

Perspektiven der Schizophrenieforschung

Prof. Dr. Wolfgang Gaebel, seit dem 29. Juli 1992 Lehrstuhlinhaber für Psychiatrie und Direktor der Psychiatrischen Klinik der Heinrich-Heine-Universität – Rheinische Landeslinik, hielt am 5. Februar 1993 seine Antrittsvorlesung über „Perspektiven der Schizophrenieforschung“. Die Uni-Zeitung dankt Prof. Gaebel für die folgende gekürzte Fassung.

Wesentliche Aufgabe der psychiatrischen Forschung ist die Aufklärung der Pathogenese und Ätiologie psychischer Störungen mit dem Ziel der Entwicklung kausaler Therapieformen einschließlich präventiver Methoden. Sie hat demnach ein ärztliches und ein Erkenntnisziel. Am Beispiel der Schizophrenieforschung sollen einige ausgewählte Entwicklungslinien vorrangig unter forschungsstrategischem und -methodischem Aspekt aufgezeigt werden. Schizophrenie als Beispiel – nicht nur wegen der versorgungspolitischen Bedeutung und weil das Auftreten der Erkrankung oft auch heute noch für die Betroffenen und ihr Umfeld eine menschliche Katastrophe darstellt, sondern auch, weil die Psychopathologie der Schizophrenie „vielseitigste Einblicke in das Räderwerk der kranken wie der gesunden Psyche“ gestattet (E. Bleuler 1911). Die folgende Darstellung befaßt sich mit Fragen des Krankheitskonzepts, der Diagnostik, der Pathogenese sowie der Therapie und Versorgung.

Das Konzept der Erkrankung geht wesentlich auf E. Kraepelin zurück, der Ende des letzten Jahrhunderts eine Reihe von Symptombildern (z. B. Katatonie und Hebephrenie, die von Kahlbaum bzw. Hecker beschrieben worden waren) unter der Vorstellung eines einheitlichen Verlaufsausganges als „Dementia praecox“ zusammenfaßte (Kraepelin 1896). Kraepelin stellte dieses Krankheitsbild dem manisch-depressiven „Irresein“ als eigenständige Krankheitseinheit unter dem gemeinsamen Dach der funktionellen bzw. endogenen Psychosen gegenüber. Kraepelin hat sich später (1920) selbst skeptisch gegenüber dem Konzept der Krankheitseinheit geäußert. – Eugen Bleuler prägte in seiner Monographie „Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien“ (1911) für das von Kraepelin beschriebene Krankheitsbild den bis heute gültigen Krankheitsbegriff unter dem Eindruck der Freud'schen Psychologie. Er ging davon aus, daß es sich hier eher um einen Gattungsbegriff handelt, innerhalb dessen es noch keine natürlichen Grenzen gebe. Die Frage, ob es zwischen schizophrenen und affektiven Psychosen eine Übergangsreihe im Sinne einer „Einheitspsychose“ gibt, ist bis heute nicht schlüssig entschieden. Das Fehlen einer streng bimodalen Verteilung im Symptombild sowie die Familienbefunde sprechen allerdings durchaus für die Richtigkeit einer Kontinuumshypothese, wobei die schizoaffektive Psychose ein mögliches Bindeglied darstellt. Für die Ätiopathogeneseforschung bedeutet dies, daß der Nachweis der diagnostischen Spezifität einer Merkmalsassoziation nicht mehr als notwendige Bindung für ätiologische bzw. nosologische Relevanz gewertet werden kann. Abgesehen davon ist auch fraglich, ob diagnostische Entitäten überhaupt die relevante psychopathologische

Bezugsebene definieren. Von verschiedener Seite ist dementsprechend eine Denosologisierung der biologisch-psychiatrischen Forschung zugunsten einer stärkeren Syndrom- und Symptomorientierung gefordert worden. In gleicher Weise stellt sich die Frage nach den Grenzen zwischen Krankheit und Normalität. Familienuntersuchungen zeigen, daß Angehörige Schizophrener, die selbst noch keine akute psychiatrische Störung zeigen, gehäuft normabweichende Persönlichkeitszüge bzw. Persönlichkeitsstörungen i. S. des schizotypen Charakters bzw. schizotyper Persönlichkeitsstörungen aufweisen. High-risk-Studien konnten zudem zeigen, daß diese Persönlichkeitszüge das spätere Auftreten akuter schizophrenen Episoden präzidieren. Diese Befunde legen die Vermutung nahe, daß die manifeste schizophrene Erkrankung nur die Extremvariante einer kontinuierlich ausgeprägten psychopathologischen Dimension darstellt. Auch hieraus ergeben sich strategische Konsequenzen für die Schizophrenieforschung: neurobiologische Krankheitskorrelate charakterisieren insbesondere dann



