breite der verwendeten Krankheitsdefinition, dies führte teilweise zu einer hohen Variabilität der Resultate.

Welches Vererbungsmuster bei der Schizophrenie vorliegt, ist derzeit noch unklar, es wird jedoch von einem polygenen Erbgang und Heterogenie ausgegangen. (5)

### **3.1.1.1 Die Anfänge der genetischen Forschung**

Die Untersuchung der genetischen Grundlagen der Schizophrenie begann Anfang der 1990er Jahre mit den sogenannten Kopplungs- bzw. Linkage-Studien. Diese basieren darauf, dass nah auf einem Chromosom nebeneinander liegende Genorte häufiger gemeinsam vererbt werden als weitentferntere. So wäre etwa die Neukombination eines unbekanntes Krankheitsgens und eines eng benachbarten bekannten Marker-Gens in der Meiose unwahrscheinlich. Folglich ließe sich der Genort für eine Erkrankung enger eingrenzen. Kopplungsstudien lassen sich jedoch bei polygenen Erkrankungen, die nicht dem Mendelschen Erbgang folgen schlechter anwenden als bei Erkrankungen mit monogenem Erbgang. Zwar konnten Hinweise auf Loci auf 5q und 2q (mit einer teilweisen Überlappung zu 2q

in einer neueren Metaanalyse) gefunden werden, allerdings waren die ersten Befunde überwiegend nicht replizierbar und dieser Ansatz in der Schizophrenie wenig erfolgreich. (17)

Ab Mitte der 1990er Jahre bildeten Assoziationsstudien einen Teil der genetischen Forschungsarbeit. Im Rahmen dieser vergleicht man Allel- bzw. Genotyphäufigkeiten einer Patient\*innengruppe mit dem betreffenden Phänotypen, hier Schizophrenie, mit einer Kontrollgruppe ohne ebendiesen. Tritt ein Allel in der Patient\*innengruppe häufiger auf, spricht man von einem Risikoallel. Da die Stichprobengrößen zu dieser Zeit noch klein waren und Replikationen meist fehlten, brachten auch diese Studien keinen wegweisenden Befund. (17)

Eine 2015 veröffentlichte Metaanalyse beschrieb die stärksten Assoziationen für Gene, die an der Modulation von Dopamin (COMT, DRD2, DRD3, DRD4), Glutamat (DAOA, GABRB2, NRG1) oder Serotonin (HTR2A, SLC6A4, TPH1) sowie an der neuronalen Entwicklung (AH11, MTHFR, RELN, TRKA) oder dem Immunsystem (IL1B) beteiligt sind. (17, 20)

### **3.1.1.2 Genomweite Assoziationsstudien (GWAS)**

Im Rahmen von genomweiten Assoziationsstudien (engl. Genome-wide association study, GWAS) werden genetische Variationen des gesamten Genoms eines Organismus untersucht, wieder mit dem Ziel, eine Assoziation zwischen einem bestimmten Phänotypen und einem Allel herzustellen.

Hierbei kann eine sehr große Anzahl genetischer Polymorphismen in umfangreichen Fall-Kontroll-Stichproben direkt bestimmt und/oder geschätzt werden, wonach aus den Millionen genetischer Variationen durch Vergleich der Allelhäufigkeiten zwischen der Fall- und Kontrollgruppe die Assoziierten herausgeleitet werden können. (17)

Konnten die ersten beiden Studien aufgrund der geringen Fallzahl noch keine wegweisenden Erkenntnisse erbringen, stellte die nachfolgende Studie von O'Donovan et al. 2008 einen entscheidenden Schritt in der Schizophrenieforschung dar. Hierbei wurden 479 Fälle, welche die DSM-IV-Kriterien für Schizophrenie erfüllten genotypisiert, und die Allel-Frequenzen mit 2937 Kontrollen verglichen.

Dabei ergab sich die höchste Evidenz einer Assoziation für das Gen ZNF804A, welches an der Regulation der Genexpression sowie an der neuronalen Plastizität beteiligt zu sein scheint. Die Evidenz erhöhte sich, wenn der untersuchte Phänotyp eine bipolare affektive Störung mit einschloss. Dies könnte die Hypothese stützen, nach der beide Erkrankungen einige gemeinsame Risikofaktoren teilen. Der Einzelnukleotid-Polymorphismus (SNP, engl. Single Nucleotide Polymorphism) rs1344706 des Suszeptibilitätsgens ZNF804A stellte sich in der Studie als die Variation heraus, die am stärksten mit der Schizophrenie in Verbindung steht. (17, 21, 22)

In einer 2009 veröffentlichten Studie von Stefansson et al., bei der 2663 Schizophrenie- und 13 498 Kontrollfälle aus acht europäischen Städten gescreent wurden, konnten insgesamt 314 868 SNPs in eine Allel-Assoziations-Analyse mit einbezogen werden. Hierbei hoben sich drei mögliche Suszeptibilitätsgene hervor: NRG1 (Neurogranin; 11q24.2), TCF4 (Transkriptionsfaktor 4; 18q21.2) und die MHC-Region (Major Histocompatibility Complex; 6p21.3-22.1). (23) Die Ergebnisse für MHC konnten in zwei weiteren Studien repliziert werden. (24, 25)

„Jedoch konnten die zugrunde liegenden pathophysiologischen Mechanismen, die zur Entstehung der Schizophrenie beitragen, bisher nicht im Detail aufgeklärt werden. Für NRG1 beispielsweise ist bekannt, dass es die Verfügbarkeit von Calmodulin im Bereich der Postsynapse reguliert und dadurch einen Einfluss auf die synaptische Plastizität hat. Der Transkriptionsfaktor TCF4 moduliert die Expression zahlreicher Gene. Darunter befinden sich zum einen Gene, die in der Hirnentwicklung und in der Signaltransduktion involviert sind und zum anderen enthalten auch einige bekannte Schizophrenie-Suszeptibilitätsloci funktionelle Bindungsstellen für TCF4. Des Weiteren scheint MHC, neben seiner primären Funktion in der Antigenprozessierung und -präsentation, eine wichtige Rolle für die Hirnentwicklung, die synaptische Plastizität und für die strukturelle Integrität des Gehirns zu spielen.“ (17, S. 2)

In der bisher umfangreichsten, mehrstufigen genomweiten Assoziationsstudie des Psychiatric Genomics Consortiums (PGC) mit 36 989 Patient\*innen und 113 075 Kontrollproband\*innen aus dem Jahr 2014 konnten 128 genetische Risikovarianten identifiziert werden, welche insgesamt 108 Loci umfassten. Viele dieser Gene kodieren Proteine, welche an der Entwicklung der neuronalen bzw.

synaptischen Plastizität und glutamatergen Neurotransmission beteiligt sind. Auch stach das Gen DRD2 hervor, kodierend für den Dopaminrezeptor und Angriffspunkt aller Antipsychotika, des Weiteren die MHC-Region. Diese stellt das „momentan validste Ergebnis in der Genetik der Schizophrenie dar“ (17), und unterstützt die These eines möglichen Zusammenhangs zwischen der Schizophrenie und dem Immunsystem. (26)

Wie bereits erwähnt besteht die Möglichkeit, in genomweiten Assoziationsstudien nach Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNPs) zu suchen, also nach einem Austausch eines einzelnen Basenpaares in einem DNA-Doppelstrang. Ripke et al. kamen hierzu in einer 2013 veröffentlichten, mehrstufigen GWAS zu dem Ergebnis, dass 8300 unabhängige SNPs zum Risiko der Schizophrenie-Entstehung beitragen, und dass diese SNPs für mindestens 32 % der phänotypischen Varianz verantwortlich sind. (27)

Darüber hinaus kann man mittels GWAS auch sogenannte „Copy Number Variations“ (CNVs) identifizieren und analysieren. Hierunter versteht man das Auftreten einer Variation in der Anzahl der Kopien bestimmter DNA-Abschnitte, die verursacht durch Duplikationen oder Deletionen in höherer oder niedrigerer Anzahl vorliegen können, wobei die Schizophrenie eher mit Mikrodeletionen assoziiert wird. CNVs sind seltene Genvarianten, bedingen jedoch große Risikowerte und stellen womöglich den größten pathogenetischen Effekt für die Entstehung einer jeweiligen Erkrankung dar. Die pathophysiologischen Prozesse hinter der Schizophrenie-Entstehung konnten noch nicht vollständig aufgeklärt werden. Womöglich werden sich in Zukunft, zumindest bei einem Teil der Patient\*innen, die kausalen Mechanismen durch ebendiese strukturellen Variationen aufdecken lassen. (1,11,17)

Eine 2008 veröffentlichte Studie von Stefansson et al. untersuchte zunächst 2160 gesunde Trios (Zwei Elternteile und ein Nachkomme) sowie 5558 gesunde Paare (ein Elternteil und ein Nachkomme) auf neu aufgetretene CNVs. Die dadurch identifizierten 66 Neumutationen wurden in der ersten Phase mit 1433 Schizophrenie-Patient\*innen und 33 250 gesunden Kontrollen, in der zweiten Phase mit 3285 Fällen und 7951 Kontrollen verglichen. Dabei konnten drei chromosomale Regionen identifiziert werden, die bezüglich CNVs mit der Schizophrenie assoziiert waren: 1q21.1; 15q11.2; 15q13.3. Zuvor wurde nur die 22q11-Deletion als ursächlich angesehen. (28)

Nachfolgend konnten weitere Deletionen (1q21.1; 2p16.3; 3q29; 15q11.2; 15q13.3; 16p11.2; 17p12; 17q12) und Duplikationen (1q21.1; 7q11.23; 7q36.3; 15q11-13; 16p11.2; 16p13.11) mit der Schizophrenie in Verbindung gebracht werden. (17)

### **3.1.1.3 Next-Generation Sequencing: Genomweite Sequenzierung**

Die Möglichkeit, das komplette menschliche Genom innerhalb kurzer Zeit zu sequenzieren, ließ auch Studien zur Schizophrenie auf diesem Gebiet zu. Wurden in ersten Studien noch die Exome von zum Beispiel 14 Schizophrenie-Patient\*innen und ihren Eltern sequenziert, wobei hierbei 15 Neumutationen gefunden werden konnten (Girard et al., 2011,(29)), veröffentlichten Fromer et al. (30) und Purcell et al. (31) 2014 die umfangreichsten Studien auf diesem Gebiet. In der erstgenannten Veröffentlichung wurden 623 Trios sequenziert, wobei eine Häufung von Neumutationen innerhalb des glutamatergen Systems gefunden wurde. In der im selben Jahr erschienenen Arbeit von Purcell et al. wurden die Exome von 2536 Patient\*innen und 2543 Kontrollen sequenziert. Dabei kam man überraschenderweise zum selben Ergebnis, was den zuvor bereits aus neurobiologischen Studien bekannten Zusammenhang zwischen der Schizophrenie und dem glutamatergen System bekräftigte. (17)

### **3.1.1.4 Rezente Forschungsergebnisse**

In einer weiteren wichtigen Studie an 360 iranischen Proband\*innen (175 Schizophrenie-Patient\*innen und 185 Kontrollteilnehmer\*innen) wurden drei Polymorphismen des PRODH-Gens (757C/T, 1766 A/G und 1852 G/A), welches auf Chromosom 22q11 liegt mit einem erhöhten Schizophrenie-Risiko verknüpft. Andere auf selbigem Chromosom lokalisierte, wichtige Suszeptibilitätsgene sind ZDHHC8 (eine von insgesamt fünf identifizierten SNPs, rs175174, wird mit einem 1,5-fach erhöhten Erkrankungsrisiko assoziiert), sowie das bereits erwähnte COMT-Gen. Dieses kodiert für das Enzym Catechol-O-Methyltransferase, welches für eine Neurotransmitterinaktivierung sorgt. (32)

Die letzte große Studie zur Genetik der Schizophrenie stammt von Pardiñas et al. aus dem Jahr 2018. Diese Arbeit setzt sich zusammen aus einer genomweiten Assoziationsstudie mit insgesamt 11 260 Patient\*innen und 24 542 Kontrollfällen,

kombiniert mit einer Metaanalyse bereits veröffentlichter Daten (Gesamtheit von 40 675 Fällen und 64 643 Kontrollen). Es konnten 179 SNPs identifiziert werden, welche sich insgesamt 145 Loci zuordnen ließen. 93 der 145 loci wurden bereits 2014 durch das PGC beschrieben, 2 weitere in anderen Studien (ein Locus in ZEB2 sowie auf Chromosom 8). Somit konnten in dieser Studie 50 neue, bisher nicht beschriebene mit der Schizophrenie assoziierte Loci gefunden werden. Des Weiteren identifizierte man mit Hilfe von genomischer Feinkartierung ursächliche Kandidatengene in 33 Loci. (33)

Zudem konnte gezeigt werden, dass sich Risikovarianten bzw. SNPs gehäuft in Genen befinden, die intolerant gegenüber Loss-of-Function-Mutationen sind, sowie an der synaptischen und neuronalen Funktionsfähigkeit beteiligt sind. Darüber hinaus wurde erstmalig beschrieben, dass es eine Häufung von verursachenden Allelen in Regionen gibt, die unter starker sog. „background selection“ stehen. Hierunter versteht man das Entfernen von Allelen, die mit DNA-Stellen verbunden sind, in denen schädliche Mutationen auftreten und welche im Rahmen der Natürlichen Selektion eliminiert werden. Daher ist die genetische Vielfalt an diesen Stellen geringer. Dieser Prozess, sowie der Gendrift, führen zur Entfernung von Mutationen mit stark schädlichem Effekt und ermöglichen eine Frequenzerhöhung von Mutationen mit kleinerem Effekt. Dies erklärt, weshalb Risikovarianten mit geringem Effekt in einer Population persistieren können. (33, 34, 35)

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die relativ hohe Heritabilität der Schizophrenie (64-81 %) nicht auf einem einzelnen Gen beruht, sondern bei den meisten Patient\*innen eine Vielzahl von Polymorphismen - genannt SNPs - mit geringer Effektstärke zusammenwirken. Darüber hinaus fand man bei einer kleineren Patient\*innengruppe strukturelle Genom-Varianten (CNVs), meist Deletionen oder Duplikationen, welche mit hohen Odds Ratios einen starken Einfluss auf die Krankheitsentstehung ausüben. Verglichen mit SNPs weisen sie folglich eine niedrigere Frequenz und höhere Penetranz auf. CNVs stellen aktuell den größten Hoffnungsträger für eine ‚targeted therapy‘ dar und könnten in Zukunft ein wichtiges Diagnose-Tool sein. (36) Besonders bekannt ist die 22q11-Deletion, 20-30 % ihrer Träger leiden an Schizophrenie. (32)

Mit den Jahren wurde viele CNVs in zahlreichen Studien unterschiedlicher Populationen identifiziert. Jedoch stellte ein Großteil der gefundenen CNVs einmalige Fälle mit geringer Überlappung zwischen den einzelnen Studien dar. Auch war nicht klar, ob die durch die CNVs unterbrochenen Gene zum Risiko der Schizophrenie beitragen. Aus diesem Grund analysierten Luo et al. alle bis April 2013 weltweit veröffentlichten CNV-Studien aus dem Bereich der Schizophrenie, wobei letztendlich 32 Publikationen in ihre Studie eingeschlossen wurden, von denen ein Großteil (78 %, 25 von 32) genomweite Untersuchungen waren. Man identifizierte diejenigen Gene, die bei Schizophrenie-Patient\*innen am häufigsten von CNVs unterbrochen wurden, wobei folgende acht Gene oft betroffen waren und somit die vielversprechendsten Kandidatengene darstellen: NRXN1, CHRNA7, BCL9, CYFIP1, GJA8, NDE1, SNAP29 und GJA5. Ein Vergleich der betroffenen Gene mit bereits bekannten Suszeptibilitätsgenen zeigte, dass viele Gene, welche durch CNVs unterbrochen wurden, auch mit der Schizophrenie assoziiert sind. Des Weiteren weisen Protein-Protein-Interaktionsanalysen (PPIs) darauf hin, dass Protein-Produkte der CNV-betroffenen Gene häufig mit bekannten Schizophrenie-assoziierten Proteinen interagieren. Die drei am häufigsten von CNVs betroffenen Gene (NRXN1, CHRNA7, CYFIP1) spielen eine wichtige Rolle in der synaptischen Funktion, was nahe legt, dass die Schizophrenie durch eine synaptische Dysfunktion verursacht wird. Multiple frühere Untersuchungen dokumentierten ebenfalls eine Dysfunktion der an der Synapsenfunktion beteiligten Gene.

Die Erkenntnis, dass Schizophrenie-Risikogene für ein dicht verbundenes molekulares Netzwerk codieren, könnte von theoretischer sowie praktischer Bedeutung sein. Die beschriebenen Schlüsselgene spielen möglicherweise eine bedeutende Rolle in der Pathogenese der Schizophrenie und eine weiterführende Erforschung ihrer Funktion könnte wichtige Erkenntnisse über die Pathophysiologie dieses Krankheitsbildes, sowie potentielle therapeutische Targets liefern. (37)

Einen großen Fortschritt in der genetischen Methodik stellten genomweite Assoziationsstudien dar. Mit ihnen ist es möglich, in einem einzelnen Experiment bis zu zehn Millionen SNPs zu bestimmen, wohingegen in Kandidatengenstudien nur ein paar einzelne untersucht werden konnten. (36) Die Proband\*innengrößen

bleiben jedoch noch zu gering, um die gesamte genetische Variabilität zu erfassen, welche für die Suszeptibilität der Schizophrenie verantwortlich ist. (32)

Auch bleiben die Stichprobengrößen bisheriger Studien zu klein, als dass man auf Grundlage von pharmakogenetischen Studien klare Empfehlungen für die Therapie der Schizophrenie aussprechen könnte. Auch müssten die Studien explizit darauf ausgelegt sein, pharmakogenetische Untersuchungen hinsichtlich ihres klinischen Einsatzes zu überprüfen. (17)

Bisher ist bekannt, dass verschiedene genetische Varianten die Wirksamkeit, sowie Neben- und Wechselwirkungen von Medikamenten beeinflussen. Zum Beispiel ist eine genetische Variation im Dopaminrezeptor-2-Gen (DRD2) mit einem besseren Ansprechen auf die medikamentöse Therapie mit Risperidon oder Haloperidol assoziiert. (17)

Neben der Hoffnung, eine individualisierte Therapie für CNV-Träger zu ermöglichen, besteht im Hinblick auf diejenigen Patient\*innen, bei denen viele genetische Varianten mit geringer Odds Ratio zusammenwirken, der Gedanke einer Risikoprofil-Erstellung, um früh präventiv tätig werden zu können. Denn dies ist wie bereits erwähnt, laut aktuellem Kenntnisstand bei dem Großteil der Patient\*innen der Fall. (17)

Ferner kann man davon ausgehen, dass früher oder später das Augenmerk nicht mehr nur auf Dispositionsgene gerichtet sein wird, sondern wahrscheinlich auch protektive genetische Faktoren in den Mittelpunkt der Forschung rücken werden, ähnlich wie die bekannten Onkogene und Tumorsuppressorgene in der Krebsforschung. Darüber hinaus erscheint es sinnvoll, das Spektrum der Gen-Umwelt-Interaktionen tiefer zu ergründen. So ist es zum Beispiel möglich, dass eine bestimmte Genanlage einerseits direkt die Anfälligkeit für Schizophrenie beeinflusst, andererseits auch die Vulnerabilität gegenüber Umweltpathogenen, welche bekannte Risikofaktoren für die Entstehung der Schizophrenie sind. (11)

So zeigten etwa Caspi et al., dass ein Polymorphismus im Catechol-O-Methyltransferase (COMT) – Gen den Einfluss des Cannabis-Konsums in der Jugend auf die Entwicklung von Psychosen im Erwachsenen verändert. (38)

Die Erbllichkeit der Schizophrenie gilt heute als belegt, genetische Faktoren tragen sogar bis zu 80 % zur Krankheitsentstehung bei. Somit stellt die Genetik den

wichtigsten Risikofaktor dar, weshalb sie in den letzten Jahren deutlich im Mittelpunkt der Forschung stand. Jedoch ist davon auszugehen, dass bis heute vor allem seltene Genvarianten unterschiedlichster Effektgröße noch nicht entdeckt wurden. Darüber hinaus beweist die Tatsache, dass eineiige Zwillinge bezüglich der Schizophrenie-Ausprägung keine vollständige Konkordanz aufweisen, dass der Genese weitere Elemente zugrunde liegen müssen.

### **3.1.2 Morphologische und funktionelle Befunde**

Durch eine Vielzahl von Studien auf Basis von bildgebenden und Post-mortem-Untersuchungen konnten diverse hirnstrukturelle Veränderungen nachgewiesen werden, die bei der Pathogenese der Schizophrenie eine Rolle spielen könnten. Jedoch muss angemerkt werden, dass die meisten Studien die Neurobiologie nach Krankheitsausbruch untersuchen, was es nicht einfach macht, die Befunde als Ursache oder als Folge der Krankheit zu klassifizieren. Des Weiteren besteht die Möglichkeit, dass Faktoren wie Chronizität und vor allem antipsychotische Medikamente Hirnstrukturen und somit die Untersuchungsergebnisse beeinflussen könnten. Der Effekt der Antipsychotika auf zerebrale Strukturen wurde bereits 2006 durch Scherk und Falkai beschrieben. (11,39)

Neben der Ursachenforschung dient die Bildgebung in der klinischen Praxis momentan hauptsächlich der somatischen Ausschlussdiagnostik. Allerdings wird aktuell diskutiert, ob und wie bildgebende Methoden zur Optimierung der Diagnostik, Bestimmung der Therapieresponse und Verlaufsprädikation genutzt werden können. (1,5)

#### **3.1.2.1 Post-mortem-Untersuchungen**

Anhand Post-mortem-Untersuchungen ist es möglich, Gehirne von verstorbenen Schizophrenie-Patient\*innen mikroskopisch bzw. histologisch zu untersuchen. Im Fokus der Studien standen bisher ältere und chronisch erkrankte Patient\*innen, systematische Studien an Kindern und Jugendlichen gibt es bis dato nicht. (11) Die Befunde weisen einerseits auf Strukturveränderungen innerhalb der zentralen limbischen Strukturen des Temporallappens hin. Hier sind zum einen Volumenminderungen der grauen Substanz um ca. 15 % beschrieben worden,

aber auch Verringerungen der Zellzahl im Bereich des Corpus amygdaleum, der Insula, des Gyrus parahippocampalis, sowie des Hippocampus. (5)

Hierzu zählen beispielsweise Verringerungen myelinbildender Gliazellen, sprich Oligodendrozyten. Zudem entdeckte man im Bereich des entorhinalen Cortex, dessen engste Beziehung zum Hippocampus besteht und welcher wie dieser eine zentrale Rolle in der Gedächtnisbildung spielt, pathologisch veränderte Neuronenanordnungen. Diese deuten aufgrund ihrer Entstehungsgeschichte auf eine Migrationsstörung während der neuronalen Entwicklung bereits während der Schwangerschaft oder Geburt hin. (1)

Diese Veränderungen betreffen jedoch nur ungefähr die Hälfte aller Patient\*innen und sind somit unspezifisch. Die Tatsache, dass Betroffene laut retrospektiven Befunden schon in der Kindheit neurologische Auffälligkeiten wie motorische Ungeschicklichkeit oder atavistische Reflexe zeigten, könnte die Theorie der neuronalen Entwicklungsstörung allerdings stützen. Mögliche Ursachen für die Migrationsstörung könnten genetischer und infektiöser Natur sein, am ehesten in Kombination. (5)

Über das limbische System hinaus fanden sich Volumenminderungen in kortikalen Assoziationsregionen wie dem Präfrontal-, Temporal- oder Parietalcortex, dem Thalamus als „Tor zum Bewusstsein“, den Basalganglien, der Substantia nigra sowie im Locus coeruleus. Im Präfrontalcortex wurde ebenfalls eine geringere Oligodendrozytenanzahl beschrieben, sowie eine Verminderung ihrer Proteine in der weissen Substanz. Ein Mangel an Oligodendrozyten kann zu einem Konnektivitätsdefizit im Gehirn führen, da die Erregung der Axone von Neuronen zwischen unterschiedlichen Hirnregionen verlangsamt sein kann.

Des Weiteren wurde bei Betroffenen eine verminderte Funktion der Synapsen im Bereich der grauen Substanz des Cortex und der Hippocampus beschrieben. (1)

Aktuell herrscht allgemeiner Konsens darüber, dass die Schizophrenie nicht als eine neurodegenerative Erkrankung wie etwa Morbus Alzheimer anzusehen ist. Hierfür sprechen auch Ergebnisse von post-mortem-Untersuchungen, laut welchen bei an Schizophrenie erkrankten Verstorbenen keine Gliose nachgewiesen wurde, die einen Marker für einen Neuronenuntergang darstellt. (1) Vielmehr ist eher von einer Erkrankung mit gestörter neuronaler Regeneration auszugehen. (5)

Abschließend sollte hinzugefügt werden, dass es sich bei allen gefundenen Veränderungen um diskrete Befunde handelt, welche nicht eindeutig pathognomonisch für die Schizophrenie sind. (11)

### **3.1.2.2 Befunde aus bildgebenden Untersuchungen**

#### 3.1.2.2.1 Strukturelle Befunde

Bei schizophrenen Patient\*innen existieren erwiesenermaßen eine Reihe von makroskopischen zerebralen Veränderungen. Erste Hinweise in diese Richtung ergaben sich bereits in den 1950er Jahren mit der Andeutung von Ventrikelerweiterungen in pneumenzephalographischen Untersuchungen. Nach der ersten cCT-Studie von Johnstone et al. aus dem Jahr 1976 (40), welche übrigens als eine von vielen nachfolgenden Studien diese Erkenntnis bestätigte, konnte das Wissen über morphologischen Gehirnveränderungen bei Betroffenen durch zahlreiche MRT-/ und CT-Fall-Kontroll-Untersuchungen immens erweitert werden. (5)

Eine aktuelle, große Metaanalyse stammt von Haijma et al. und schließt insgesamt 317 MRT-Studien (veröffentlicht vom September 1998 bis Januar 2012) mit über 9000 Schizophrenie-Patient\*innen ein, wobei auch 33 Studien an medikamentös-unbehandelten Erkrankten inkludiert wurden. Bei den Patient\*innen zeigte sich im Vergleich zu gesunden Proband\*innen eine Reduktion des Gesamthirnvolumens mit unter anderem einer Verminderung der grauen und weißen Substanz, einer Volumenreduktion des Nucleus caudatus, Thalamus und temporaler Strukturen, sowie Erweiterungen in den Seitenventrikeln und dem dritten Ventrikel. Die Ausprägung mancher morphologischer Veränderungen war abhängig von der Zugehörigkeit zur medikamentös-behandelten und /-unbehandelten Gruppe. So wiesen in dieser Studie zum Beispiel diejenigen Patient\*innen, welche nicht mit Antipsychotika behandelt wurden einen geringeren Verlust der grauen Substanz auf, während die Reduktion des Nucleus caudatus und des Thalamus in dieser Gruppe stärker ausgeprägt war. (41)

Im Rahmen von Untersuchungen mittels des Diffusion Tensor Imagings (DTI), anhand dessen eine hochauflösende In-vivo-Darstellung der weißen Substanz möglich ist, zeigte sich zudem eine veränderte strukturelle Integrität der weißen Substanz in frontalen und temporalen Hinregionen, sowie zum Beispiel dem Corpus callosum. (42)

Bildgebende Untersuchungen bei Kindern und Jugendlichen mit Schizophrenie deuten darauf hin, dass sie im Rahmen ihrer Entwicklung sehr ähnliche zerebrale Veränderungen wie Erwachsene aufweisen. (11) Hier sei beispielsweise ein Verlust der grauen Substanz und erniedrigtere Wachstumsraten der weißen Substanz zu nennen. Der graue Substanzverlust war zudem auch bei gesunden Geschwistern der Proband\*innen anzutreffen. (43, 44)

Die Ergebnisse bezüglich der Hirnveränderungen bei schizophrenen Patient\*innen wurden zwar in vielen Studien repliziert, die Atrophien sind jedoch, verglichen mit denen der Demenz, eher klein und mit dem bloßen Auge nicht zu erkennen. (1) Auch treten die Veränderungen eher verteilt auf, sodass man hierbei nicht von einer lokalisierten Störung sprechen kann. Man geht vielmehr von einer Netzwerkstörung aus, bei der viele kortikale und subkortikale Regionen samt ihrer Verbindungen gestört sind. (1,5,42)

Diese These unterstützt beispielsweise die Metaanalyse von Brugger und Howes aus dem Jahr 2017, bei der insgesamt 108 Studien zu Patient\*innen mit einer erstmaligen schizophrenen Episode einbezogen wurden. Es zeigte sich eine große Variabilität der Volumenverluste in zahlreichen Regionen wie der Amygdala, dem Thalamus oder Temporallappen. Jedoch waren die Volumenverluste im Bereich des anterioren cingulären Cortex sehr homogen, was darauf hindeutet, dass dies eine Kernregion ist, die bei der Erkrankung betroffen ist. (45)

Darüber hinaus existieren Hinweise darauf, dass die strukturellen Hirnveränderungen mit der Zeit progredient verlaufen und wie zuvor bereits angeschnitten eventuell auch durch eine antipsychotische Therapie beeinflusst sein könnten. In einer Metaanalyse von 30 longitudinalen MRT-Studien (1046 antipsychotisch behandelte Patient\*innen und 780 Kontrollproband\*innen) konnte gezeigt werden, dass es bei Betroffenen zu einer progressiven Volumenabnahme der grauen Substanz und zu einer progressiven Vergrößerung der lateralen Ventrikel kam. (46)

Ferner scheint der progressive Hirnschwund bei Patient\*innen einen zweiten großen Prozess zu reflektieren. Aktuelle Studien zeigen auf, dass diese Veränderungen durch eine beschleunigte Gehirnalterung bedingt sein könnten. (47)

Bisher nicht etabliert ist, ob und inwiefern der Volumen- und Strukturverlust mit der klinischen Symptomatik korreliert, denn frühere Studienergebnisse konnten häufig

nicht repliziert werden. (5) In den letzten Jahren versuchten internationale Arbeitsgruppen wie das ENIGMA Konsortium, anhand von umfassenden Metaanalysen valide Korrelationen aufzustellen. Bisherige Assoziationen wurden beispielsweise zwischen der Verdünnung des linken medialen präfrontalen Cortex, genauer gesagt des medialen Orbitofrontalkortex, und dem Schweregrad der Negativsymptomatik aufgestellt. Diese Hirnregion ist wesentlich an der Ausführung exekutiver Funktionen beteiligt. (48)

Des Weiteren besteht eine negative Korrelation zwischen der Positivsymptomatik und der kortikalen Dicke im Bereich des Gyrus temporalis superior, dies in beiden Hemisphären. Der Gyrus temporalis superior repräsentiert einige wichtige neuroanatomische Strukturen wie die primäre Hörrinde und das Wernicke-Areal, welche für die auditive Wahrnehmung und das Sprachverständnis wichtig sind. (49)

Diese Befunde unterstützen biochemisch-pathophysiologische Hypothesen zur Entstehung der Schizophrenie, lassen jedoch keine Evaluation der Schwere der Symptomatik für den Einzelnen zu. (5)

Bezüglich der speziell subkortikalen Gehirnvolumenveränderungen stellte das ENIGMA Konsortium in einer weiteren Metaanalyse die größten Effektgrößen für die Verkleinerung des Hippocampus und Vergrößerung der Seitenventrikel fest. Zudem beschrieb man ein bei Betroffenen vergrößertes Pallidum und Putamen, was mit der Dauer der Erkrankung und dem Patient\*innenalter assoziiert war. (50) Ursache für die Ventrikelvergrößerung scheint eine Verringerung der die Ventrikel umgebenden Zellzahl zu sein. Diese These unterstützen würde eine Betonung der Temporalhörner mit Volumenminderung vor allem des Hippocampus. (5) Andere Autoren benennen eine Volumenreduktion im Bereich der Basalganglien als Ursache für die Vergrößerung der Seitenventrikel. (7)

#### 3.1.2.2.2 Funktionelle Befunde

Funktionelle Befunde werden mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT), Magnetresonanz-Spektroskopie (MRS), Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie (SPECT) erhoben. (1,5)

Ingvar und Franzén berichteten 1974 erstmals über funktionell-morphologische Gehirnveränderungen bei Schizophrenie-Patient\*innen. Sie entdeckten eine

verminderte Durchblutung im Frontalhirn, was den Begriff der „Hypofrontalität“ begründete. (51) Die frontale Perfusionsabnahme wird um 1-8 % angegeben und ist mit Chronizität sowie dominierender Negativsymptomatik assoziiert. (5) Neben der „Hypofrontalität“ besteht auch ein frontaler Hypometabolismus im Sinne eines gestörten Glucose-Metabolismus, aufgezeigt in FDG-PET-Studien. Die beiden Auffälligkeiten treten sowohl während der Ausführung kognitiver Aufgaben, als auch bei Ruhemessungen auf. (52)

In den nachfolgenden Jahren wurden vermehrt Hirnareale identifiziert, die an psychopathologischen Symptomen der Schizophrenie beteiligt zu sein scheinen. Tabelle 2 gibt einen Überblick über neuropsychologische Konstrukte und assoziierte schematisch vereinfachte zerebrale Regionen, die mithilfe funktioneller Bildgebung (fMRT, PET) während kognitiver Aufmerksamkeitstests identifiziert werden konnten. (11)

Mit Hilfe der fMRT und PET war es möglich, psychische Phänomene mit dem zerebralen Funktionszustand in Zusammenhang zu bringen und so neuronale Korrelate darzustellen. Beim Krankheitsbild der Schizophrenie zeigten sich diverse Auffälligkeiten im Bereich von verschiedenen sensorischen, motorischen, kognitiven und emotionalen zerebralen Strukturen. Des Weiteren wurde ersichtlich, dass während typischer schizophrener Symptomphänomene diejenigen Hirnareale aktiviert werden, die für die physiologische Verarbeitung der jeweiligen Sinne verantwortlich sind. Dies wurde etwa am Beispiel des diagnostisch wichtigen Symptoms der akustischen Halluzination gezeigt. Während des Stimmenhörens wurde hauptsächlich der linke obere und mittlere Temporallappen, genauer gesagt der Gyrus temporalis medius und superior aktiviert. Dieser Bereich weist auch bei der Wahrnehmung realer äußerer Stimmen physiologischerweise Signalveränderungen auf. Als Korrelat der ängstlichen Stimmung, die während akustischer Halluzinationen häufig auftritt, könnte man die gleichzeitige Aktivierung in Emotionsverarbeitungsregionen sehen (Amygdala-Hippocampus-Komplex und Insula). Darüber hinaus zeigten sich im Gyrus temporalis superior Signalveränderungen auch im Rahmen formaler Denkstörungen. Da in Studien auch eine Verminderung der grauen Substanz in

Tabelle 2: Symptom-assoziierte zerebrale Regionen der Schizophrenie (11, S. 57).

| Kognitive Domäne   | Definition   | Gestörte zerebrale Areale bei Erkrankten  |
|--------------------|--|---|
| Aufmerksamkeit     | Unterscheidung: selektive Aufmerksamkeit, Vigilanz, Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit | Anteriores Cingulum   |
| Wahrnehmung        | Erfassung von Einzelinformationen ohne höhere kognitive Verarbeitungsprozesse                | Primäre und sekundäre visuelle, auditorische, olfaktorische, sensorische Areale |
| Motorik            | Koordinierte, zielgerichtete Bewegungen  | Primärer, sekundärer motorischer Cortex, Zerebellum, Basalganglien              |
| Gedächtnis         | Speichern und Abrufen von Inhalten   | Hippocampale Areale   |
| Arbeitsgedächtnis  | Kurzfristiges Speichern und Abrufen  | Lateraler präfrontaler und parietaler Cortex                                    |
| Sprache            | Verständnis und Produktion von Wörtern und zusammenhängenden Sätzen                          | Laterale temporale Areale beidseits   |
| Exekutivfunktionen | Kognitive Umstellfähigkeit, planendes Denken und Handeln                                     | Lateraler präfrontaler Cortex   |

diesem Bereich entdeckt wurde, spricht dies für ein Zusammenspiel zwischen Psychopathologie, Funktion und Struktur. (53)

Kongruent zur Aktivierung des primären akustischen Cortex während akustischer Halluzinationen wird bei optischen Halluzinationen der primäre visuelle Cortex aktiviert. (11)

Als ein weiteres Beispiel sei noch die bei Patient\*innen häufig beobachtete, im Vergleich zu Gesunden deutlich beeinträchtigte Gedächtnisfunktion zu nennen. Bei Betroffenen zeigte sich im Vergleich zur Kontrollgruppe während der Durchführung kognitiver Aufgaben in der Bildgebung eine Minderaktivierung des Hippocampus, einer Struktur, die wesentlich an Gedächtnisfunktionen beteiligt ist.

Auch hier wurde in neuropathologischen als auch bildgebenden Studien eine Volumenminderung festgestellt, was wiederum auf eine Interaktion zwischen Neuropsychologie, Funktion und Struktur hindeutet. (53)

Im Rahmen aufgabenbasierter fMRT-Studien wurden zudem Störungen neuronaler Netzwerke bei der Durchführung emotionaler Aufgaben wie der Gesichtererkennung gezeigt. Insbesondere sei auch die Minderaktivierung der frontalen Hirnareale zu erwähnen, was als erneuter Hinweis für die „Hypofrontalität“ gilt. (5)

Unterstützt durch sogenannte Resting-State-fMRT-Studien gilt die Schizophrenie als eine komplexe psychische Erkrankung mit gestörter Kommunikation innerhalb und zwischen großen Hirnnetzwerken. Wie eine Metaanalyse aus 52 Publikationen aufzeigte, finden sich Hypokonnektivitäten im Default Mode Network (Ruhezustandsnetzwerk: Selbstbezogenes Denken), im affektiven Netzwerk (Emotionsverarbeitung), thalamischen Netzwerk (Information-Gating), im somatosensorischen Netzwerk (beteiligt an der sensorischen und auditorischen Wahrnehmung), sowie im Netzwerk welches eine bedeutende Rolle bei der Salienz spielt. Die Hypokonnektivität besteht nicht nur innerhalb, sondern auch zwischen diesen Netzwerken. (54)

Ein weiterer Fokus in der funktionellen Bildgebung liegt auf der Erforschung der Neurotransmitter, die an der Pathophysiologie der Schizophrenie beteiligt sind, wobei bisher jedoch noch kein eindeutiger pathognomonischer Marker gefunden wurde. (52) Die im Folgenden beschriebenen Erkenntnisse stammen aus MRS-, PET-, und SPECT-Studien.

Bisher bekannt sind Alterationen im dopaminergen System, wobei jedoch keine einheitlichen Befunde bezüglich regionaler Dopaminspiegel- und receptoren existieren. (55) Entdeckt wurde unter anderem eine erhöhte Dopaminsynthese im Striatum in ungefähr der Hälfte der Fälle (52) sowie eine herabgesetzte  $D_{2/3}$  – Rezeptorbindung im Thalamus. (55)

Zudem gibt es Hinweise auf reduzierte GABA-Spiegel bei Patient\*innen. (56)

Des Weiteren existieren die Glutamathypothese stützende pathologische Veränderungen des glutamatergen und glutaminergen Systems (5). So zeigte sich in einer Metaanalyse die Glutamatkonzentration in der medial-frontalen Region bei

Schizophrenie-Patient\*innen erniedrigt, während die Glutaminkonzentration dort erhöht war. Die Konzentration beider Transmitter nahm mit steigendem Alter im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe schneller ab. (57) Andere Studien berichten über erhöhte Glutamin-Level und erniedrigte Glutamat-Level im Thalamus, sowie auch über erhöhte Glutamin-Level im anterioren Cingulum. (55) Auf die Neurotransmittersysteme in der Schizophrenie wird im folgenden Kapitel näher eingegangen.