Prof. Dr. Wolfgang Gaebel

eine prämorbidie Krankheitsdisposition, wenn sie auch in Assoziation zu subklinischen Varianten auftreten; andernfalls ist anzunehmen, daß sie Folgen und keine Indikatoren eines Erkrankungsrisikos (Vulnerabilität) darstellen. Zur Abklärung des ätiopathogenetischen Status eines definierten Krankheitskorrelats sind daher Untersuchungen von Personen mit schizotypen Persönlichkeitsstörungen oder von Stichproben, in denen sich diese Persönlichkeitsvarianten gehäuft finden (z. B. Angehörige Schizophrener), besonders geeignet ist.

Aufbauend auf den verschiedenen Klassifikationsversuchen wurden operationale Diagnosesysteme entwickelt, die weitgehend atheoretisch und deskriptiv orientiert sind. Allerdings behalten sie im wesentlichen die alte nosologische Einteilung in schizophrene und affektive Psychosen bei. Wenngleich die verschiedenen Systeme (z. B. RDC, DSM-III-R, ICD-10) nicht deckungsgleich sind, haben sie zur Verbesserung der diagnostischen Reliabilität und der internationalen Vergleichbar-

keit geführt. Dennoch ist die Validität dieser auf Konventionen beruhenden Diagnostik eher fragwürdig, was erneut die Forderung nach stärkerer Syndrom- und Symptomorientierung im Sinne einer „funktionellen Psychopathologie“ (van Praag et al. 1987) unterstreicht, in der die psychopathologische Bezugsebene vorwiegend durch kontinuierlich ausgeprägte Variablen definiert wird. Im Rahmen dieses funktionellen Ansatzes wären Stichproben zu untersuchen, die nicht mehr auf einzelne diagnostische Klassen eingengt sind, sondern über das schizophrene Spektrum hinaus sowohl auf andere psychiatrische Erkrankungen als auch nicht behandelte, diagnostisch unselektierte Risikopopulationen umfassen.

Bleuler (1911) hatte mit der „Gruppe“ der Schizophrenien deren phänomenologische und prognostische Heterogenität kennzeichnen wollen. Im Verlauf der Forschungsgeschichte wurden die verschiedensten Subtypen – meistens Dichotomien – abgegrenzt. Die klassischen Unterformen der paranoiden, katatonen, hebephrenen und Schizophrenia simplex-Form schlagen sich auch in den ICD-10 nieder, ohne daß man ihnen ein sichere Eigenständigkeit zuschreiben könnte. Das Bemühen, Unterformen abzugrenzen, wird aber nicht nur durch die psychopathologische, sondern auch durch die auf anderen Untersuchungsebenen (z. B. Neuropsychologie, Neurobiochemie, Morphologie, Genetik) durchgängige Heterogenität des Krankheitsbildes gestützt. Auch die jüngste Version einer Dichotomie, die Typ-I/Typ-II-Typologie (Crow 1985) geht von einer Dichotomie im Phänomenologischen aus und versucht diese durch korrespondierende Befunde (Verlauf, Therapieansprechen, Biochemie, Morphologie) zu erhärten. Übergangsformen bereits im psychopathologischen Quer- und Längsschnitt lassen allerdings Zweifel an der Validität auch dieser Subtypologie aufkommen.

Zum Aspekt der Pathogeneseforschung sei zunächst ein kurzer wissenschaftstheoretischer Exkurs eingefügt. In der Psychiatrie haben u. a. systemtheoretische Überlegungen zur Ablösung eines monokausal orientierten biomedizinischen durch ein multifaktorielles biopsychosoziales Krankheitsmodell geführt, anhand dessen die Bedingungen und Manifestationsformen von Krankheit (und Gesundheit) aus verschiedenen Perspektiven konzeptualisiert und analysiert werden können (Engel 1980). Entsprechend dem Modell erhebt eine biologisch orientierte Psychiatrie den Anspruch, „Forschungsergebnisse aus allen Bereichen der Psychiatrie zu subsumieren, die mit naturwissenschaftlich-biologischen Methoden gewonnen werden“ (Hippius und Matussek 1978). Das genannte Funktionsmodell vermag hier zu vermitteln, da es sowohl biologische wie psychosoziale Bindungen neuronaler Veränderungen als Substrat devianten Verhaltens integriert. Anlage und Umwelt sind in diesem Modell komplementäre Aspekte. Auch die beklagte „Janusnatur des Forschungsobjektes“ (Kraepelin 1887) stellt kein grundsätzliches Hindernis für die Erforschung der somatischen Bedingungen psychischer Phänomene dar, wenn eine konzeptuelle Konfundierung mentaler und