Atrophien der frontalen und temporalen grauen Substanz, sowie Ventrikelvergrößerungen werden bereits mit einem schlechteren Verlauf der Schizophrenie assoziiert. Jedoch ist der potentielle klinische Nutzen der bildgebenden Befunde noch eingeschränkt. Die Heterogenität der Erkrankung und die Variabilität ihrer individuellen Verläufe stellen bisher ein Hindernis für die Identifizierung von Biomarkern für eine frühzeitige Diagnose oder Bestimmung der Krankheitsprogression dar. (58)

Die Übersichtsarbeit von Dazzan et al. legt nahe, dass etwa Veränderungen in medialen temporalen und präfrontalen kortikalen Bereichen, sowie Netzwerken, die sie mit subkortikalen Strukturen verbinden, vielversprechende neuroanatomische Marker für ein schlechteres symptomatisches und funktionelles Outcome sind. So ist es vorstellbar, dass Neuroimaging-Befunde, möglicherweise in Kombination mit anderen Biomarkern, in Zukunft eine Stratifizierung der Patient\*innen ermöglichen könnten, und sich mit ihrer Hilfe Tools für den klinischen Alltag entwickeln ließen. (58)

### **3.1.3 Neurochemische Faktoren**

Es ist davon auszugehen, dass neurochemische Faktoren bei der Entstehung von psychopathologischen Phänomenen die gleiche Rolle einnehmen wie bei der Entstehung von physiologischen geistigen Abläufen. Spätestens seit der Entdeckung der klassischen Neuroleptika und dem Einfluss dieser und anderer Substanzen auf verschiedene Neurotransmittersysteme sowie auf die Symptomatik, konzentriert sich die Wissenschaft auf die Erforschung der Bedeutung diverser Botenstoffe bei der Genese der Schizophrenie. Allerdings ist bisher noch nicht gelungen, ein klares, evidenzbasiertes neurochemisches Modell

zu etablieren. Da die Schizophrenie durch eine besondere Heterogenität der Symptomatik und des Verlaufs gekennzeichnet ist, liegt vermutlich kein spezifisches, alleinig geltendes neurochemisches Störungsmuster vor. Vielmehr sollten die bisherigen Hypothesen als ein miteinander interagierendes Konstrukt betrachtet werden. (5,11)

In der langen Geschichte der biochemischen Forschung wurde Dopamin als erster Neurotransmitter mit der Schizophrenie in Verbindung gebracht. (11)

### **3.1.3.1 Dopaminhypothese**

Die ursprüngliche Form der Dopaminhypothese stammt von J. M. van Rossum aus dem Jahr 1966. Er stellte die Vermutung auf, dass psychotische Symptome durch eine dopaminerge Überaktivität im Gehirn verursacht sein könnten. (59) Dem vorangegangen waren Carlsson und Lindqvist die ersten, die die These aufstellten, dass antischizophren wirksame Substanzen aus der Gruppe der Phenothiazine und Butyrophenone Dopaminrezeptoren blockieren zu scheinen. Der Kern ihrer Arbeit waren Chlorpromazin, das erste in den 50er Jahren auf den Markt gekommene Neuroleptikum, und Haloperidol, ein Arzneimittel, das sich in den Folgejahren ebenfalls erfolgreich in der Behandlung psychotischer Symptome behauptete. (60) Beide Wirkstoffe gehören zur Gruppe der „klassischen Neuroleptika“.

1974 wurde der Begriff „Dopaminhypothese“ dann erstmals in einer wissenschaftlichen Arbeit erwähnt (61), und durch zahlreiche andere Studien unterstützt. (62,63,64). Anfangs wurde ein Überangebot an Dopamin in vor allem mesolimbischen und nigrostriatalen Regionen (64) angenommen, später ging man eher von einer Hypersensitivität dopaminerger Rezeptoren aus. (1)

Die Dopaminhypothese beruhte damals gänzlich auf indirekten Beweisen und stützt sich noch heute mehr auf diese, als auf direkte, empirische Belege (7,63). Das wohl wichtigste Argument ist die Tatsache, dass alle zur Schizophreniebehandlung angewandten Antipsychotika, vorallem die Klassischen, auf einer Blockade von Dopaminrezeptoren beruhen, wobei die Antipsychotika hauptsächlich als D<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten wirken. Dabei besteht eine inverse Korrelation zwischen der klinisch wirksamen antipsychotischen Dosis und der Affinität zum Dopaminrezeptor. Eine bewiesene Korrelation zwischen der

Bindungsfähigkeit der Antipsychotika an andere Rezeptoren und der wirksamen Dosis besteht nicht. (5)

Des Weiteren zeigte Reserpin, welches die Dopaminspeichervesikel entleert, ebenfalls Wirksamkeit in der Behandlung der Schizophrenie, wird hierfür heute aber nicht mehr angewendet. Zudem konnte in Studien die Antipsychotikadosis durch  $\alpha$ -Methyltyrosin, einem Hemmstoff der Dopaminsynthese, bei Schizophrenie-Patient\*innen reduziert werden. (11)

Einen weiteren indirekten Beweis für die Dopaminhypothese lieferten die Amphetamin-Studien. Amphetamin ist ein Sympathomimetikum, das zum einen die Ausschüttung von Dopamin, aber auch Noradrenalin aus den präsynaptischen Neuronen in den synaptischen Spalt fördert, also die extrazellulären Spiegel dieser Neurotransmitter erhöht. Zum anderen hemmt Amphetamin ihre Inaktivierung durch eine Wiederaufnahmehemmung in die präsynaptischen Nervenzellen. Man erkannte, dass dieser Wirkstoff bei Gesunden eine sogenannte „Amphetaminpsychose“ auslösen kann, deren klinisches Bild der Positivsymptomatik von Schizophrenie-Patient\*innen entspricht. Hierbei wurden vor allem paranoid-halluzinatorische Veränderungen beobachtet. (65)

Bei Patient\*innen kann die Einnahme zum Ausbruch einer akuten Symptomatik führen. (7) Zudem spricht eine Amphetaminpsychose genauso wie die Schizophrenie besonders gut auf Antipsychotika an, tatsächlich sogar deutlich rascher. (5,65)

Einige Studien beschreiben sowohl nach Amphetamineinnahme, als auch während schizophrener Akutsymptomatik ohne Amphetamine eine Erhöhung der Dopaminkonzentration besonders in striatalen Synapsen, wobei sich zum Teil positive Korrelationen zwischen dem Ausmaß der Positivsymptomatik und der Höhe der Dopaminkonzentration zeigten. (66)

Darüber hinaus führt bereits auch die Gabe von niedrigen L-Dopa-Dosen bei Patient\*innen zur Exazerbation der Symptomatik. (11)

Da sich die Negativsymptomatik nicht in die ursprüngliche Dopaminhypothese einordnen ließ (sie blieb manchmal trotz Antipsychotikatherapie bestehen oder konnte durch Dopaminagonisten gelindert werden), musste die Dopaminhypothese in den folgenden Jahren erweitert werden. (5) Seit 1991 besteht die Theorie, dass der Schizophrenie nicht eine reine Hyperdopaminergie zugrunde liegt, sondern eine Koexistenz dopaminerger Hypo- und Hyperaktivität

vorliegt. So wird die Positivsymptomatik mit einer mesolimbischen (subkortikalen) dopaminergen Überaktivität assoziiert, während die Negativsymptomatik auf einer dopaminergen Hypoaktivität im Präfrontalkortex beruht. Den ersten Teil unterstützten Studien, laut welchen Neuroleptika die Dopaminaktivität in mesolimbischen Neuronen hemmen, sowie Befunde erhöhter Dopamin- und Dopaminmetabolit-Konzentrationen in subkortikalen Hirnregionen und erhöhter Dopaminrezeptordichte aus Post-mortem-Studien. (67)

In Tabelle 3 werden die Befunde anhand der Beschreibung der vier wichtigsten dopaminergen Leitungsbahnen veranschaulicht. (11)

Stützte sich die Dopaminhypothese früher nur auf indirekte Beweise, existieren heutzutage immer mehr direkte Befunde. Eine aktuellere Metaanalyse von *in vivo*-Bildgebungsstudien (PET oder SPECT) bei Schizophrenie-Patient\*innen zeigt eine hochsignifikante dopaminerge Überfunktion im Striatum auf, genauer gesagt eine erhöhte präsynaptische Dopaminsynthese und Freisetzung. Hinweise auf eine Veränderung der Verfügbarkeit des Dopamintransporters oder auf eine klare Erhöhung der D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub>-Rezeptordichte gab es in diesen Untersuchungen nicht. Bei medikamentös-unbehandelten Patient\*innen zeigte sich überhaupt keine Veränderung der Dopaminrezeptordichte, was jedoch nicht andere funktionelle Alterationen ausschließt. Dieser Befund bestätigt jedoch die heute verbreitete Ansicht (5), dass die Erhöhung der D<sub>2/3</sub>-Rezeptoranzahl auf einer Up-Regulation nach Antipsychotikatherapie beruhen könnte. Die Autoren weisen darauf hin, dass alle gängigen Antipsychotika eine Blockade der postsynaptischen Dopaminezeptoren (hauptsächlich D<sub>2</sub>-Rezeptoren) bewirken, und somit nicht auf den Hauptschauplatz der Dopaminanomalie zielen. Vielmehr sollte sich die zukünftige medikamentöse Therapie auch auf die Kontrolle der präsynaptischen Dopaminsynthese und -freisetzung fokussieren. Da diese Metaanalyse nur Studien einbezog, welche die striatale Dopaminfunktion untersuchten, gilt es zudem zu belegen, ob die beschriebenen Dopaminveränderungen auch andere Hirnareale betreffen. (68)

*Tabelle 3: Die vier dopaminergen Hauptleitungsbahnen und ihr anatomischer Verlauf, ihre physiologischen Funktionen und die Pathophysiologie (11, S. 77).*

|   | Mesolimbisch  | Mesokortikal  | Nigrostriatal   | Tubero-<br>infundibulär                    |
|---|---|---|---|--|
| <b>Ursprung</b>                                 | Ventraltegm-<br>tale Zone des<br>Hirnstamms                                 | Ventraltegm-<br>tale Zone des<br>Hirnstamms   | Substantia nigra  | Nucleus<br>arcuatus                        |
| <b>Endigung</b>                                 | Nucleus<br>amygdalae,<br>Nucleus<br>accumbens,<br>Tuberculum<br>olfactorium | Cingulum,<br>Cortex frontalis   | Corpus striatum<br>(Nucleus<br>caudatus und<br>Putamen) | Eminentia<br>mediana                       |
| <b>Physiologische<br/>Funktion</b>              | Regulierung<br>affektiver<br>Funktionen,<br>Gedächtnis,<br>Lernen           | Regulierung<br>affektiver<br>Funktionen,<br>Gedächtnis,<br>Lernen                                     | Überwachung<br>der Motorik                              | Regulierung der<br>Prolaktin-<br>sekretion |
| <b>Hyperaktivität</b>                           | Psychose<br>(positive<br>Symptome)  | <i>Hypoaktivität im<br/>Cortex frontalis:</i><br>Psychose<br>(negative<br>Symptome)                   | Spätdyskinesie  | Prolaktinabfall                            |
| <b>Blockade</b>                                 | Antipsychotische<br>Wirkung   | Antipsychotische<br>Wirkung:<br>Wirkung auf<br>negative<br>Symptome (nur<br>bei geringer<br>Blockade) | Extrapyramidale<br>Symptome                             | Prolaktinanstieg                           |
| <b>Effekte<br/>bezogen auf<br/>Neuroleptika</b> | Wirkungen   | Wirkungen   | Nebenwirkungen  | Nebenwirkungen                             |

Mit der Dopaminhypothese vereinbar ist zudem die genomweite Assoziationsstudie (GWAS) der *Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium* (PGC) aus dem Jahr 2014 (siehe S. 21), die eine Assoziation zwischen dem DRD2-Gen, welches den D<sub>2</sub>-Rezeptor codiert, und der Schizophrenie bestätigte. (26) In darauf aufbauenden Studien, die Polymorphismen dieses Gens und ihren Zusammenhang mit der Erkrankung untersuchten, zeigte sich unter anderem eine signifikante Assoziation der SNPs rs1801028 und rs10891552 mit der Schizophrenie. (69,70)

Andere Autoren legen in einer aktuellen Publikation eine signifikante Assoziation der Dreifachkombination aus den funktionellen SNPs rs10770141 (Tyrosinhydroxylase-Gen), rs4680 (COMT-Gen) und rs1800497 (DRD2-Gen) mit der Entwicklung einer Schizophrenie nahe. Diese SNPs stehen mit der dopaminergen Transmission im Zusammenhang. (71)

Die Befunde hinsichtlich der Dopaminkonzentration bei schizophrenen Patient\*innen erwiesen sich jedoch mit unterschiedlichen Messergebnissen von Dopamin und seinem Hauptmetaboliten Homovanillinsäure (HVA) im Liquor und postmortalem Hirngewebe als nicht ganz einheitlich. Nichtsdestotrotz wird eine hohe HVA-Konzentration vor Behandlungsbeginn und ein starker Konzentrationsabfall im Rahmen einer antipsychotischen Therapie mit einem günstigen Therapieansprechen assoziiert. (5,52)

Manche Autoren beschreiben ein übersensibilisiertes Dopaminsystem bei schizophrenen Patient\*innen, welches bei Stimulation überreagiert und große Mengen an Dopamin freisetzt. In diesem Zusammenhang wurde in einer rezenten Studie die Dopaminfreisetzung von medikamentös-unbehandelten Patient\*innen mit einer erstmaligen psychotischen Episode mit der von gesunden Proband\*innen verglichen, die zuvor durch mehrmalige niedrigdosierte Amphetamin-Gaben sensibilisiert wurden. Anfangs zeigten die Erkrankten eine deutlich höhere Dopaminfreisetzung, nach Sensibilisierung stieg die Freisetzung bei den Gesunden jedoch auf das Level der Erkrankten an. Bei den Patient\*innen erfolgte eine einmalige Amphetamin-Gabe, wonach sich die psychotischen Symptome temporär verstärkten und die Negativsymptome besserten. Bei den gesunden Proband\*innen zeigten sich nach mehrmaliger Amphetamin-Gabe (noch) keine typischen Symptome, es traten lediglich etwa eine erhöhte Sprachproduktion oder

Extraversion auf. Zudem zeigt sich bei unsensibilisierten Gesunden eine negative Korrelation zwischen präfrontalem kortikalem Volumen und der Dopaminfreisetzung. (72)

Die Hypothese einer dopaminergen Transmissionsveränderung bei der Schizophrenie wird durch Post-mortem-Befunde, pharmakologische Studien (klinische Medikamentenwirkungen, welche die dopaminerge Neurotransmission entweder hemmen oder steigern), Tiermodelle (Amphetamingabe, striatale D<sub>2</sub>-Überexpression und erhöhte Dopaminsynthese werden mit Schizophrenie-ähnlichem Verhalten assoziiert) und vor allem durch Bildgebungsuntersuchungen, hauptsächlich PET-Studien, unterstützt. Zusammenfassend sind die bisher wichtigsten Erkenntnisse eine fronto-kortikale Dopaminhypoaktivität und eine vorwiegend dorso-striatale Dopaminhyperaktivität mit erhöhter DA-Synthese und -Freisetzung, welche alle mit dem Auftreten von für die Schizophrenie typischen Symptomen assoziiert werden und für eine Dysregulation des Dopaminsystems sprechen. Zudem existieren speziell in Verbindung mit dem Auftreten kognitiver Defizite Befunde einer fronto-kortikal erhöhten D<sub>1</sub>-Rezeptordichte, sowie Befunde einer höheren basalen aber auch Amphetamin-bedingten DA-Belegung der postsynaptischen D<sub>2/3</sub>-Rezeptoren. Die Ergebnisse bezüglich der erhöhten Dopaminsynthese sind bei chronisch Erkrankten im Remissionszustand weniger einheitlich, was ein Auftreten der DA-Überfunktion besonders im Rahmen einer akuten Psychose impliziert. Auch wenn alle beschriebenen Veränderungen nicht pathognomonisch sind, bleibt die Dopaminhypothese auch heute noch einflussreich und relevant. (52,73,74,75)

### **3.1.3.2 Glutamathypothese**

Jahrelang war die Dopaminhypothese das einzige ätiologische Modell der Schizophrenie. Allerdings sind zum einen die oben beschriebenen Dopamin-Alterationen nicht pathognomonisch, zum anderen sind Antipsychotika nicht bei allen Betroffenen wirksam, was zeigt, dass es noch andere ätiopathogenetische Prozesse geben muss. Es ist durchaus vorstellbar, dass bei einer so heterogenen Erkrankung wie der Schizophrenie die dopaminerge Dysfunktion nur eine von mehreren pathologischen Mechanismen ist. So gilt heute auch die

Glutamathypothese als etabliert, und ist in enger Interaktion mit dem dopaminergen System als eine integrative Theorie zu betrachten. (1,7,75,76,77) Glutamat ist der häufigste exzitatorische Neurotransmitter im ZNS und ein wichtiger Antagonist des inhibitorischen Neurotransmitters Gamma-Aminobuttersäure (GABA). Man unterscheidet ionotrope Glutamatrezeptoren, zu denen der für die Pathophysiologie der Schizophrenie wesentliche NMDA-Rezeptor gehört (N-methyl-D-Aspartat), von metabotropen Glutamatrezeptoren, die verschiedene hemmende und aktivierende Kaskaden aktivieren. NMDA-Rezeptoren sind weiter im Gehirn verbreitet als Dopaminrezeptoren und zeigen sich besonders in kortikalen und subkortikalen Bereichen gehäuft. Man unterscheidet bei ihnen unterschiedliche Bindungsstellen, wobei die GluN2-Untereinheit, welche Glycin binden kann hervorzuheben ist. (76)

Die Glutamathypothese beruht auf der Entdeckung, dass die nicht-kompetitiven Glutamat-Antagonisten Phencyclidin (PCP, *angel dust*) und Ketamin durch eine Blockade des NMDA-Rezeptors bei Gesunden psychotische Symptome auslösen, weshalb man primär von einer Dysfunktion des glutamatergen Systems ausging. Interessanterweise werden hierbei nicht nur Positivsymptome, sondern auch Negativsymptome und kognitive Störungen ausgelöst. (1,5) Die Einnahme dieser Substanzen führt auch bei Schizophrenie-Patient\*innen zur Exazerbation eines breiten Symptomenspektrums, im Gegensatz zu Amphetamin, welches hauptsächlich die Positivsymptomatik verschlimmert. (75)

Zuvor hatten Kim et al. 1980 erstmals von verminderten Glutamatspiegeln im Liquor von Schizophrenie-Patient\*innen berichtet, dieser Befund konnte in nachfolgenden Studien jedoch nicht repliziert werden, weshalb er als widersprüchlich gilt. (78,79) Jedoch gibt es im Liquor weitere Hinweise für einen gestörten Glutamatstoffwechsel. So zeigten sich bei Erkrankten replizierbar erhöhte Spiegel der Kynureninsäure, einem Glutamarezeptorantagonist mit hoher Affinität zur Glycin-Bindungsstelle des NMDA-Rezeptors. Außer im Liquor zeigten sich bei Post-mortem-Untersuchungen auch erhöhte Spiegel im Frontalkortex. (76) Auch in tierexperimentellen Studien konnte nach Gabe von NMDA-Antagonisten ein Schizophrenie-ähnliches Verhalten, und zusätzlich dazu ein hippocampaler Hypermetabolismus, ähnlich wie er bei der Schizophrenie vorkommt, beobachtet werden. In weiteren Befunden wird die Reduktion des NMDA-Agonisten D-Serin

mit typischen neurobiologischen Veränderungen wie einer hippocampalen Volumenreduktion assoziiert. (75)

Post-mortem-Untersuchungen zeigten eine verminderte Dichte dendritischer Dornfortsätze der Pyramidenzellen in der Lamina-III des dorsolateralen präfrontalen Cortex (DLPFC). Diese Veränderungen indizieren eine gestörte Glutamat-vermittelte Konnektivität bei Schizophrenie-Patient\*innen, zumal Anzeichen morphologischer Abnormalität bei Pyramidenneuronen gefunden wurden, die eine gestörte Glutamatfunktion verursachen. (76)

Darüber hinaus wurde post mortem eine Verringerung der mRNA-Expression für den NMDAR1-Rezeptor im Hippocampus ersichtlich. Im Kleinhirn wurde eine veränderte Genexpression der NMDA-Rezeptor-Untereinheit NR2D nachgewiesen, und des Weiteren eine Assoziation zwischen der Expression der NR2C-Untereinheit und dem Risikogen Neuregulin-1 (NRG1) aufgezeigt. (76)

Die entdeckten Kandidatengene der Schizophrenie Neuregulin-1 und Dysbindin-1 (DTNBP1), welche beide in das glutamaterge System involviert sind, bekräftigen die Glutamathypothese. (66)

Andere Reduktionen der NMDA-Rezeptor-Expression betreffen die Untereinheiten GRIN1, GRIN2A und GRIN2C, wobei die konstantesten Befunde für eine GRIN1 Reduktion im Hippocampus vorliegen. (80)

Zudem gibt es zum einen Hinweise auf eine verminderte Expression des EAAT2-Transporters in frontalen und temporalen Hirnarealen Erkrankter, welcher für den Hauptteil der Glutamataufnahme aus dem synaptischen Spalt zuständig ist, zum anderen für eine erhöhte Expression des Enzyms Glutaminase im Thalamus und DLPFC, welches Glutamin zu Glutamat umwandelt. Dies kann als kompensatorischer Versuch, die synaptische Glutamatkonzentration zu erhöhen, verstanden werden. (75)

Einige der wichtigsten die Glutamathypothese bekräftigenden Befunde stammen aus GWAS und CNV-Untersuchungen. Letztere zeigen Hinweise auf eine gestörte postsynaptische, NMDA-assoziierte Neurotransmission. (76,81)

Grundsätzlich wurden einige, an unterschiedlichen Elementen des glutamatergen Systems beteiligte Gene gefunden, die mit der Schizophrenie assoziiert werden. Dazu gehören Gene, die Bausteine der Glutamatrezeptoren codieren (z.B. GRIN2A, GRIA1 und GRM3), aber auch Gene, die anderweitig an der Förderung der glutamatergen Neurotransmission beteiligt sind. Interessanterweise wurde

bisher nur ein Loci gefunden, der direkt mit dem dopaminergen System assoziiert ist (D<sub>2</sub>-Rezeptor-codierend, siehe oben), wobei andere mit der Schizophrenie assoziierte genetische Faktoren das Dopaminsystem indirekt zu beeinflussen scheinen. (26,75)

Um das glutamaterge System *in vivo* zu untersuchen stehen die SPECT (Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie, engl. Single-photon emission computed tomography) und die häufiger zu diesem Zweck angewandte MRS (Magnetresonanztomographie) zur Verfügung. (75,76)

Mit Hilfe Erster entdeckte eine Studie eine signifikant reduzierte NMDA-Rezeptor-Bindung im linken Hippocampus bei medikamentös unbehandelten Schizophrenie-Patient\*innen (82), wobei andere Studien hierzu unter anderem wegen fraglicher Spezifität des verwendeten Tracers noch nicht durchgeführt wurden. (75)

Laut einer Metaanalyse von 59 MRS-Studien bestehen signifikante Spiegel erhöhungen von Glutamat und seinem Metaboliten Glutamin in den Basalganglien und im medialen Temporallappen, sowie eine Konzentrationserhöhung von Glutamin im Thalamus. Eine Assoziation mit dem Patient\*innenalter, der Symptomschwere oder der Antipsychotika-Dosis war nicht nachweisbar. (83) Zu beachten sei, dass die Beobachtungen hinsichtlich des Thalamus und der Basalganglien auf drei Studien beruhen, und somit am ehesten als vorläufig anzusehen sind. Die beschriebenen Alterationen im medialen Temporallappen basieren jedoch auf insgesamt 18 Studien. (75)

Darüber hinaus wurden in zwei Studien bei Patient\*innen mit einer erstmaligen schizophrenen Episode reduzierte Glutamat-Konzentrationen im anterioren cingulären Cortex beschrieben, eine weitere fand dies bei Patient\*innen mit vorwiegender Negativsymptomatik. (84,85,86)

Ältere Arbeiten legen dar, dass die Glutamatspiegel im Prodromalstadium und bei unbehandelten Patient\*innen in verschiedenen Hirnregionen erhöht sind, während sie nach Therapiebeginn, sowie im weiteren Verlauf und Alter eher erniedrigt sind. (75,76) Neben Konzentrationssteigerungen im Bereich der Basalganglien wurden auch Erhöhungen im medialen präfrontalen Cortex beschrieben, in einer älteren Metaanalyse von 28 MRS-Studien jedoch auch erniedrigte Glutamat- und erhöhte Glutaminspiegel in frontalen Hirnregionen. (76)

### **3.1.3.3 Disinhibitionshypothese**

Störungen des glutamatergen Systems sind stets in Kontext mit der Disinhibitionshypothese zu betrachten, die im Wesentlichen eine Störung der GABAergen Funktionen annimmt. GABA, ein wie bereits erwähnt wichtiger inhibitorischer Neurotransmitter des Menschen, wird mit Hilfe des Enzyms Glutamat-Decarboxylase aus Glutamat synthetisiert. Die Disinhibitionshypothese postuliert eine gestörte Interaktion dieser beiden Transmittersysteme bereits in der frühen Adoleszenz bzw. im Prodromalstadium der Schizophrenie, wobei es zu einer pathologischen Zunahme von exzitatorischen Funktionen mit gleichzeitiger Abnahme inhibitorischer Funktionen kommt, was folglich zu einer neuronalen Übererregbarkeit führt. Unterstützende Befunde lassen sich aus tierexperimentellen, neuropathologischen und humanphysiologischen Arbeiten ableiten. So konnte etwa eine Reduktion von GABAergen Interneuronen, des GABA-synthetisierenden Enzyms GAD-67, des GABA-Transports, sowie der kortikalen Erregbarkeit im Sinne einer Disinhibition bei Patient\*innen nachgewiesen werden. (1,76,87)

### **3.1.3.4 Serotoninhypothese**

Auch die Serotoninhypothese hat ihren Ursprung in Beobachtungen zu pharmakologischen Effekten auf die menschliche Psyche. Substanzen wie Meskalin, Psilocybin oder Lysergsäurediethylamid (LSD) führen über einen Agonismus am Serotoninrezeptor 5-HT<sub>2A</sub>, und in geringerem Maße auch am 5-HT<sub>2C</sub>-Rezeptor zu psychoseähnlichen Zuständen. Hierbei sind neben den typischerweise auftretenden optischen Halluzinationen und mystischen Wahnvorstellungen auch Negativsymptome wie Apathie zu beobachten. (66,88) Der Modellcharakter dieser substanzinduzierten Psychosen wird allerdings durch die Tatsache infrage gestellt, dass die hierbei hervorgerufenen Wahrnehmungs- und Erlebensveränderungen im Grunde nicht den typischen Schizophreniesymptomen entsprechen. (5,89)

Für die Serotoninhypothese spricht jedoch, dass die atypischen Antipsychotika wie zum Beispiel Clozapin, Olanzapin oder Risperidon neben Dopaminrezeptoren auch die serotonergen 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren blockieren. Bisher wirkt jedoch noch kein Medikament über eine Hemmung des Serotoninsystems alleine antipsychotisch. (89) Im menschlichen Gehirn existieren mindestens sieben

Serotoninrezeptortypen, wobei die Rezeptoren 5HT<sub>1A</sub> und 5HT<sub>2A</sub> am bekanntesten sind. (52) Mittels Antagonismus am 5-HT<sub>2A</sub>- und Agonismus am 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor führen die atypischen Antipsychotika zu einer Milderung der extrapyramidalmotorischen Nebenwirkungen sowie zu einer Besserung der Negativsymptomatik, zu welcher klassische Neuroleptika nicht fähig sind. (90) Aktuell werden auch 5HT<sub>6</sub>- und 5HT<sub>7</sub>-Rezeptoren als neue medikamentöse Angriffspunkte in der Behandlung der Schizophrenie diskutiert. (91)

Eine Metaanalyse von Post-mortem-Studien beschrieb eine erhöhte präfrontale Dichte von 5-HT<sub>1A</sub>- und eine reduzierte präfrontale Dichte von 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren bei Schizophrenie-Patient\*innen, wobei unklar ist, ob diese Veränderungen primär entstanden sind, oder sekundär durch zum Beispiel langjährige Antipsychotika-Therapie bedingt sind. Darüber werden *in vivo*-Studien Aufschluss geben müssen, welche derzeit noch rar sind. (92)

Zu den bislang gefundenen, mit der Schizophrenie assoziierten Gene des Serotoninsystems gehören Varianten von HTR1A, HTR1B, HTR2A, HTR2C, HTR3A, HTR3B, HTR4, HTR5A und HTR7 (Serotoninrezeptorgene) oder SLC6A4 (Serotonintransportergen), wobei die Gene HTR2A und SLC6A4 bisher zu den am umfassendsten untersuchten gehören. (93)

Die hier vorgestellten wichtigsten biochemischen Konzepte der Ätiopathogenese der Schizophrenie stehen zueinander in Verbindung und repräsentieren wie andere psychische Erkrankungen eine Dysbalance unterschiedlicher Systeme. (88) So lässt sich zusammenfassen, dass die Positivsymptomatik mit einer mesolimbischen dopaminergen Hyperaktivität, einer NDMA-Rezeptor Minderverfügbarkeit auf GABAerge Interneurone im Präfrontalkortex und einer serotonergen Hyperaktivität am 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptor assoziiert wird. Eine verminderte Glutamattransmission in subkortikalen Regionen bedingt eine erhöhte Dopamintransmission und Störungen der GABAergen Neurotransmission bedingen eine Dysregulation NMDA-Rezeptor-tragender Neurone. Auch können Vorgänge sowohl am 5HT<sub>2A</sub>- als auch am NMDA-Rezeptor in einer dopaminergen Überaktivität resultieren. Negativsymptome könnten zum Beispiel in einer Hypoaktivität mesofrontokortikaler dopaminergener Neurone begründet sein. (1,5,88) Das cholinerge System steht als ein weiterer Baustein in der Pathogenese der Schizophrenie in Diskussion. (90)

Das Ungleichgewicht mehrerer Neurotransmittersysteme spiegelt sich im Antipsychotikum Lumateperon wider, welches 2019 erstmals in den USA zugelassen wurde und sowohl das serotonerge, dopaminerge, als auch indirekt das glutamaterge System beeinflusst. Es entfaltet seine Wirkung über hochpotenten 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptorantagonismus, Serotonin-Wiederaufnahmehemmung, präsynaptischen partiellen D<sub>2</sub>-Rezeptoragonismus und postsynaptischen D<sub>2</sub>-Rezeptorantagonismus, sowie einer indirekten Beeinflussung des Glutamatsystems über Modulation von NMDA und AMPA. In einer vierwöchigen Phase-III-Studie mit 450 Patient\*innen zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Positiv- und Negativsymptomatik ohne klinisch signifikantes Auftreten extrapyramidalmotorischer Symptome (EPS), was der viel höheren Affinität zum 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptor als zum D<sub>2</sub>-Rezeptor zugesprochen werden könnte.

Aufgrund seiner geringen Affinität zu den  $\alpha$ 1- und Histamin-H1-Rezeptoren wird Lumateperon mit einem selteneren Auftreten von Nebenwirkungen wie den metabolischen Symptomen assoziiert, welche durch Antagonismus an diesen Rezeptoren bedingt sind. (94,95,96)

### **3.2 Umweltfaktoren**

Da genetische und biochemische Faktoren nur einen Teil der Pathophysiologie der Schizophrenie erklären, muss es weitere Variablen geben, welche die Entstehung der Schizophrenie fördern. Heute geht man davon aus, dass die Interaktion von Gen- und Umweltfaktoren, die unter anderem die neuronale Entwicklung beeinflussen, eine bedeutende Rolle in der Genese der Schizophrenie spielen. Die Bedeutung der Umwelt wird besonders vor dem Hintergrund der Epigenetik deutlich, welche besagt, dass Umweltfaktoren und Lebensereignisse zu einer Veränderung der Genexpression führen können. Dabei existieren für jede Lebensphase des Menschen spezifische Umweltfaktoren, welche die Erkrankungswahrscheinlichkeit erhöhen und im Folgenden vorgestellt werden sollen. Eine Übersicht der Risikofaktoren in den unterschiedlichen Entwicklungsphasen von der Prä- und Perinatalzeit über die Adoleszenz bis zum Erwachsenenalter findet sich im Anschluss in Tabelle 4. (97,98)

### 3.2.1 Prä-, peri- und postnatale Risikofaktoren

#### 3.2.1.1 Infektionen

In der Literatur werden diverse Infektionen um den Zeitpunkt der Konzeption und während der Schwangerschaft mit einem erhöhten Risiko für eine spätere Schizophrenie-Erkrankung assoziiert. Hierzu gehören maternale Masern-, Röteln-, Varizella-Zoster-, Herpes-Virus- (v.a. Herpes-simplex-Virus Typ 2, HSV-2), und die besonders diskutierten Influenza- und Toxoplasma-gondii-Infektionen. (97,98)

Als ursächlicher Pathomechanismus wird eine Stimulation der Zytokinantwort mit Erhöhung maternalen proinflammatorischer Zytokinlevel (z.B. Interleukin-6, -8), welche mit strukturellen und funktionellen neuronalen Entwicklungsstörungen assoziiert werden, diskutiert. Auch erhöhte maternale CRP-Spiegel in der frühen Schwangerschaft scheinen mit einem erhöhten Schizophrenie-Risiko assoziiert zu sein. (98,99,100) Betreffend Toxoplasma gondii wird über eine Beeinflussung verschiedener Neurotransmittersysteme, welche bei der Entstehung der Schizophrenie eine Rolle spielen, wie zum Beispiel GABA, Glutamat oder Dopamin, spekuliert. (101)

Neben der Adoleszenz stellen das 1. und 2. Trimenon der Schwangerschaft besonders vulnerable Phasen der Gehirnentwicklung dar, was für alle umweltbezogenen Risikofaktoren von Bedeutung ist. (97) So wird etwa ein erhöhtes Schizophrenie-Risiko bei Influenza-Virusexposition vor allem im 2. Trimenon beschrieben, dies konnte jedoch, wie auch andere Befunde zur Rolle von Infektionen als Risikofaktor betreffend, nicht in allen Studien bestätigt werden. (5,98,101)

Eine Metaanalyse beschreibt ein 2- bis 5-mal höheres Schizophrenie-Risiko bei einer mütterlichen Infektion der Genital- und Geschlechtsorgane während der Schwangerschaft (102), eine andere ein fast 2-fach erhöhtes Risiko einer psychotischen Störung im Erwachsenenalter bei viralen ZNS-Infektionen in der Kindheit. Letzteres kann in einer direkten Hirnschädigungen durch die Pathogene und den Effekten der Entzündungsreaktion auf das sich entwickelnde Gehirn begründet sein. (103) Obwohl einige virale, bakterielle und parasitäre Infektionen als Schizophrenie-Risikofaktoren repliziert werden konnten, entwickelt die Mehrheit der Exponierten keine Schizophrenie, was den multifaktoriellen Charakter wie sooft unterstreicht. (99)

### **3.2.1.2 Maternaler Stress und Ernährung während der Schwangerschaft**

Einige Studien beschreiben, dass erhöhter maternaler Stress bzw. traumatische Erlebnisse während der Schwangerschaft (Finanzielle Sorgen, ungewollte Schwangerschaft, Tod eines Angehörigen, Hungersnot, Naturkatastrophen, Kriegserfahrungen etc.) zu einem erhöhten kindlichen Risiko für eine spätere Schizophrenie führen. (97,104,105) Auch hier scheint das 2. Trimenon eine besonders vulnerable Phase zu sein, manche Studienergebnisse deuten zudem auf ein höheres Risiko für Jungen hin. (104,106) Im Rahmen maternalen Stresses kann es durch eine erhöhte Ausschüttung von CRH (Corticotropin-Releasing-Hormon) und Cortisol, welche Teil der Stress-Hormon-Achse (Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse, HPA-Achse) sind, zu einer Frühgeburt und vermindertem fetalen Wachstum mit erniedrigtem Geburtsgewicht kommen. (97,104) Zudem wird über eine erhöhte subkortikale und erniedrigte präfrontale Dopaminaktivität, eine Veränderung der Genexpression, sowie in Mausmodellen über Veränderungen in der DNA-Methylierung GABA-erger Neurone nach pränatalem Stress berichtet. (97,105)

Pränataler maternaler Stress (PNMS) wird mit einer Häufung anderer Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen assoziiert, welche für sich genommen ebenfalls mit einem erhöhten Schizophrenierisiko in Verbindung gebracht werden. Dazu gehören pränatale Infektionen und Entzündungen, fetale Hypoxie, sowie die erwähnte fetale Wachstumsminde rung und erniedrigtes Geburtsgewicht. In Summe könnte PNMS als ein „Krankheits-Primer“ betrachtet werden, der zu fetalen Entwicklungsveränderung führt, welche ein Individuum vulnerabler für andere Risikofaktoren oder sogenannte postnatale „second hits“ machen, und mit anderen pränatalen Risikofaktoren interagiert. Das kindliche Geschlecht, die Genetik und andere Umweltfaktoren tragen wahrscheinlich zur PNMS-Schizophrenie-Assoziation bei, wobei die genauen Mechanismen noch unbekannt sind. Zu erwähnen sei, dass die Effektgrößen in fast allen Studien zu maternalem Stress klein sind und das Schizophrenie-Risiko nach PNMS für ein einzelnes Kind gering ist, was es zu einem kleinen Teil eines komplexen Risikopuzzles macht. (104)

Die Befunde zur Assoziation von pränataler Malnutrition und dem Risiko für eine Schizophrenie konnten in mehreren Studien repliziert werden. Laut diesen gehen schwere Hungerepisoden, zum Beispiel während einer Hungersnot zu

Kriegszeiten, während der Konzeption oder der frühen Schwangerschaft mit einem 2-fach erhöhten Schizophrenie-Risiko der Nachkommen einher. (100,105) Eine pränatale Protein-Malnutrition wird mit einer erhöhten Dopamin- und Serotoninfreisetzung und einer erhöhten NMDA-Rezeptor-Aktivität assoziiert.(105) Weiters wird speziell ein Mangel von Vitamin D, Folsäure und Eisen mit einer Risikoerhöhung in Verbindung gebracht, wohingegen Omega-3-Fettsäuren einen protektiven Effekt gezeigt haben. (104,107) Mögliche Ursachen könnten eine Beeinflussung epigenetischer Mechanismen und der neuronalen Entwicklung durch die Mangelernährung sein. (97)

Darüber hinaus werden auch ein erhöhter BMI und Fettleibigkeit vor und während der Schwangerschaft mit einem erhöhten Schizophrenie-Risiko assoziiert. Dies ist nicht als Widerspruch zu den vorherigen Befunden zu sehen, da Übergewicht ein indirekter Risikofaktor zu sein scheint, welcher das Risiko anderer Schwangerschaftskomplikationen, die mit der Schizophrenie assoziiert werden, erhöht. Dazu gehören Gestationsdiabetes, Inflammationen oder eine verminderte Einnahme von Mikronähstoffen. (100,104)

### **3.2.1.3 Geburtskomplikationen**

Geburtskomplikationen gehören zu den am umfassendsten untersuchten und am häufigsten beschriebenen Umweltrisikofaktoren der Schizophrenie. (108,109)

Hierbei wird neben einer Risikoerhöhung um das 2- bis 3-fache auch von einem früheren Erkrankungsbeginn ausgegangen. (101,108,110)

Zu den bisher mit der Schizophrenie assoziierten Geburtskomplikationen gehören Gestationsdiabetes, Blutungen, Rhesus-Inkompatibilität, niedriges

Geburtsgewicht, verminderter Kopfumfang, kongenitale Fehlbildungen, Asphyxie, Präeklampsie, Uterusatonie, Notkaiserschnitt und vorzeitige Plazentaablösung.