somatischer Termini strikt vermieden und eine intersubjektive Verifizierung mentaler Gegebenheiten angestrengt wird (Goodman 1991). Für die Formulierung gesetzmäßiger Zusammenhänge zwischen beiden Funktionsebenen stellt eine behaviorale Reformulierung psychischer Phänomene eine wichtige Voraussetzung dar.

Struktur und Funktion sind in dieser Konzeption komplementäre Aspekte einer biologischen Perspektive (Reynolds 1990). Neurologie und Psychiatrie haben gleichermaßen mit hirnfunktionalen Störungen zu tun, die hirnstrukturell faßbar sein können oder auch nicht. In diesem Kontext bezeichnen „organisch“ und „funktionell“ eine obsoletere begriffliche Antithese, die in den gängigen Klassifikationssystemen allerdings noch nicht überwunden ist. „Funktionelle“ Psychosen sind dementsprechend nicht etwa nicht-organische, nur am psychischen „Apparat“ zu konstatierende mentale Phänomene, sondern fraglos mit hirnfunktionalen Störungen (im Sinne einer Gleichzeitigkeitskorrelation – Schultz-Hencke 1952) einhergehende Erkrankungen. Insofern können identifizierbare hirnstrukturelle Befunde – wie im Falle der Typ-I/Typ-II-Dichotomie – auch nicht zur Abgrenzung von „organischen“ und „funktionellen“ Psychosen herangezogen werden.

Ausgehend von diesem Modell geht es in der ätiopathogenetisch orientierten Schizophrenieforschung darum, die mit verschiedenen Methoden zugänglichen Aspekte des klinischen „Phänotyps“ untereinander und mit denen des „Biotyps“ in Beziehung zu setzen. An der Schnittstelle dieser vertikalen Ordnung steht die hypothetische „Grundstörung“. Neben diesen vertikalen sind aber auch horizontale (longitudinale) Ordnungsgesichtspunkte zu berücksichtigen, die die zeitliche Entwicklungsgeschichte der Erkrankung berücksichtigen. Pränatale (genetische), perinatale, entwicklungsbiologische, familiäre, soziokulturelle und andere Einflüsse haben die Bedeutung potentiell manifestationsdeterminierender und verlaufsmulierender Faktoren. Dabei sind Fragen der Abgrenzung prä-morbider Persönlichkeitsauffälligkeiten von Krankheitsprodromen ebenso wenig geklärt wie die der Kovariation verschiedener Krankheitsmerkmale mit dem episodenhaft fluktuierenden psychopathologischen Verlauf. Die komplexe Analyse dieser Zusammenhänge stellt daher besondere forschungsstrategische und methodische Anforderungen. So kann im Rahmen von sog. Mehrebenenuntersuchungen nicht mehr davon ausgegangen werden, daß eine einzeitige Querschnittsuntersuchung einen wesentlichen Erkenntniszuwachs bringt. Verlaufsuntersuchungen mit mindestens zwei, besser drei und mehr Zeitpunkten sind erforderlich, um zur Frage Stellung zu nehmen, ob gewisse Merkmalskovariationen auf intraepisodische Zeiträume beschränkt sind, oder sich auch in prä- und postepisodischen Krankheitsphasen wiederfinden. Ein überlebensfähigeres Modell, das es gestattet, zeitliche und damit möglicherweise auch kausale Zusammenhänge besser zu analysieren, ist die unter experimentellen Bedingungen gezielte Einflußnahme („challenge“) mit entsprechender Änderungsmessung in engem Zeitraster auf verschiedenen Untersuchungsebenen. Entscheidend ist, daß bei diesen Untersuchungen Merkmale gewählt werden, die objektiv und synchron meßbar sind, was in der Regel gerade bei erlebnisphänomenologischen psychopathologischen Merkmalen nicht der Fall ist. Nur bei diesem Vorgehen