Die perinatale Hypoxie gilt als gemeinsamer Faktor vieler der genannten Komplikationen als bedeutendstes prädisponierendes Element. (101,108,111) Der

Hippocampus und die Basalganglien gelten beim Neugeborenen als besonders vulnerabel bezüglich perinataler Asphyxie. (112) Diese kann eine bilaterale

hippocampale Atrophie, neuronalen Verlust und Schädigung der weißen Substanz bedingen. Bei Schizophrenie-Patient\*innen mit vorbekannter fetaler Hypoxie

wurde in Studien ein verstärktes Auftreten von Ventrikelvergrößerungen und Reduktionen der grauen Substanz beschrieben. (108,113) Zudem scheint die

Hypoxie einige Kandidaten- und Suszeptibilitätsgene der Schizophrenie sowie neuroprotektive Gene zu beeinflussen. Dazu gehören AKT1, DTNBP1, COMT oder NRG1. (114)

Was nicht ausgeschlossen werden kann ist, dass die genetische Disposition zur Schizophrenie umgekehrt auch zu Geburtskomplikationen disponiert. (5)

#### **3.2.1.4 Alter der Eltern**

Ein fortgeschrittenes Alter des Vaters bei der Geburt der Nachkommen gehört zu den ältesten und am häufigsten replizierten Befunde epidemiologischer Studien der Schizophrenie, der erste Bericht zu dieser Assoziation liegt mehr als 50 Jahre zurück. (100) Jedoch wird nicht mehr nur ein erhöhtes väterliches (meist > 35 Jahre), sondern mittlerweile auch mütterliches Alter mit einem höheren Schizophrenie-Risiko verbunden. (98,115)

Eine rezent veröffentlichte Metaanalyse von 152 Studien zu insgesamt 98 Risiko- oder protektiven Faktoren identifizierte ein mütterliches Alter zwischen 30 – 34 Jahren (OR: 1,05), väterliches Alter über 35 Jahren (OR:1,28), aber auch ein mütterliches und väterliches Alter unter 20 Jahren (OR: 1,17/ OR: 1,31), sowie Multiparität (OR: 1,30) als signifikante Risikofaktoren. Als protektive Faktoren wurden unter anderem ein mütterliches Alter zwischen 20 – 24 Jahren (OR: 0,93), 25 – 29 Jahren (OR: 0,92) und Nulliparität (OR: 0,91) identifiziert, jedoch mit niedrigerer Effektgröße. (116) Eine aktuelle taiwanische Kohortenstudie beschreibt ebenfalls ein signifikant erhöhtes Alter beider Elternteile bei der Geburt von Schizophrenie-Patient\*innen, wobei eine Erhöhung des väterlichen Alters um fünf Jahre das Risiko eine Schizophrenie-Diagnose jeweils weiter anhub. (115) Eine weitere Übersichtsarbeit beschreibt das größte Risiko für eine psychotische Störung bei einem väterlichen Alter über 45 Jahren (OR: 2,36). (117) Darüber hinaus wurde ein höheres mütterliches (OR: 4,39) und väterliches (OR: 1,92) Alter mit einem höheren Risiko für eine sporadische Schizophrenie (kein Auftreten der Erkrankung bei Verwandten bis 2. Grades) im Vergleich zur familiären Schizophrenie beschrieben. (118)

Eine weit verbreitete Hypothese besagt, dass die Assoziation des väterlichen Alters mit der Schizophrenie auf der altersabhängigen Häufung von *de novo* Mutationen in männlichen Keimzellen beruht. Mütterlicherseits könnte ein

vermehrtes Auftreten von perinatalen Komplikationen mitverursachend sein.  
(98,100,118)

### **3.2.1.5 Geburtssaison**

Die Abhängigkeit des Schizophrenie-Auftretens von der Geburtssaison gehört ebenfalls zu den am häufigsten replizierten Beobachtungen epidemiologischer Studien. (100,119,120) Diesbezüglich wird ein 5-13%iger Geburtenüberschuss von Erkrankten im Winter und Frühjahr beschrieben, wobei der Effekt der Geburtssaison bei einer Risikoerhöhung um etwa 10 % klein ist. (119,120,122) Die Befunde beziehen sich meist auf Industriestaaten sowie die nördliche, und weniger ausgeprägt auf die südliche Hemisphäre. (5,116,117,121) Eine rezente chinesische Studie zeigte das höchste dortige Risiko für im Frühling geborene Individuen auf, wobei das Risiko in der südlichen Hälfte des Landes, in ländlichen Gebieten sowie bei Frauen besonders hoch war. (121) Demgegenüber wurde in Schweden der höchste Geburtenüberschuss im Dezember beobachtet, dies war dort der einzige signifikant mit der Schizophrenie assoziierte Monat. (119) Als mögliche Ursache des Jahreszeit-Effektes wird ein Zusammenhang mit dem Auftreten von saisonabhängigen Umweltfaktoren diskutiert. Dies sind vor allem prä- und postnatale Infektionen, Variationen in der Sonnenlichtexposition, sowie Vitamin-D-Mangel in der fetalen Entwicklungsphase. Eine aktuelle Studie konnte keine Korrelation zwischen bekannten Schizophrenie-Risikoallelen bzw. CNVs und der Geburtssaison feststellen. (100,119,120)

### **3.2.2 Immunologische Hypothesen**

Über die Rolle des Immunsystems in der Pathogenese der Schizophrenie wird, basierend auf epidemiologischen-, bildgebenden-, pharmakologischen-, Post-mortem-, sowie genomweiten Assoziationsstudien, seit mehreren Jahrzehnten diskutiert. (122) Befunde aus genomweiten Assoziationsstudien weisen wiederholt auf eine Assoziation der MHC (*major histocompatibility complex*) – Region auf Chromosom 6, dessen Genprodukte eine zentrale Rolle im Immunsystem spielen, mit der Schizophrenie hin. Besondere Aufmerksamkeit erlangten hierbei Varianten der C4-Gene (C4A und C4B), welche für den Komplementfaktor C4 codieren. Dieser ist Bestandteil des Komplementsystems, einer Gruppe von für die

Immunantwort wichtiger Plasmaproteinen, die für die Abwehr und Beseitigung von Pathogenen sowie zellulärem Abfall zuständig sind. In Mausmodellen konnte darüber hinaus nachgewiesen werden, dass das C4-Protein für den Abbau von Synapsen in der postnatalen Entwicklungsphase sorgt. Die Aktivität des Komplementsystems scheint bei Patient\*innen insgesamt erhöht zu sein, und besonders eine Variation, die zu einer erhöhten Expression der C4-Isoform C4A führt, wird mit einem erhöhten Schizophrenie-Risiko in Verbindung gebracht. C4-Gen-Varianten bzw. eine exzessive Komplementaktivität könnten zudem die bei Patient\*innen beobachtete Reduktion von Synapsen erklären. Ein weiterer potentieller genetischer Marker der Schizophrenie ist das CSMD1-Gen auf Chromosom 8 (bzw. seine Mutationen), dessen Genprodukt ein bekannter Inhibitor des Komplementsystems ist. Neben den zwei vielversprechenden Markern existieren Befunde erhöhter Serum-C1q-Level und abnormer C1q-vermittelter Aktivierung der Komplementkaskade bei Patient\*innen mit Schizophrenie. (123,124)

Darüber hinaus wurde mehrfach ein erhöhtes Schizophrenie-Risiko für Individuen mit einer Autoimmunerkrankung beschrieben, und umgekehrt zeigen schizophrene Erkrankte ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Autoimmunerkrankungen. Auch atopische Erkrankungen wie Asthma werden mit einem erhöhten Schizophrenie-Risiko assoziiert. (125,126)

Ferner deuten Ergebnisse von Post-mortem-Studien, wenngleich diese sehr heterogen sind, auf eine erhöhte Dichte an Mikroglia, und PET-Studien auf eine verstärkte Mikroglia-Aktivierung bei Schizophrenie-Patient\*innen hin. (127,128) Diese ortsständigen Immunzellen des ZNS werden zudem mit einer Beteiligung an der Eliminierung von Synapsen in Verbindung gebracht. (129)

Obwohl einige Befunde zur Rolle des Immunsystems in der Genese der Schizophrenie von Heterogenität, methodischen Schwächen und Inkonsistenz gekennzeichnet sind, birgt dieses Forschungsgebiet neue potentielle therapeutische Angriffspunkte. Es gibt erste Hinweise eines positiven Effektes immunsuppressiver und antiinflammatorischer Medikamente in der Behandlung der Schizophrenie, des Weiteren wird Minocyclin als Modulator der Mikrogliafunktion, welcher der Synapsenbeschneidung entgegenwirken könnte, als mögliches Therapeutikum diskutiert. (122,128,129,130)

### 3.2.3 Cannabiskonsum und Schizophrenie

Zahlreiche experimentelle und epidemiologische Studien bestätigen den Konsum von Cannabis als Risikofaktor für die Entwicklung der Schizophrenie.

(131,132,133)

Eine aktuelle dänische Studie zeigt auf, dass die dortige Inzidenzrate der Cannabis-induzierten Psychose zwischen 2006 und 2016 zugenommen hat, was am wahrscheinlichsten mit dem Anstieg des THC-Gehalts und des Gebrauchs von Cannabis zusammenhängt. (134) Eine Cannabis-induzierte Psychose wiederum wird stark mit einer späteren Entwicklung der Schizophrenie assoziiert. Eine Studie hierzu, welche den Gesundheitsverlauf von insgesamt 6788 dänischen Proband\*innen mit einer diagnostizierten substanzinduzierten Psychose beobachtete beschrieb, dass 41,2% der Personen mit einer Cannabis-induzierten Psychose später eine Schizophrenie entwickelten, 50 % davon innerhalb von 3,1 Jahren. Dies stellte die höchste Konversionsrate unter den untersuchten substanzinduzierten Psychosen dar. (133) Studien aus anderen europäischen Ländern kamen zu ähnlichen Ergebnissen. (131)

Als wegweisend gilt die Studie von Andréasson et al. (1987), welche Cannabis auf Basis einer prospektiven Kohortenstudie an 45570 Schweden als unabhängigen Risikofaktor für die Ausbildung einer Schizophrenie beschrieb. Das relative Risiko einer Schizophrenie lag bei Proband\*innen, welche Cannabis öfter als 50-mal in ihrem Leben konsumiert hatten, bei 6,0, wobei eine Dosiswirkungsbeziehung festgestellt werden konnte. (135) Eine aufgrund methodischer Schwächen durchgeführte Nachuntersuchung des selben Kohorte bestätigte die Ergebnisse samt des Dosiseffekts. (136)

Einige Fachpublikationen sprechen heute von einer 40-prozentigen Risikoerhöhung der Entwicklung einer Psychose durch Cannabiskonsum, andere beschreiben eine 2-3-fache Risikoerhöhung. (97,98)

Allgemeiner Konsens herrscht über die Bedeutung des Konsumausmaßes. Eine 2016 veröffentlichte Metaanalyse beschreibt ein 2-fach erhöhtes Risiko einer Schizophrenie und anderer Psychosen bei durchschnittlichem, sowie ein 4-fach erhöhtes Risiko bei exzessivem Cannabiskonsum im Vergleich zu Nicht-Konsumenten, und festigt damit die Dosis-Wirkungs-Beziehung. (137)

Ferner ist der Cannabiskonsum mit einem früheren Beginn der Schizophrenie assoziiert, wobei das Alter des erstmaligen Konsums mit dem Zeitpunkt der Erstmanifestation korreliert und vor allem der Substanzgebrauch in der Jugend das Risiko einer späteren Schizophrenie erhöht. Gründe hierfür können ein stärkerer Effekt von Cannabis auf ein sich noch entwickelndes Gehirn in seiner vulnerablen Phase, oder aber eine kumulative Cannabisexposition durch die längere Konsumzeit sein. Zu erwähnen sei, dass zum Beispiel in den Vereinigten Staaten der stärkste Anstieg des Cannabiskonsums unter den Jugendlichen zu verzeichnen ist. (97,98,131,138,139)

Ein fortgeführter Cannabiskonsum bei bestehender Schizophrenie ist hingegen mit einem schlechteren Outcome und schlechterer Prognose assoziiert. Bekannt sind längere und häufigere Hospitalisierungen, eine geringere Therapieadhärenz und inadäquates Ansprechen auf Antipsychotika, ein höheres Rezidivrisiko, sowie eine stärkere Ausprägung von Positivsymptomen und ein geringeres psychosoziales Funktionsniveau. (97,98,138,139) Jedoch ist durch eine dauerhafte Abstinenz eine signifikante Verbesserung des klinischen Verlaufs erreichbar.(138)

Das Schizophrenierisiko scheint von der Zusammensetzung und Potenz von Cannabis, bezogen auf seine psychoaktiven Wirkstoffe Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC) und Cannabidiol (CBD), abhängig zu sein. Hochpotentes Cannabis mit hohem THC-Gehalt bzw. hohem THC:CBD-Verhältnis, dessen Verfügbarkeit in den letzten Jahren rasant zugenommen hat, wird mit einem höheren Risiko und früheren Beginn einer psychotischen Störung assoziiert. (97,134,138,139)

THC entfaltet seine Wirkung über partiellen Agonismus am Cannabinoid-Rezeptor 1 (CNR1 bzw. CB1), welcher vor allem im Bereich des Frontalkortex, der Basalganglien, des Hippocampus, des anterioren cingulären Cortex und des Kleinhirns exprimiert ist sowie an Hirnreifungsprozessen beteiligt ist, und beeinflusst über das Endocannabinoidsystem die Aktivität verschiedener Neurotransmittersysteme, insbesondere der dopaminergen, glutamatergen und GABAergen Systeme. (97,138,140) So wird etwa angenommen, dass Cannabis die Dopaminaktivität erhöht, was die Positivsymptome verstärken kann. (97,141) Hingegen ist der Gehalt von CBD in Cannabisprodukten innerhalb der letzten Jahre gesunken, ihm werden eine Abschwächung der psychotropen Wirkung des THC, sowie therapeutisches Potential durch antipsychotische Eigenschaften und

positive Effekte auf die Kognition zugesprochen. (138,139,142) Neue synthetische Cannabinoide weisen einen vollständigen CB1-Rezeptoragonismus auf und werden im Vergleich zu THC mit noch stärkeren Effekten assoziiert. (97,131,143) Die Befunde werden durch die Beobachtung gestützt, dass die Schizophrenie-Inzidenz in den Ländern, in welchen hochpotenter Cannabis sehr verbreitet ist (z.B. England) höher ist als in Ländern, in welchen traditionellere Cannabis-Formen konsumiert werden (z.B. Italien). (143)

Es wird angenommen, dass der Cannabiskonsum alleine nicht für eine Schizophrenie-Entwicklung ausreicht, sondern prädisponierende genetische Faktoren zugrunde liegen, welche die Vulnerabilität für eine Cannabis-induzierte psychotische Störung erhöhen. So scheint der Cannabiskonsum bei gleichzeitigem Vorliegen spezifischer Genvarianten im Sinne einer Gen-Umwelt-Interaktion mit einer deutlichen Risikoerhöhung für die spätere Entwicklung einer schizophrenen Psychose verbunden zu sein. Besonders Polymorphismen im AKT1-, DRD2- und COMT-Gen, welche das Dopaminsystem beeinflussen werden neben Varianten des CNR1-Gens mit einer erhöhten Vulnerabilität bezüglich Cannabis-induzierter Psychose assoziiert. Es wird beschrieben, dass das gleichzeitige Vorliegen mehrerer Genvarianten, wie dem DRD2- und dem AKT1-Genpolymorphismus das Psychoserisiko nochmals erhöht. (97,98,138,139,144) Bildgebungsstudien beschreiben eine Dysregulation des dopaminergen Systems im Striatum nach langem Cannabiskonsum (97), grundsätzlich bedarf es bezüglich struktureller Hirnveränderung schizophrener Patient\*innen mit einer Cannabis-Vorgeschichte weiterer epidemiologischer Studien.

Kritiker merken an, dass die Erforschung der Rolle von Cannabis in der Pathogenese der Schizophrenie mehrheitlich auf männlichen Probanden westlicher Länder beruht. Stattdessen sollten mehr Informationen über die Geschlechterunterschiede bezüglich des Ausbildungsrisikos einer Cannabis-induzierten Psychose generiert werden, sowie globaler geforscht werden. (145)

### **3.3 Psychosoziale Faktoren**

Geht man im Vulnerabilitäts-Stress-Modell der Schizophrenie davon aus, dass genetische, biochemische und hirmorphologische Befunde sowie Umweltfaktoren eine Disposition für die Erkrankung konstituieren, können bestimmte psychosoziale Faktoren bzw. Stressoren zum letztendlichen Ausbruch oder auch zu Rückfällen der Schizophrenie (und auch anderer psychiatrischer Erkrankungen) führen bzw. dazu beitragen. Einige dieser Faktoren können unter bestimmten Gesichtspunkten auch als Umweltfaktoren angesehen werden. (1,5,97)

#### **3.3.1 Traumatische Erfahrungen**

Immer mehr Befunde wissenschaftlicher Studien festigen traumatische Lebensereignisse in der Kindheit als einen bedeutenden Risikofaktor der Schizophrenie. (146,147) Dabei werden Kindheitstraumata nicht nur mit einem erhöhten Psychoserisiko assoziiert, sondern auch mit einem früheren Erkrankungsbeginn, früheren und häufigeren Hospitalisierungen, Behandlungsresistenz, sowie häufigerem Auftreten von Komorbiditäten wie Substanzmissbrauch oder posttraumatischer Belastungsstörung. (148,149,150) Auch scheinen Schizophrenie-Patient\*innen mit Kindheitstraumata in der Vorgeschichte ein höheres Suizidrisiko aufzuweisen. (148,150,151) Des Weiteren können Kindheitstraumata das klinische Bild der Schizophrenie beeinflussen: Zum einen wird ein häufigeres und ausgeprägteres Auftreten von Positivsymptomatik, vor allem von Halluzinationen und Wahnvorstellungen beschrieben. Zum anderen werden Kindheitstraumata mit kognitiven Defiziten, Affektstörungen, Störungen der sozialen Kognition (z.B. Emotionserkennung) oder auch des Arbeitsgedächtnisses und exekutiver Funktionen bei Schizophrenie-Patient\*innen assoziiert. (98,148,152,153,154) Dabei besteht eine Dosis-Wirkungs-Beziehung: Je mehr Traumata in der Vergangenheit durchlebt wurden oder je schwerwiegender sie waren, desto ausgeprägter ist die Symptomatik bzw. desto höher ist das Risiko für eine psychotische Störung. Besonders Ereignisse, welche durch vorsätzliche Schädigung gekennzeichnet sind (z.B. körperlicher oder

sexueller Missbrauch), werden mit einem schlimmeren Verlauf der psychotischen Störung assoziiert. (146,149,155)

Zu den besser erforschten und mehrheitlich als Risikofaktoren identifizierten Formen des Kindheitstraumas zählen körperliche Misshandlung, sexueller Missbrauch, emotionaler Missbrauch, emotionale und körperliche Vernachlässigung, Mobbing, sowie dauerhafte Trennung oder Tod von einem oder beiden Elternteilen. Limitierte und inkonsistente Befunde existieren etwa zu Kriegserfahrungen oder unbeabsichtigten lebensbedrohlichen Ereignissen wie Unfällen oder Naturkatastrophen. Es gibt Hinweise darauf, dass die Form des Traumas das spätere klinische Bild beeinflusst. So wurde beschrieben, dass Opfer sexuellen Missbrauchs eher zu Halluzinationen neigen und Vernachlässigung oder Aufwachsen im Heim eher zu paranoiden Wahnvorstellungen führt. (98,149,151)

In einer 2012 veröffentlichten Metaanalyse von 18 Fall-Kontroll-Studien, 10 prospektiven und 8 populationsbasierten Querschnittsstudien beschrieben Varese et al. einen signifikanten Zusammenhang zwischen Kindheitstraumata (sexueller, physischer und emotionaler Missbrauch, Vernachlässigung, Tod der Eltern, Mobbing) und dem Auftreten einer Psychose (OR: 2,78). Demnach waren Patient\*innen mit einer Psychose einer solchen Kindheitserfahrung 2,72-mal häufiger ausgesetzt als Kontrollpersonen. Ferner erhöhten alle Trauma-Arten das Psychoserisiko, ohne dass eine spezifische Form ein stärkerer Prädiktor einer Psychose war. (156)