lassen sich letztlich Krankheitsmerkmale als State-, Trait- oder Residualmarker differenzieren und hinsichtlich ihrer funktionalen Bedeutung (z. B. Vulnerabilitätsmarker) weiter aufklären. Schließlich bleibt vor dem Hintergrund der Heterogenität des Krankheitsbildes noch die Frage nach dem allgemeinen Forschungskonzept zur Ätiopathogenese (Tsuang et al. 1990). Während das Homogenitätsmodell (Krankheitseinheit) davon ausgeht, daß Ätiologie, Pathogenese und klinisches Bild spezifisch miteinander verknüpft sind, stellen eine Reihe weiterer Modelle diese Spezifität in Frage (z. B. common final pathway). Je nach Modell kann unter Umständen nicht aus der klinischen Phänomenologie auf eine spezifische Pathophysiologie oder gar Ätiologie rückgeschlossen werden. Mit entsprechenden mathematischen Modellen muß die Beziehungsstruktur der Merkmale auf verschiedenen Untersuchungsebenen analysiert und den verschiedenen Konzepten zugeordnet werden.

Wie ist nun möglich, einen adäquaten (Endo-)Phänotyp am klinischen Bild zu isolieren? In einem funktionsdiagnostisch orientierten Vorgehen wäre mit experimentellen Methoden eine psychologische Grundstörung und parallel zu biologischen Funktionstests eine funktionale Klassifikation herauszuarbeiten, die Rückschlüsse auf die zugrunde lie-

genden Störungen psycho-/neurobiologischer Systeme erlaubt. Bereits Kraepelin hatte bei seiner Dorpater Antrittsvorlesung (1887) gefordert: „Wenn es überhaupt möglich ist einen Fortschritt der psychopathologischen Diagnostik herbeizuführen, so sind es die Untersuchungsmethoden der experimentellen Psychologie, welche berufen erscheinen, die hier vorhandene Lücke wenigstens teilweise ausfüllen zu helfen.“ Hier ist das ganze Arsenal experimentell psychopathologischer, neuropsychologischer und psychophysiologischer Methoden gefordert. Auf diese Weise identifizierte elementare Funktionsstörungen (z. B. gestörte Augenfolgebewegungen) stellen Verhaltensmerkmale dar, die einerseits (vertikal) in Beziehung zu anderen biologischen Merkmalen sowie (horizontal) auf ihr Vorkommen bei Angehörigen Schizophrener untersucht werden müssen. Man geht nun davon aus, daß derartige sich auf verschiedenen Betrachtungsebenen manifestierenden Funktionsstörungen Indikatoren einer Disposition (Diathese, Vulnerabilität) zur Schizophrenie darstellen. Bei diesem von Zubin initiierten und von Nuechterlein weiterentwickelten Konzept wird eine individuelle Manifestationsschwelle angenommen, die beim Auftreten kritischer Lebensereignisse (Stressoren) zur Fehlanpassung und schließlich zur psychophysiologischen De-

kompensation führt, die über „intermediäre“ Stadien eine zunehmende Pathologisierung auf der Schizophreniedimension bis hin zur psychotischen Episode einleitet. In einer Weiterentwicklung des Modells werden zusätzlich protektive Faktoren (z. B. Coping, supportive Umgebung, Neuroleptika) berücksichtigt, die mit Diathese bzw. Stressoren interagieren. Dieses Modell stellt ein heuristisches Rahmenkonzept für die Aufstellung präziser Prüfhypothesen dar, u. a. zum neuronalen Substrat der postulierten Diathese, und begründet die Notwendigkeit prospektiver Mehrebenenuntersuchungen an subklinischen Risikopopulationen.