Es gibt mehrere potentielle Pathomechanismen, welche den Zusammenhang zwischen Kindheitstraumata und der späteren Schizophrenie-Entwicklung erklären könnten, jedoch ist die genaue Ursache noch ungeklärt. Ein möglicher Mechanismus ist die traumabedingte Kürzung der Telomerlängen, dem biologischen Marker der Zellalterung. Die erste hierzu durchgeführte Studie konnte einerseits nochmals eine erhebliche Häufigkeit von frühen Traumata bei Schizophrenie-Patient\*innen im Vergleich zu gesunden Proband\*innen replizieren, allerdings wiesen nur männliche Patienten mit Trauma-Erfahrungen die erwarteten Telomerverkürzungen auf, bei den Kontrollpersonen war dies umgekehrt nur bei Frauen der Fall. (157) Weiters könnte der Hintergrund der Assoziation der Effekt auf die HPA-Achse sein, welche wiederum die Telomerlänge beeinflussen kann. Beschrieben wird, dass traumabedingter Stress zu einer überaktiven HPA-Achse und vermehrter Cortisolausschüttung führen könnte. Diese Hypothese wird zum

Beispiel durch den Post-mortem-Nachweis von Veränderungen der mRNA-Glukokortikoid-Rezeptor-Expression im Bereich des Hippocampus bei Patient\*innen mit bekannten Traumaerfahrungen in der Kindheit unterstützt. Zudem wird diskutiert, dass traumatische Kindheitsereignisse aufgrund von Effekten auf die BDNF-Spiegel zur Schizophrenie-Entwicklung beitragen könnten. Die Spiegel dieses Proteins, welches für neuronale Entwicklungs- und Plastizitätsvorgänge wichtig ist und besonders im zum Beispiel hippocampalen Bereich vorkommt, sind bei Patient\*innen mit stattgehabten Trauma (womöglich aufgrund der vermehrten Cortisolausschüttung) erniedrigt, was die neuronale Aktivität im Hippocampus beeinträchtigen könnte. (97)

Sowohl Kindheitstraumata als auch die Schizophrenie werden mit neuroanatomischen Veränderungen des Hippocampus, einer Stress-sensiblen Hirnregion, assoziiert, jedoch existieren wenige Studien zum Zusammenhang aller drei Faktoren. Eine Studie hierzu beschreibt erstmalig einen vergrößerten Sulcus hippocampalis nur bei weiblichen Betroffenen einer ersten schizophrenen Episode mit einem Kindheitstrauma in der Vorgeschichte. (152)

Der am besten replizierte Befund neuroanatomischer Veränderungen bei Schizophrenie-Patient\*innen mit Kindheitstrauma ist eine Reduktion der grauen Substanz, besonders im Präfrontalcortex. Daneben werden Veränderungen der Integrität der weißen Substanz in verschiedenen Hirnregionen und Konnektivitäts-Veränderungen des Netzwerkes aus Amygdala, anteriorem und posteriorem cingulärem Cortex, sowie dem temporoparietalen Übergang beschrieben. (146) Auch hier ist es wahrscheinlich, dass die Schizophrenie aus einer Interaktion von traumatischen Lebensereignissen mit einer genetischen Vulnerabilität und/oder anderen Risikofaktoren resultiert. (149)

### **3.3.2 Life Events**

Kritische Lebensereignisse (Life Events) werden definiert als Situationen des Erwachsenenlebens, welche positive oder negative Veränderungen der persönlichen Lebensumstände mit sich bringen und eine Anpassung der gewohnten Lebensmuster erfordern. Dazu gehören zum Beispiel Wohnortwechsel, Elternschaft, Beginn einer Partnerschaft, Scheidung, Berufseintritt oder Arbeitsplatzverlust. (1,5,158) Welche Rolle Life Events des Erwachsenenalters in

der Ätiologie der Schizophrenie spielen wurde bisher, verglichen mit den Kindheitstraumata, weniger umfangreich untersucht. Die Anzahl der hierzu durchgeführten Studien ist relativ gering, und nicht wenige davon weisen aufgrund von zum Beispiel retrospektivem Studiendesign oder kleiner Stichprobengröße methodische Schwächen auf. Einige der durchgeführten Studien zeigten zudem keine oder sogar eine negative Korrelation zwischen dem Erleben kritischer Lebensereignisse und dem Auftreten einer Schizophrenie auf. (5,158,159)

Im Allgemeinen wird davon gesprochen, dass belastende Lebensereignisse als Trigger für eine Exazerbation psychotischer Symptome wirken oder das Risiko für einen Wiederausbruch schizophrener Psychosen erhöhen können, als auch das Risiko einer *de novo* psychotischen Störung erhöhen könnten. (158,159,160)

Diese Schlussfolgerungen wurden aus Studien gezogen, welche die Häufigkeit von Life Events in der Zeit vor dem (Wieder-)Ausbruch einer Psychose untersuchten. Ein Review von 16 zwischen 1968 und 2012 veröffentlichten Studien zeigte auf, dass 14 davon eine positive Assoziation zwischen der Exposition gegenüber Life Events und dem nachfolgenden Beginn einer psychotischen Störung ermittelten. In der Patient\*innengruppe mit erster psychotischer Episode oder subklinischer psychotischer Erfahrung traten laut Metanalyse von 13 dieser Studien Life Events in der Zeit vor dem Ausbruch verglichen mit der Kontrollgruppe ungefähr 3-mal so häufig auf, wobei der betrachtete Zeitraum zwischen 3 Monaten und 3,6 Jahren lag. (159)

Eine 2021 veröffentlichte Untersuchung von 248 Schizophrenie-Patient\*innen beschreibt eine signifikant positive Assoziation zwischen kritischen Lebensereignissen sowie negativen Bewältigungsstrategien und dem Schizophrenie-Rückfallrisiko, während positive Bewältigungsstrategien einen signifikant negativen Zusammenhang mit einem Schizophrenie-Rezidiv aufwiesen. Der Zusammenhang zwischen Life Events und einem Krankheitsrückfall könnte durch das Auftreten negativer Emotionen während belastender Ereignisse erklärt werden, welche für die Behandlung und Rehabilitation von Schizophrenie-Patient\*innen nicht förderlich sind. Andererseits könnten wiederholte Rückfälle die Symptomatik verstärken, was das Auftreten von kritischen Life Events begünstigen (beeinträchtigte soziale Funktion, Scheidung, Arbeitsplatzverlust etc.) und die Fähigkeit zur Bewältigung solcher Ereignisse verringern könnte. (160)

### 3.3.3 Alltagsstressoren

Eine Reihe von Studien konnte den Befund, dass Migration einen Risikofaktor für die Entwicklung einer Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis darstellt, replizieren. Neben Belegen für ein erhöhtes Risiko bei Migranten der 1. und 2. Generation im Vergleich zur einheimischen Bevölkerung gibt es sogar auch Hinweise für eine erhöhte Prävalenz psychotischer Erkrankungen bei Migranten der 3. Generation. Zudem wird beschrieben, dass Migranten der 2. Generation ein erhöhtes relatives Risiko für die Entwicklung einer Schizophrenie aufweisen als die der 1. Generation, wobei jedoch auch dem widersprechende Befunde existieren. Der Prävalenzanstieg in der Migrantenpopulation lässt sich dabei nicht auf hohe Inzidenzen in den jeweiligen Herkunftsländern zurückführen, vielmehr scheinen Umweltfaktoren in den Gastländern zu einer erhöhten Manifestation psychotischer Erfahrungen beizutragen. Auch scheint das Geburtsland eine Rolle zu spielen, da zum Beispiel ein größeres Erkrankungsrisiko für Personen nicht-europäischen Ursprungs, afrikanischer Herkunft oder Migranten aus wirtschaftlich weniger entwickelten Ländern beschrieben werden. Zudem zeigen Metaanalysen auf, dass Flüchtlinge ein höheres Risiko für die Manifestation einer nicht-affektiven Psychose haben als nicht-geflüchtete Migranten. Der Kern der Häufung psychotischer Erfahrungen bei Menschen mit Migrationshintergrund scheint vor allem die Zugehörigkeit zu einer ethnischen Minderheit bei geringer ethnischer Dichte zu sein, welche letztendlich zu Diskriminierung und sozialem Ausschluss führt. Der dadurch entstehende Stress kann wiederum in einer Alteration der dopaminergen Neurotransmission resultieren. (97,98,161-165)

Als ein weiterer etablierter Risikofaktor der Schizophrenie gilt die Urbanität. (166) Eine Metanalyse von Studien aus westlichen Industriestaaten gibt an, dass das Risiko für eine Schizophrenie in einem urbanen Umfeld mehr als 2-mal so hoch ist wie in einer ländlichen Umgebung. (167) Die Assoziation wird auch für Entwicklungs- bzw. Schwellenländer wie China beschrieben. (166) Dabei ist das Risiko umso höher, je länger und früher Menschen in einem städtischen Umfeld leben, zudem verdoppelt ein Wohnortwechsel von Land zu Stadt in der Kindheit das Risiko. Als mögliche Erklärungen für diesen Zusammenhang werden etwa gehäufte pränatale Influenzainfektionen und Geburtskomplikationen oder vermehrter Cannabiskonsum und Stress diskutiert. (97,98)

Demgegenüber hat eine erste landesweite Studie gezeigt, dass das Aufwachsen in der Nähe von Grünflächen vor einer späteren Schizophrenie-Manifestation zu schützen scheint. (168)

Eine lange Geschichte in der Ergründung der Schizophrenie hat die *Expressed-Emotion*-Forschung, welche sich mit interfamiliären Kommunikations- und Verhaltensmustern beschäftigt. Es hat sich gezeigt, dass Schizophrenie-Patient\*innen, aber auch Personen mit anderen psychiatrischen Erkrankungen, die in Familien mit *High Expressed Emotions* leben, ein höheres Risiko für einen Krankheitsrückfall und eine Exazerbation haben. *High Expressed Emotions* werden durch vermehrte Kritik, Feindseligkeit und emotionalem Überengagement gegenüber dem\*der Patient\*in innerhalb der Familie charakterisiert.

Demgegenüber können Patient\*innen, die in Familien mit starkem Zusammenhalt, Wärme, Akzeptanz und seltener Kritik leben eine geringere Symptomschwere aufweisen. In der Literatur werden *High Expressed Emotions* allerdings kaum mit einer Auslösung der Ersterkrankung assoziiert.

(7,66,169,170-172)

### **3.3.4 Bindungsstile und Selbstwertgefühl**

Im Erwachsenenalter unterscheidet man vier Arten von Bindungsstilen, welche durch frühe kindliche Beziehungserfahrungen mit den ersten Bezugspersonen geprägt werden. Man unterscheidet den sicheren Bindungsstil, gekennzeichnet durch geringe Angst vor Nähe und vor Trennung sowie positivem Selbst- und Fremdbild, von den drei unsicheren Bindungsstilen. Diese werden bezeichnet als „anklammernd“ (geringe Angst vor Nähe und hohe Angst vor Trennung, negatives Selbst- und positives Fremdbild), „abweisend“ (hohe Angst vor Nähe und geringe Angst vor Trennung, positives Selbst- und negatives Fremdbild), sowie „ängstlich“ (hohe Angst vor Nähe und vor Trennung, negatives Selbst- und Fremdbild).

Unsichere Bindungstypen sind bei Schizophrenie-Patient\*innen häufiger zu finden als in der gesunden Population und scheinen ein Bindeglied zwischen Kindheitstraumata und psychotischer Störung zu sein. Neben ihrer Rolle als potentieller Risikofaktor für die Schizophrenie stellen unsichere Bindungstypen einen Prädiktor für ein ungünstigeres Outcome Erkrankter dar. Sie werden assoziiert mit einer ausgeprägteren Positiv- und Negativsymptomatik, früherem

Erkrankungsbeginn, längerer Hospitalisierung und schlechterem Therapieansprechen. Sichere Bindungstypen scheinen im Gegenzug die Genesung nach einer erstmaligen psychotischen Episode zu fördern. (173,174,175,176)

Auch wurde versucht zu ergründen, welche Rolle das Selbstwertgefühl in der Schizophrenie spielt, insbesondere im Zusammenhang mit dem Verfolgungswahn. Eine hierzu veröffentlichte Übersichtsarbeit von 52 Studien beschreibt, dass bei Personen mit Verfolgungswahn ein im Vergleich mit der gesunden Kontrollgruppe verringertes Selbstwertgefühl und negativere Selbstkonzepte zu finden sind. Zum Hintergrund dieser Assoziation existieren verschiedene Hypothesen, eine davon ist, dass der Verfolgungswahn direkt spezifische negative Selbstkonzepte reflektiert. (177) Zudem zeigte eine Studie auf, dass eine stark negative Selbstbewertung bei Patient\*innen mit einem früheren Krankheitsrückfall assoziiert zu sein scheint, wohingegen Betroffene mit einer stark positiven Selbstbewertung eine 3-fach erhöhte Wahrscheinlichkeit für einen verzögerten Rückfall und eine längere Überlebenszeit aufwiesen. (178)

Grundsätzlich stellt sich beim Zusammenhang zwischen psychosozialen Faktoren und der Schizophrenie häufig die Frage der Kausalität. So beschreiben zum Beispiel manche Autoren, dass kritische Lebensereignisse und *High Expressed Emotion*-Muster der familiären Kommunikation mit schizophrener Prodromalsymptomatik in einem sich gegenseitig verstärkenden Teufelskreis in Zusammenhang stehen, was zur Manifestation der Erkrankung beiträgt. Gleichwohl scheinen psychosoziale Faktoren eine größere Bedeutung für die Genese der Schizophrenie darzustellen als früher angenommen, und es ist unbestreitbar, dass sie individuelle psychosoziale Interventionsmaßnahmen in der Behandlung der Schizophrenie erforderlich machen. (1,5)

Tabelle 4: Risikofaktoren nach Entwicklungsphase, nach Löhrs und Hasan (97).

| Entwicklungsphase               | Umwelt- und psychosoziale Faktoren   |
|---------------------------------|--|
| Prä-, Peri- und Postnatalzeit   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infektionen</li> <li>• maternaler Stress</li> <li>• maternale Malnutrition / Hungerepisoden</li> <li>• Adipositas</li> <li>• Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen</li> <li>• Alter der Eltern</li> <li>• Geburtssaison</li> </ul>                                |
| Kindheit                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Traumatisierung</li> <li>• Migration</li> <li>• Urbanität</li> <li>• <i>High Expressed Emotions</i>-Muster</li> </ul>   |
| Adoleszenz und Erwachsenenalter | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Migration</li> <li>• Urbanität</li> <li>• <i>High Expressed Emotions</i>-Muster</li> <li>• Cannabiskonsum</li> <li>• Belastende Lebensereignisse (Life Events, inkl. Mobbing)</li> <li>• möglicherweise unsicherer Bindungsstil und gestörte Selbstbewertung</li> </ul> |

## 4 Diskussion

Die Art und Weise, wie die Schizophrenie heute gesehen wird, unterscheidet sich grundlegend von dem Bild, welches man im 20. Jahrhundert von dieser Erkrankung hatte. (98) Heute weiß man, dass die Ätiologie der Schizophrenie auf

ein multifaktorielles Wechselspiel unterschiedlicher Elemente zurückzuführen ist, welche sich unter dem biopsychosozialen Modell subsumieren lassen. Genauer gesagt konnten verschiedene biologische, psychische und psychosoziale Risikofaktoren identifiziert werden, die jedoch nicht einzeln und unzusammenhängend nebeneinanderstehend betrachtet werden sollten. So spielt entgegen früherer Annahmen die Genetik eine große Rolle in der Ätiopathogenese der Schizophrenie, die durch einen polygenen Erbgang und durch eine Heritabilität von 64-81 % gekennzeichnet ist. Es konnten seltene strukturelle Variationen (CNVs) mit großer Effektstärke bzw. hohem Risiko und häufige, aber effektarme Polymorphismen (SNPs) deren Zusammenspiel das Risiko erhöht, identifiziert werden. (11,17) Basierend auf den in GWAS detektierten, mit der Erkrankung assoziierten SNPs mit isoliert betrachtet kleinen statistischen Effekten kann eine individuelle, gewichtete Summe der Risikovarianten gebildet und zu einem polygenen Risikoscore (*polygenic risk score*, PRS) zusammengefasst werden, der den Einfluss des gesamten genetischen Hintergrunds auf das Erkrankungsrisiko eines Menschen widerspiegeln soll. (179,180) Der PRS kann also einerseits zur Vorhersage eines Erkrankungsrisikos verwendet werden, andererseits scheint er schwerere Negativsymptome, eine schlechtere Kognition und einen insgesamt schwereren Krankheitsverlauf prognostizieren zu können. (17,181)

Der PRS hat das Potential, in Zukunft in den klinischen Alltag Einzug zu finden: Als ein Tool für die Diagnostik, die Vorhersage des Krankheitsverlaufs oder für die Wahl der optimalen Therapie, sowie für die Identifizierung von Individuen mit besonders hohem Risiko einer Schizophrenie-Entwicklung, um so eine gezielte Prävention und frühe Intervention zu ermöglichen. (182) Zudem ist es denkbar, dass Erkenntnisse aus dem Bereich der Pharmakogenetik zukünftig individualisierte medikamentöse Behandlungen ermöglichen werden, wobei es hier grundsätzlich weiterer Forschung bedarf. So wird bisher beispielsweise eine Variante im Dopaminrezeptor-2-Gen (DRD2) mit einem besseren Ansprechen auf eine Risperidon- oder Haloperidol-Therapie assoziiert. (17)

Darüber hinaus werden bei Schizophrenie-Patient\*innen verschiedene hirnstrukturelle Veränderungen sowie Veränderungen von Neurotransmittersystemen beschrieben, welche als neurobiologische Ätiologiekonzepte überwiegend gut fundierte Theorien darstellen. Die vorherrschende Hypothese bezieht sich auf Alterationen des dopaminergen

Systems, daneben werden auch Veränderungen des glutamatergen, serotonergen, GABA-ergen, sowie rezenter auch dem Endocannabinoid-Systems mit der Schizophrenie assoziiert. (5,98)

Neben diesen Befunden stehen auch andere nicht-genetische Risikofaktoren im Zentrum der wissenschaftlichen Forschung, nämlich jene, welche sich auf die Umwelt und das psychosoziale Spektrum eines Individuums beziehen. Von diesen Risikofaktoren konnten einige besser, andere schlechter repliziert werden, und keines von ihnen führt für sich allein genommen zu einer Entwicklung der Schizophrenie oder ist für diese spezifisch. Zu den besser etablierten Faktoren zählen Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen, maternaler Stress, Kindheitstraumata, Urbanität, Migration oder Cannabiskonsum. Die zunehmenden Befunde zur Rolle nicht-genetischer Risikofaktoren in der Krankheitsentstehung und/oder ihrem Verlauf generieren neue Möglichkeiten, Hochrisikogruppen zu identifizieren und Präventions- und Therapiestrategien zu modifizieren und auszubauen. (97,98)

Aktuell ist die Genese der Schizophrenie noch nicht vollständig verstanden und es fehlen, wie für andere psychiatrische Erkrankungen auch, konkrete Biomarker für die Diagnostik oder Therapie. (97,183,184)

Einen Wendepunkt in der Betrachtung der Schizophrenie brachte das „Diathese-Stress-Modell“ bzw. „Vulnerabilitäts-Stress-Modell“, ein integratives ätiologisches Konzept, welches biologische, psychologische und soziale Faktoren mit Umwelteinflüssen verbindet und ursprünglich als „Vulnerabilitätsmodell“ von Zubin und Spring 1977 auf die Schizophrenie angewandt und seitdem weiterentwickelt wurde. (185,186) Demnach bedingen biologische (z.B. genetische) Faktoren und/oder exogene Einflüsse eine Vulnerabilität, sprich eine erhöhte Anfälligkeit für die Ausbildung einer Schizophrenie, welche sich jedoch erst durch hinzukommen akuter und/oder chronischer Stressoren in Verbindung mit verminderten Stressbewältigungsmechanismen manifestiert. Das Modell ermöglicht somit eine Integration unterschiedlicher Paradigmen nicht nur in ätiologische, sondern auch in therapeutische Konzepte. (1,186)

Grundsätzlich scheinen für die Pathophysiologie der Schizophrenie sogenannte Gen-Umwelt-Interaktionen und epigenetische Mechanismen wesentlich zu sein, welche intensiverer Forschung bedürfen. (1,98) Zudem sollte die zukünftige Forschung die teilweise noch unklaren Interaktionen und Zusammenhänge

zwischen den einzelnen psychosozialen- und Umweltrisikofaktoren näher beleuchten, sowie auch protektive Faktoren weiter ergründen. (98,184)

Diese Übersicht konnte einerseits die Komplexität der Ätiopathogenese der Schizophrenie und die heute noch vorhandenen Lücken im Verständnis ihrer Entstehung verdeutlichen, andererseits lässt sich aus ihr die fundamentale Bedeutung einer individuellen Therapie nach dem biopsychosozialen Ansatz ableiten. Erst dies ermöglicht eine optimale Therapie der Schizophrenie, einer Erkrankung, die auch heute noch mit einer hohen Mortalität und Morbidität, sowie einem erhöhten Suizid- und Substanzabhängigkeitsrisiko assoziiert ist. (183)

## 5 Literaturverzeichnis

1. Möller HJ, Laux G, Kapfhammer HP. Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie. 5. Aufl. Berlin: Springer Verlag; 2017.
2. Ciompi L, Müller C. Lebensweg und Alter der Schizophrenen. Eine katamnestische Langzeitstudie bis ins Senium. Berlin: Springer Verlag; 1976.
3. Bleuler M. Die schizophrenen Geistesstörungen im Lichte langjähriger Kranken- und Familiengeschichten. Stuttgart: Thieme Verlag; 1972.
4. Huber G, Gross G, Schüttler R. Schizophrenie. Eine verlaufs- und sozialpsychiatrische Langzeitstudie. Berlin: Springer Verlag; 1979.
5. Berger M, Hecht H. Psychische Erkrankungen. Klinik und Therapie. 6. Aufl. München: Urban&Fischer Verlag / Elsevier GmbH; 2018.
6. Vermeulen J, van Rooijen G, Doedens P, Numminen E, van Tricht M, de Haan L. Antipsychotic medication and long-term mortality risk in patients with schizophrenia; a systematic review and meta-analysis. *Psychological Medicine* 2017;47(13):2217-28.
7. Möller HJ, Laux G, Deister A, Schulte-Körne G, Braun-Scharm H. Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie. 6. Aufl. Berlin: Georg Thieme Verlag KG; 2015. S. 156.
8. Rothenhäusler HB, Täschner KL. Kompendium Praktische Psychiatrie und Psychotherapie. 2. Aufl. Wien: Springer Verlag; 2013.
9. McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: A Concise Overview of Incidence, Prevalence, and Mortality. *Epidemiologic Reviews* 2008;30(1):67-76.
10. Dilling H, Freyberger HJ. Taschenführer zur ICD-10-Klassifikation psychischer Störungen. 9. Aufl. Hogrefe AG; 2019.
11. Remschmidt H, Theisen F. Schizophrenie. Manuale psychischer Störungen bei Kindern und Jugendlichen. Berlin Heidelberg: Springer Verlag; 2011.
12. Möller HJ, Laux G, Deister A, Schulte-Körne G, Braun-Scharm H. Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie. 6. Aufl. Berlin: Georg Thieme Verlag KG; 2015.
13. Bettles BA, Walker E. Positive And Negative Symptoms In Psychotic And Other Psychiatrically Disturbed Children. *Journal of Child Psychology and*

- Psychiatry 1987;28(4):555-68.
14. Egger JW. Theorie und Praxis der biopsychosozialen Medizin: Körper-Seele Einheit und sprechende Medizin. 1. Aufl. Wien: Facultas Verlag; 2017.
  15. Arolt V, Kersting A. Psychotherapie in der Schizophrenie: Welche Krankheit behandelt man wie? 1. Aufl. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2010.
  16. Vauth R, Hohagen F, Lotz-Rambaldi W. Schizophrenie als Leitkrankheit der Psychiatrie. Psychiatrische Praxis 2012;39(04):153-6.
  17. Rujescu D. Genetik der Schizophrenie. Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie 2019;20(2):76-79.
  18. Giusti-Rodriguez P, Sullivan PF. The genomics of schizophrenia: update and implications. The Journal of Clinical Investigation 2013; 123(11): 4557-63.
  19. Gottesmann II, Wolfgram DL. Schizophrenie genesis: the origins of madness. New York: Freeman; 1991.
  20. Gatt JM, Burton KLO, Williams LM, Schofield PR. Specific and common Genes implicated across major mental disorders: a review of meta-analysis studies. J Psychiatr Res 2015;60:1-13.
  21. O'Donovan MC, Craddock N, Norton N, Williams H, Peirce T, Moskvina V, et al. Identification of loci associated with schizophrenia by genome-wide association and follow-up. Nat Genet 2008;40:1053-55.
  22. Chang H, Xiao X, Li M. The schizophrenia risk gene ZNF804A: clinical associations, biological mechanisms and neuronal functions. Mol Psychiatry 2017;22:944-53.
  23. Stefansson H, Ophoff RA, Steinberg S, Andreassen OA, Cichon S, Rujescu D, et al. Common variants conferring risk of schizophrenia. Nature 2009;460:744-47.
  24. Shi J, Levinson DF, Duan J, Sanders AR, Zheng Y, Pe'er I, et al. Common variants on chromosome 6p22.1 are associated with schizophrenia. Nature 2009;460:753-57.
  25. International Schizophrenia Consortium, Purcell SM, Wray NR, Stone JL, Visscher PM, O'Donovan MC, et al. Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. Nature 2009;460: 748-52.
  26. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. Nature

- 2014;511(7510):421-27.
27. Ripke S, O'Dushlaine C, Chambert K, Moran JL, Kähler AK, Akterin S, et al. Genome-wide association analysis identifies 13 new risk loci for schizophrenia. *Nature Genetics* 2013;45(10):1150-59.
  28. Stefansson H, Rujescu D, Cichon S, Pietiläinen OP, Ingason A, Steinberg S, et al. Large recurrent microdeletions associated with schizophrenia. *Nature* 2008;455: 232-36.
  29. Girard SL, Gauthier J, Noreau A, Xiong L, Zhou S, Jouan L, et al. Increased exonic de novo mutation rate in individuals with schizophrenia. *Nat Genet* 2011;43:860-63.
  30. Fromer M, Pocklington AJ, Kavanagh DH, Williams HJ, Dwyer S, Gormley P, et al. De novo mutations in schizophrenia implicate synaptic networks. *Nature* 2014;506:179-84.
  31. Purcell SM, Moran JL, Fromer M, Ruderfer D, Solovieff N, Roussos P, et al. A polygenic burden of rare disruptive mutations in schizophrenia. *Nature* 2014;506:185-90.
  32. Trifu SC, Kohn B, Vlasie A, Patrichi BE. Genetics of Schizophrenia (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine* 2020;20:3462-68.
  33. Pardiñas AF, Holmans P, Pocklington AJ, Escott-Price V, Ripke S, Carrera N, et al. Common schizophrenia alleles are enriched in mutation-intolerant Genes and in regions under strong background selection. *Nature Genetics* 2018;50:381-89.
  34. Duthel JY. Wie man durch Modelle die Entstehung des Erbguts und die Bildung von Arten beschreiben kann. Max-Planck-Institut für Evolutionsbiologie 2015. Available at: <https://www.mpg.de/9882229>. Accessed January 17, 2021.
  35. Dennison CA, Legge SE, Pardiñas AF, Walters JTR. Genome-wide association Studies in schizophrenia: Recent advances, challenges and future perspective. *Schizophrenia Research* 2019, <https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.10.048>.
  36. Rujescu D. Search for risk genes in schizophrenia. *Nervenarzt* 2017;88:751-54.
  37. Luo X, Huang L, Han L, Luo Z, Hu F, Tieu R, et al. Systematic Prioritization and Integrative Analysis of Copy Number Variations in Schizophrenia Reveal

- Key Schizophrenia Susceptibility Genes. *Schizophrenia Bulletin* 2014;40(6):1285-99.
38. Caspi A, Moffitt TE, Cannon M, McClay J, Murray R, Harrington H, et al. Moderation of the Effect of Adolescent-Onset Cannabis Use on Adult Psychosis by a Functional Polymorphism in the Catechol-O-Methyltransferase Gene: Longitudinal Evidence of a Gene X Environment Interaction. *Biological Psychiatry* 2005;57(10):1117-27.
  39. Scherk H, Falkai P. Effects of antipsychotics on brain structure. *Current Opinion in Psychiatry* 2006;19(2):145-50.
  40. Johnstone EC, Crow TJ, Frith CD, Husband J, Kreef L. Cerebral ventricular size and cognitive impairment in chronic schizophrenia. *The Lancet* 1976;308(7992):924-26.
  41. Haijma SV, Van Haren N, Cahn W, Koolschijn PC, Hulshoff Pol HE, Kahn RS. Brain volumes in schizophrenia: a meta-analysis in over 18 000 subjects. *Schizophrenia Bulletin* 2013;39(5):1129-38.
  42. Wheeler AL, Voineskos AN. A review of structural neuroimaging in schizophrenia: from connectivity to connectomics. *Frontiers in Human Neuroscience* 2014;8(653). DOI:10.3389/fnhum.2014.00653.
  43. Gogtay N. Cortical Brain Development in Schizophrenia: Insights From Neuroimaging Studies in Childhood-Onset Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 2008;34(1):30-36.
  44. Gogtay N, Lu A, Leow AD, Klunder AD, Lee AD, Chavez A, et al. Three-dimensional brain growth abnormalities in childhood-onset schizophrenia visualized by using tensor-based morphometry. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2008;105(41):15979-84.
  45. Brugger SP, Howes OD. Heterogeneity and Homogeneity of Regional Brain Structure in Schizophrenia: A Meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2017;74(11):1104-11.
  46. Fusar-Poli P, Smieskova R, Kempton MJ, Ho BC, Andreasen NC, Borgwardt S. Progressive brain changes in schizophrenia related to antipsychotic treatment? A meta-analysis of longitudinal MRI studies. *Neuroscience and Behavioral Reviews* 2013;37(8):1680-91.
  47. Schnack HG, van Haren NE, Nieuwenhuis M, Hulshoff Pol HE, Cahn W, Kahn RS. Accelerated Brain Aging in Schizophrenia: A Longitudinal Pattern

- Recognition Study. *American Journal of Psychiatry* 2016;173(6):607-16.
48. Walton E, Hibar DP, van Erp TGM, Potkin SG, Roiz-Santiañez R, Crespo-Facorro B, et al. Prefrontal cortical thinning links to negative symptoms in schizophrenia via the ENIGMA consortium. *Psychological Medicine* 2018;48(1):82-94.
  49. Walton E, Hibar DP, van Erp TG, Potkin SG, Roiz-Santiañez R, Crespo-Facorro B, et al. Positive symptoms associate with cortical thinning in the superior temporal gyrus via the ENIGMA Schizophrenia consortium. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2017;135(5):439-47.
  50. van Erp TG, Hibar DP, Rasmussen JM, Glahn DC, Pearlson GD, Andreassen OA, et al. Subcortical brain volume abnormalities in 2028 individuals with schizophrenia and 2540 healthy controls via the ENIGMA consortium. *Molecular Psychiatry* 2016;21(4):547-53.
  51. Ingvar DH, Franzen G. Abnormalities of cerebral blood flow distribution in patients with chronic schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1974;50(4):425-62.
  52. Cumming P, Abi-Dargham A, Gründer G. Molecular imaging of schizophrenia: Neurochemical findings in a heterogeneous and evolving disorder. *Behavioural Brain Research* 2021;398:113004. DOI: 10.1016/j.bbr.2020.113004.
  53. Kircher T, Schneider F, Sauer H, Buchkremer G. Funktionelle Bildgebung am Beispiel der Schizophrenie. *Deutsches Ärzteblatt* 2004;101(27): A1975-1980.
  54. Dong D, Wang Y, Chang X, Luo C, Yao D. Dysfunction of Large-Scale Brain Networks in Schizophrenia: A Meta-analysis of Resting-State Functional Connectivity. *Schizophrenia Bulletin* 2018;44(1):168-81.
  55. Salavati B, Rajji TK, Price R, Sun Y, Graff-Guerrero A, Daskalakis ZJ. Imaging-based neurochemistry in schizophrenia: a systematic review and implications for dysfunctional long-term potentiation. *Schizophrenia Bulletin* 2015;41(1):44-56.
  56. Schür RR, Draisma LW, Wijnen JP, Boks MP, Koevoets MG, Joëls M, et al. Brain GABA Levels Across Psychiatric Disorders: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis of 1H-MRS Studies. *Human Brain Mapping* 2016;37(9):3337-52.

57. Marsman A, van den Heuvel MP, Klomp DW, Kahn RS, Luijten PR, Hulshoff Pol HE. Glutamate in Schizophrenia: A Focused Review and Meta-Analysis of 1H-MRS Studies. *Schizophrenia Bulletin* 2013;39(1):120-29.
58. Dazzan P, Arango C, Fleischacker W, Galderisi S, Glenthøj B, Leucht S, et al. Magnetic Resonance Imaging and the Prediction of Outcome in First-Episode Schizophrenia: A Review of Current Evidence and Directions for Future Research. *Schizophrenia Bulletin* 2015;41(3):574-83.
59. van Rossum JM. The significance of dopamine-receptor blockade for the mechanism of action of neuroleptic drugs. *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie* 1966;160(2):492-94.
60. Carlsson A, Lindquist M. Effect of Chlorpromazine or Haloperidol on Formation of 3-Methoxytyramine and Normetanephrine in Mouse Brain. *Acta Pharmacologica et Toxicologica* 1963;20(2):140-44.
61. Hökfelt T, Ljungdahl A, Fuxe K, Johansson O. Dopamine nerve terminals in the rat limbic cortex: aspects of the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Science* 1974;184(4133):177-79.
62. Snyder SH, Banerjee SP, Yamamura HI, Greenberg D. Drugs, Neurotransmitters, and Schizophrenia. *Science* 1974;184(4143):1243-53.
63. Snyder SH. The Dopamine Hypothesis of Schizophrenia: Focus on the Dopamine Receptor. *American Journal of Psychiatry* 1976;133(2):197-202.
64. Carlsson A. Antipsychotic drugs, neurotransmitters, and schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry* 1978;135(2):164-73.
65. Snyder SH. Amphetamine Psychosis: A "Model" Schizophrenia Mediated by Catecholamines. *American Journal of Psychiatry* 1973;130(1):61-67.
66. Stiehl, M. Genetische Ursachen der Schizophrenie. Die Bedeutung von Veränderungen im Dysbindin-1-Gen (DTNBP1), Dissertation. Ludwigs-Maximilians-Universität München, 2015.
67. Davis KL, Kahn RS, Ko G, Davidson M. Dopamine in Schizophrenia: A Review and Reconceptualization. *American Journal of Psychiatry* 1991;148(11):1474-86.
68. Howes OD, Kambeitz J, Kim E, Stahl D, Slifstein M, Abi-Dargham A, et al. The nature of dopamine dysfunction in schizophrenia and what this means for treatment. *Archives of General Psychiatry* 2012;69(8):776-86.
69. Yao J, Pan YQ, Ding M, Pang H, Wang BJ. Association Between DRD2

- (rs1799732 and rs1801028) and ANKK1 (rs1800497) Polymorphisms and Schizophrenia: A Meta-Analysis. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics* 2015;168B(1):1-13.
70. Bunk AJ. Das DRD2-Gen und seine Bedeutung in der Schizophrenie, Dissertation. Ludwigs-Maximilians-Universität München, 2018.
  71. Oishi K, Niitsu T, Kanahara N, Sato Y, Iwayama Y, Toyota T, et al. Genetic risks of schizophrenia identified in a matched case–control study. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 2021;271(4):775-81.
  72. Weidenauer A, Bauer M, Sauerzopf U. On the relationship of first-episode psychosis to the amphetamine-sensitized state: a dopamine D2/3 receptor agonist radioligand study. *Translational Psychiatry* 2020;10:2. DOI: 10.1038/s41398-019-0681-5.
  73. Martel JC, McArthur SG. Dopamine Receptor Subtypes, Physiology and Pharmacology: New Ligands and Concepts in Schizophrenia. *Frontiers in Pharmacology* 2020;11:1003. DOI: 10.3389/fphar.2020.01003.
  74. Sonnenschein SF, Gomes FV, Grace AA. Dysregulation of Midbrain Dopamine System and the Pathophysiology of Schizophrenia. *Frontiers in Psychiatry* 2020;11:613. DOI: 10.3389/fpsyt.2020.00613.
  75. McCutcheon RA, Krystal JH, Howes OD. Dopamine and glutamate in schizophrenia: biology, symptoms and treatment. *World Psychiatry* 2020;19(1):15-33.
  76. Hasan A, Malchow B, Falkai P, Schmitt A. Die Glutamat hypothese der Schizophrenie. *Fortschritte der Neurologie – Psychiatrie* 2014;82(8):447-56.
  77. Stepnicki P, Kondej M, Kaczor AA. Current Concepts and Treatments of Schizophrenia. *Molecules* 2018;23(8):2087.
  78. Kim JS, Kornhuber HH, Schmid-Burgk W, Holzmüller B. Low cerebrospinal fluid glutamate in schizophrenic patients and a new hypothesis on schizophrenia. *Neuroscience Letters* 1980;20(3):379-82.
  79. Moghaddam B, Javitt D. From Revolution to Evolution: The Glutamate Hypothesis of Schizophrenia and its Implication for Treatment. *Neuropsychopharmacology* 2012;37(1):4-15.
  80. Hu W, MacDonald ML, Elswick DE, Sweet RA. The glutamate hypothesis of schizophrenia: evidence from human brain tissue studies. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2015;1338(1):38-57.

81. Kirov G, Pocklington AJ, Holmans P, Ivanov D, Ikeda M, Ruderfer D, et al. De novo CNV analysis implicates specific abnormalities of postsynaptic signalling complexes in the pathogenesis of schizophrenia. *Molecular Psychiatry* 2012;17:142-53.
82. Pilowsky LS, Bressan RA, Stone JM, Erlandsson K, Mulligan RS, Krystal JH, et al. First in vivo evidence of an NMDA receptor deficit in medication-free schizophrenic patients. *Molecular psychiatry* 2006;11:118-19.
83. Merritt K, Egerton A, Kempton MJ, Taylor MJ, McGuire PK. Nature of Glutamate Alterations in Schizophrenia: A Meta-analysis of Proton Magnetic Resonance Spectroscopy Studies. *JAMA Psychiatry* 2016;73(7):665-74.
84. Reid MA, Salibi N, White DM, Gawne TJ, Denney TS, Lahti AC. 7T proton magnetic resonance spectroscopy of the anterior cingulate cortex in first-episode schizophrenia. *Schizophr Bull* 2019;45:180-89.
85. Wang AM, Pradhan S, Coughlin JM, Trivedi A, DuBois SL, Crawford JL, et al. Assessing brain metabolism with 7-T proton magnetic resonance spectroscopy in patients with first-episode psychosis. *JAMA Psychiatry* 2019;76:314-23.
86. Kumar J, Liddle EB, Fernandes CC, Palaniyappan L, Hall EL, Robson SE, et al. Glutathione and glutamate in schizophrenia: a 7T MRS study. *Mol Psychiatry* 2020;25:873-82.
87. Rapoport JL, Giedd JN, Gogtay N. Neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2012. *Molecular psychiatry* 2012;17(12):1228-38.
88. Stahl SM. Beyond the dopamine hypothesis of schizophrenia to three neural networks of psychosis: dopamine, serotonin, and glutamate. *CNS Spectrums* 2018;23(3):187-91.
89. Weidenauer A, Sauerzopf U, Bartova L, Kasper S, Praschak-Rieder N, Willeit M. Österreichische Gesellschaft für Neuropsychopharmakologie und Biologische Psychiatrie: Biologische Grundlagen der Schizophrenie. Available at: <https://oegpb.at/2018/05/28/biologische-grundlagen-der-schizophrenie/>. Accessed July 15, 2021.
90. Spellmann I. Pharmakogenetische Untersuchungen zur Positiv- und Negativsymptomatik und zu kognitiven Störungen bei Patienten mit Schizophrenie, Habilitationsschrift. Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und

- Psychotherapie der Ludwig-Maximilians-Universität München, 2018.
91. Tsegay EW, Demise DG, Hailu NA, Gufue ZH. Serotonin Type 6 and 7 Receptors as a Novel Therapeutic Target for the Treatment of Schizophrenia. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2020;16:2499-2509.
  92. Selvaraj S, Arnone D, Cappai A, Howes O. Alterations in the serotonin system in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis of postmortem and molecular imaging studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2014;45:233-45.
  93. Hrovatin K, Kunej T, Dolžan V. Genetic variability of serotonin pathway associated with schizophrenia onset, progression, and treatment. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2020;183(2):113-27.
  94. Correll CU, Davis RE, Weingart M, Saillard J, O'Gorman C, Kane JM, et al. Efficacy and Safety of Lumateperone for Treatment of Schizophrenia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry* 2020;77(4):349-58.
  95. Greenwood J, Acharya RB, Marcellus V, Rey JA. Lumateperone: A Novel Antipsychotic for Schizophrenia. *Annals of Pharmacotherapy* 2021;55(1):98104.
  96. Limandri BJ. Lumateperone: New Drug or Same Old Drug With a New Dress? *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv.* 2020;58(6):9-12.
  97. Löhrs L, Hasan A. Risikofaktoren für die Entstehung und den Verlauf der Schizophrenie. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2019;87(02):133-43.
  98. Stilo SA, Murray RM. Non-Genetic Factors in Schizophrenia. *Curr Psychiatry Rep* 2019; 21(100).
  99. Miller BJ, Goldsmith DR. Towards an Immunophenotype of Schizophrenia: Progress, Potential Mechanisms, and Future Directions. *Neuropsychopharmacology* 2017;42(1):299-317.
  100. Brown AS. The environment and susceptibility to schizophrenia. *Progress in Neurobiology* 2011;93(1):23-58.
  101. Kühn F. Die Wirkung von postnataler Hypoxie auf die neuronale Zellproliferation im Rattenhirn und ihre Relevanz für die Schizophrenie, Dissertation. Georg-August-Universität zu Göttingen, 2015.
  102. Khandaker GM, Zimbron J, Lewis G, Jones PB. Prenatal maternal infection, neurodevelopment and adult schizophrenia: a systematic review of

- population-based studies. *Psychological Medicine* 2013;43(2):239-57.
103. Khandaker GM, Zimbron J, Dalman C, Lewis G, Jones PB. Childhood infection and adult schizophrenia: a meta-analysis of population-based studies. *Schizophrenia Research* 2012;139(1-3):161-68.
  104. Lipner E, Murphy SK, Ellman LM. Prenatal Maternal Stress and the Cascade of Risk to Schizophrenia Spectrum Disorders in Offspring. *Curr Psychiatry Rep* 2019;21(10):99.
  105. Pugliese V, Bruni A, Carbone EA, Calabrò G, Cerminara G, Sampogna G, et al. Maternal stress, prenatal medical illnesses and obstetric complications: Risk factors for schizophrenia spectrum disorder, bipolar disorder and major depressive disorder. *Psychiatry Res* 2019;271:23-30.
  106. Reisensohn C. Mögliche präzipitierende Faktoren für juvenile Schizophrenie: Eine vergleichende Aktenanalyse, Dissertation. Universität Ulm, 2019.
  107. Georgieff MK. Iron deficiency in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2020;223(4): 516-24.
  108. Costas-Carrera A, Garcia-Rizo C, Bitanihirwe B, Penadés R. Obstetric Complications and Brain Imaging in Schizophrenia: A Systematic Review. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 2020;5(12):1077-84.
  109. Mezquida G, Fernandez-Egea E, Treen D, Mané A, Bergé, D, Savulich G, et al. Obstetric Phenotypes in the Heterogeneity of Schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 2018;206(11):882-86.
  110. Teigset CM, Mohn C, Rund BR. Perinatal complications and executive dysfunction in early-onset schizophrenia. *BMC Psychiatry* 2020;20(1):103.
  111. Cannon M, Jones PB, Murray RM. Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. *Am J Psychiatry* 2002;159(7):1080-92.
  112. Morales P, Bustamante D, Espina-Marchant P, Neira-Peña T, Gutiérrez-Hernández MA, Allende-Castro C, et al. Pathophysiology of perinatal asphyxia: can we predict and improve individual outcomes? *EPMA J* 2011;2(2):211-30.
  113. Cannon TD, van Erp TG, Rosso IM, Huttunen M, Lönqvist J, Pirkola T, et al. Fetal hypoxia and structural brain abnormalities in schizophrenic patients, their siblings, and controls. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59(1):35-41.
  114. Fatemi SH, Folsom TD. The neurodevelopmental hypothesis of

- schizophrenia, revisited. *Schizophr Bull* 2009;35(3):528-48.
115. Lan KC, Chiang HJ, Huang TL, Chiou YJ, Hsu TY, Ou YC, et al. Association between paternal age and risk of schizophrenia: a nationwide population-based study. *J Assist Reprod Genet* 2021;38(1):85-93.
  116. Davies C, Segre G, Estradé A, Radua J, De Micheli A, Provenzani U, et al. Prenatal and perinatal risk and protective factors for psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2020;7(5):399-410.
  117. Radua J, Ramella-Cravaro V, Ioannidis JPA, Reichenberg A, Phiphophatsanee N, Amir T, et al. What causes psychosis? An umbrella review of risk and protective factors. *World Psychiatry* 2018;17(1):49-66.
  118. Kollias C, Dimitrakopoulos S, Xenaki LA, Stefanis N, Papageorgiou C. Evidence of advanced parental age linked to sporadic schizophrenia. *Psychiatriki* 2019;30(1):24-31.
  119. Karlsson H, Dal H, Gardner RM, Torrey EF, Dalman C. Birth month and later diagnosis of schizophrenia. A population-based cohort study in Sweden. *J Psychiatr Res* 2019;116:1-6.
  120. Escott-Price V, Smith DJ, Kendall K, Ward J, Kirov G, Owen MJ, et al. Polygenic risk for schizophrenia and season of birth within the UK Biobank cohort. *Psychol Med* 2019; 49(15):2499-2504.
  121. Wang C, Zhang Y. Season of birth and schizophrenia: Evidence from China. *Psychiatry Res* 2017;253:189-96.
  122. Birnbaum R, Weinberger DR. A Genetics Perspective on the Role of the (Neuro)Immune System in Schizophrenia. *Schizophr Res* 2020;217:105-13.
  123. Woo JJ, Pouget JG, Zai CC, Kennedy JL. The complement system in schizophrenia: where are we now and what's next? *Mol Psychiatry* 2020;25(1):114-30.
  124. Sekar A, Bialas AR, de Rivera H, Davis A, Hammond TR, Kamitaki N, et al. Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4. *Nature* 2016;530(7589):177-83.
  125. Benros ME, Pedersen MG, Rasmussen H, Eaton WW, Nordentoft M, Mortensen PB. A nationwide study on the risk of autoimmune diseases in individuals with a personal or a family history of schizophrenia and related psychosis. *Am J Psychiatry* 2014;171(2):218-26.
  126. Benros ME, Mortensen PB. Role of Infection, Autoimmunity, Atopic

- Disorders, and the Immune System in Schizophrenia: Evidence from Epidemiological and Genetic Studies. *Curr Top Behav Neurosci* 2020;44:141-59.
127. van Kesteren CF, Gremmels H, de Witte LD, Hol EM, Van Gool AR, Falkai PG, et al. Immune involvement in the pathogenesis of schizophrenia: a meta-analysis on postmortem brain studies. *Transl Psychiatry* 2017;7(3):e1075.
  128. van Mierlo HC, Schot A, Boks MPM, de Witte LD. The association between schizophrenia and the immune system: Review of the evidence from unbiased 'omic-studies'. *Schizophr Res* 2020;217:114-23.
  129. Sellgren CM, Gracias J, Watmuff B, Biag JD, Thanos JM, Whittredge PB, et al. Increased synapse elimination by microglia in schizophrenia patient-derived models of synaptic pruning. *Nat Neurosci* 2019;22(3):374-85.
  130. Çakici N, van Beveren NJM, Judge-Hundal G, Koola MM, Sommer IEC. An update on the efficacy of anti-inflammatory agents for patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Psychol Med* 2019;49(14):2307-19.
  131. Pearson NT, Berry JH. Cannabis and Psychosis Through the Lens of DSM-5. *Int J Environ Res Public Health* 2019;16(21):4149.
  132. Gage SH, Hickman M, Zammit S. Association Between Cannabis and Psychosis: Epidemiologic Evidence. *Biological Psychiatry* 2016;79(7):549-56.
  133. Starzer MSK, Nordentoft M, Hjorthøj C. Rates and Predictors of Conversion to Schizophrenia or Bipolar Disorder Following Substance-Induced Psychosis. *Am J Psychiatry* 2018;175(4):343-50.
  134. Hjorthøj C, Larsen MO, Starzer MSK, Nordentoft M. Annual incidence of cannabis-induced psychosis, other substance-induced psychoses and dually diagnosed schizophrenia and cannabis use disorder in Denmark from 1994 to 2016. *Psychol Med.* 2021;51(4):617-22.
  135. Andréasson S, Allebeck P, Engström A, Rydberg U. Cannabis and schizophrenia: A longitudinal study of Swedish conscripts. *Lancet* 1987;2(8574):1483-86.
  136. Zammit S, Allebeck P, Andreasson S, Lundberg I, Lewis G.. Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study. *BMJ* 2002;325(7374):1199.

137. Marconi A, Di Forti M, Lewis CM, Murray RM, Vassos E. Meta-analysis of the Association Between the Level of Cannabis Use and Risk of Psychosis. *Schizophrenia Bulletin* 2016;42(5):1262-69.
138. Roser P. Cannabis und Schizophrenie – Risikofaktoren, diagnostische Einordnung und Auswirkungen auf Verlauf und Prognose. *Forens Psychiatr Psychol Kriminol* 2019;13:225-32.
139. Patel S, Khan S, M S, Hamid P. The Association Between Cannabis Use and Schizophrenia: Causative or Curative? A Systematic Review. *Cureus* 2020;12(7):e9309.
140. Lowe DJE, Sasiadek JD, Coles AS, George TP. Cannabis and mental illness: a review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2019;269(1):107-20.
141. Kornberger MW. Ein systemtheoretisch fundiertes bio-psycho-soziales Erklärungsmodell zur Entstehung von Wahn und Halluzinationen. *Systeme* 2017;31(1):123-50.
142. Hoch E, Pogarell O, Preuss U. Cannabis-basierte Arzneimittel bei psychischen Störungen. *MMW Fortschr Med* 2020;162(8):26-33.
143. Murray RM, Di Forti. Cannabis and Psychosis: What Degree of Proof Do We Require? *Biological Psychiatry* 2016;79(7):514-15.
144. Murray RM, Quigley H, Quattrone D, Englund A, Di Forti M. Traditional marijuana, high-potency cannabis and synthetic cannabinoids: increasing risk for psychosis. *World Psychiatry* 2016;15(3):195-204.
145. Hamilton I, Monaghan M. Cannabis and Psychosis: Are We any Closer to Understanding the Relationship? *Current Psychiatry Reports* 2019;21(7):48.
146. Cancel A, Dallel S, Zine A, El-Hage W, Fakra E. Understanding the link between childhood trauma and schizophrenia: A systematic review of neuroimaging studies. *Neurosci Biobehav Rev* 2019;107:492-504.
147. Stanton KJ, Denietolis B, Goodwin BJ, Dvir Y. Childhood Trauma and Psychosis: An Updated Review. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2020;29(1):115-29.
148. İngeç C, Evren Kılıçaslan E. The effect of childhood trauma on age of onset in patients with schizophrenia. *Int J Soc Psychiatry* 2020;66(8):763-69.
149. Gibson LE, Alloy LB, Ellman LM. Trauma and the psychosis spectrum: A review of symptom specificity and explanatory mechanisms. *Clin Psychol Rev* 2016;49:92-105.

150. Schäfer I, Fisher HL. Childhood trauma and psychosis - what is the evidence? *Dialogues Clin Neurosci* 2011;13(3):360-65.
151. Mohammadzadeh A, Azadi S, King S, Khosravani V, Sharifi Bastan F. Childhood trauma and the likelihood of increased suicidal risk in schizophrenia. *Psychiatry Res* 2019;275:100-7.
152. du Plessis S, Scheffler F, Luckhoff H, Asmal L, Kilian S, Phahladira L. Childhood trauma and hippocampal subfield volumes in first-episode schizophrenia and healthy controls. *Schizophr Res* 2020;215:308-13.
153. Popovic D, Schmitt A, Kaurani L, Senner F, Papiol S, Malchow B, et al. Childhood Trauma in Schizophrenia: Current Findings and Research Perspectives. *Front Neurosci* 2019;13:274.
154. Rokita KI, Holleran L, Dauvermann MR, Mothersill D, Holland J, Costello L, et al. Childhood trauma, brain structure and emotion recognition in patients with schizophrenia and healthy participants. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2020;15(12):1336-50.
155. Scott J, Chant D, Andrews G, Martin G, McGrath J. Association between trauma exposure and delusional experiences in a large community-based sample. *Br J Psychiatry* 2007;190:339-43.
156. Varese F, Smeets F, Drukker M, Lieveerse R, Lataster T, Viechtbauer W, et al. Childhood adversities increase the risk of psychosis: a meta-analysis of patient-control, prospective- and cross-sectional cohort studies. *Schizophr Bull* 2012;38(4):661-71.
157. Riley G, Perrin M, Vaez-Azizi LM, Ruby E, Goetz RR, Dracxler R, et al. Telomere length and early trauma in schizophrenia. *Schizophr Res* 2018;199:426-30.
158. Horan WP, Ventura J, Nuechterlein KH, Subotnik KL, Hwang SS, Mintz J. Stressful life events in recent-onset schizophrenia: reduced frequencies and altered subjective appraisals. *Schizophr Res* 2005;75(2-3):363-74.
159. Beards S, Gayer-Anderson C, Borges S, Dewey ME, Fisher HL, Morgan C. Life events and psychosis: a review and meta-analysis. *Schizophr Bull* 2013;39(4):740-47.
160. Wang Q, Zhu X, Jiang X, Li M, Chang R, Chen B. Relationship between stressful life events, coping styles, and schizophrenia relapse. *Int J Ment Health Nurs* 2021. DOI: 10.1111/inm.12865.

161. Henssler J, Brandt L, Müller M, Liu S, Montag C, Sterzer P, et al. Migration and schizophrenia: meta-analysis and explanatory framework. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2020;270(3):325-35.
162. Selten JP, van der Ven E, Termorshuizen F. Migration and psychosis: a meta-analysis of incidence studies. *Psychol Med* 2020;50(2):303-13.
163. Amad A, Guardia D, Salleron J. Increased prevalence of psychotic disorders among third-generation migrants: results from the French Mental Health in General Population survey. *Schizophr Res* 2013;147(1):193-95.
164. Brandt L, Henssler J, Müller M. Risk of Psychosis Among Refugees: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2019;76(11):1133-40.
165. Hollander AC, Dal H, Lewis G, Magnusson C, Kirkbride JB, Dalman C. Refugee migration and risk of schizophrenia and other non-affective psychoses: cohort study of 1.3 million people in Sweden. *BMJ* 2016;352:i1030.
166. Luo Y, Pang L, Guo C, Zhang L, Zheng X. Association of Urbanicity with Schizophrenia and Related Mortality in China: Association de l'urbanicité avec la schizophrénie et la mortalité qui y est reliée en Chine. *Can J Psychiatry*. 2021;66(4):385-94.
167. Vassos E, Pedersen CB, Murray RM. Meta-analysis of the association of urbanicity with schizophrenia. *Schizophr Bull* 2012;38(6):1118-23.
168. Engemann K, Pedersen CB, Arge L, Tsirogiannis C, Mortensen PB, Svenning JC. Childhood exposure to green space - A novel risk-decreasing mechanism for schizophrenia? *Schizophr Res* 2018;199:142-48.
169. Ng SM, Fung MH, Gao S. High level of expressed emotions in the family of people with schizophrenia: has a covert abrasive behaviours component been overlooked? *Heliyon* 2020;6(11):e05441.
170. Wang X, Chen Q, Yang M. Effect of caregivers' expressed emotion on the care burden and rehospitalization rate of schizophrenia. *Patient Prefer Adherence* 2017;11:1505-11.
171. Amaresha AC, Venkatasubramanian G. Expressed emotion in schizophrenia: an overview. *Indian J Psychol Med* 2012;34(1):12-20.
172. Kageyama M, Solomon P. Characteristics of Parents With High Expressed Emotion and Related Factors: A Study of Parents of Adults With

- Schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 2018;206(12):955-61.
173. França G, Laranjeira E, Silva F, Monteiro L, Moreira AM, Carvalho S. Attachment Style and Insight in Schizophrenia: a Cross-Sectional Study. *Psychiatr Q* 2020;91(1):31-43.
  174. Chatziioannidis S, Andreou C, Agorastos A. The role of attachment anxiety in the relationship between childhood trauma and schizophrenia-spectrum psychosis. *Psychiatry Res* 2019;276:223-31.
  175. Carr SC, Hardy A, Fornells-Ambrojo M. Relationship between attachment style and symptom severity across the psychosis spectrum: A meta-analysis. *Clin Psychol Rev* 2018;59:145-58.
  176. Ringer JM, Buchanan EE, Olesek K, Lysaker PH. Anxious and avoidant attachment styles and indicators of recovery in schizophrenia: associations with self-esteem and hope. *Psychol Psychother* 2014;87(2):209-21.
  177. Kesting ML, Lincoln TM. The relevance of self-esteem and self-schemas to persecutory delusions: a systematic review. *Compr Psychiatry* 2013;54(7):766-89.
  178. Holding JC, Tarrier N, Gregg L, Barrowclough C. Self-esteem and relapse in schizophrenia: a 5-year follow-up study. *J Nerv Ment Dis* 2013;201(8):653-58.
  179. Caliebe A, Heinzl S, Schmidtke J, Krawczak M. Genorakel polygene Risikoscores: Möglichkeiten und Grenzen. *Dtsch Arztebl* 2021;118(8):A-410/B-348.
  180. Matthews G, Van Zyl N. Klinischer Nutzen polygener Risikoscores. Available at: <https://www.hannover-rueck.de/1636683/recent-medical-news-klinischer-nutzen-polygener-risikoscores-2020.pdf>. Accessed August 15, 2021.
  181. Jonas KG, Lencz T, Li K, Malhotra AK, Perlman G, Fochtmann LJ, et al. Schizophrenia polygenic risk score and 20-year course of illness in psychotic disorders. *Transl Psychiatry* 2019;9(1):300.
  182. Binder EB. Polygenic Risk Scores in Schizophrenia: Ready for the Real World? *Am J Psychiatry* 2019;176(10):783-84.
  183. Modai S, Shomron N. Molecular Risk Factors for Schizophrenia. *Trends Mol Med* 2016;22(3):242-53.
  184. Dunn AL, Michie PT, Hodgson DM, Harms L. Adolescent cannabinoid exposure interacts with other risk factors in schizophrenia: A review of the

- evidence from animal models. *Neurosci Biobehav Rev* 2020;116:202-20.
185. Zubin J, Spring B. Vulnerability--a new view of schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 1977;86(2):103-26.
  186. Müller-Hohmann I. Das Vulnerabilitäts-Stress-Modell - ein integratives Paradigma und seine Relevanz für die klinische Arbeit mit schizophren Erkrankten und ihren Angehörigen. Studienarbeit Modul 5. Hochschule München – Fakultät für Sozialwissenschaften, 2008.