Abschließend seien einige Forschungsaspekte zu Therapie und Versorgung angesprochen. Schizophrene Erkrankungen werden transkulturell annähernd gleich häufig beobachtet, allerdings zeigen sich günstigere Verläufe in Entwicklungsländern im Vergleich zu westlichen Industrienationen sowie unter ländlichen im Vergleich zu städtischen Bedingungen. Dies ist wahrscheinlich als Hinweis auf die Umweltlabilität bei der Verlaufsgestaltung zu werten. Grundsätzlich ist der Verlaufsausgang auch heute noch für etwa ein Drittel der Patienten trotz therapeutischer Möglichkeiten ungünstig im Hinblick auf eine deutlichere Defektbildung. Sieht man von relativ allgemeinen Prognosefaktoren ab (z. B. gut entwickelte prämorbid Persönlichkeit), so sind die Faktoren, die einer derartigen Verlaufsentwicklung Vorschub leisten, noch weitgehend unbekannt. Zweifellos erlauben die verfügbaren pharmakotherapeutischen Möglichkeiten für den Großteil der Patienten eine günstige Beeinflussung der akuten Episode sowie eine langfristig rückfallprophylaktische oder zumindest symptomsuppressiv Wirkung. Ca. 20–30% der Patienten respondieren aber trotz lege artis durchgeführter Behandlung nur unzureichend, bei etwa 10–15% muß mit zum Teil irreversiblen Spätdyskinesien gerechnet werden. Trotz der Entwicklung neuer Pharmaka mit modifiziertem Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil, stellt das atypische Neuroleptikum Clozapin ein in dieser Hinsicht bisher unübertroffenes Pharmakon dar, das allerdings aus anderen Nebenwirkungsgründen (Agranulocytose) nur unter besonderen Kautelen eingesetzt werden kann. Inwieweit der für alle Neuroleptika verbindliche antidopaminerge Wirkmechanismus mit krankheitsspezifischen Mechanismen interagiert, ist unklar – möglicherweise spielt das dopaminerge System eher die Rolle eines Adaptationsmechanismus, der durch Neuroleptika nur in Gang gesetzt wird. Derzeit muß die Behandlung hinsichtlich Nutzen und Risiken individuell abgewogen werden. Daher ist die Entwicklung individuell verlässlicher, insbesondere über längere Zeiträume valider Rückfallprädiktoren, dringend erforderlich. Während sekundär- und tertiärpräventive Maßnahmen unter Berücksichtigung hypothesengestützter psychosozialer Interventionen relativ etabliert sind, sind primärpräventive Methoden bisher nicht verfügbar. Fraglos hat die Einführung der Pharmakotherapie in die Behandlung schizophrener Psychosen auch auf die Versorgungsstrukturen erheblichen Einfluß gehabt. Erst durch diese Behandlung waren Entlassungen dauerhospitalisierter Kranker möglich, die andererseits zu frequenten Wiederaufnahmen führten, solange die Notwendigkeit einer rezidivprophylaktischen Behandlung nicht bekannt und ambulante Versorgungsstrukturen nicht ausreichend vorhanden waren. Die Möglichkeit,

den Großteil schizophrener Patienten unter ambulanten Bedingungen behandeln zu können, führte schließlich mit dazu, daß weltweit der Ausbau eines ambulanten, teilstationären und komplementären Versorgungssystems propagiert und vorangetrieben wurde. Dennoch finden sich heute in psychiatrischen Kliniken noch immer ca. 30% schizophrener Patienten, von denen etwa ein Drittel bereits seit mehreren Jahren oder gar Jahrzehnten hospitalisiert ist. Notwendige Untersuchungen zur Frage, inwieweit auch diese Patienten heute noch außerhalb der Kliniken im Rahmen sog. Enthospitalisierungsmaßnahmen leben können, werden derzeit durch entsprechende Modellprogramme überprüft. Entscheidend ist auch hier, daß derartige Bemühungen wissenschaftlich begleitet werden, um herauszufinden, ob sich bei objektiv gebesserten Lebensumständen auch die subjektiv erlebte Lebensqualität verbessert. Faßt man die skizzierten Entwicklungslinien zusammen, so läßt sich zunächst feststellen, daß sich hinsichtlich der wissenschaftlichen Erkenntnis und der empirisch fundierten Behandlungsmöglichkeiten vieles positiv entwickelt hat. Viele Forschungsfragen bleiben offen. Ihre Beantwortung erfordert nicht nur ein klares Konzept und forschungsstrategisch wie -methodisch adäquates Vorgehen, sondern vor allem Koordination, Kooperation und die Bereitstellung erforderlicher Ressourcen. In den USA wurde, nicht zuletzt unter dem Eindruck der immensen direkten und indirekten Krankheitskosten von 10–15 Mrd. Dollar pro Jahr, ein nationaler Forschungsplan mit Bereitstellung entsprechender Ressourcen etabliert. Trotz Förderung einzelner Projekte

und Schwerpunktprogramme durch DFG und BMFT fehlt in Deutschland eine vergleichbare Koordination. Auch Angehörigenverbände, die in den Vereinigten Staaten die Forschungsentwicklung erheblich mitgestalten, sind hier weitgehend ohne Einfluß. Was den Ort derartiger Forschung angeht, so muß, wenn es um Versorgungsforschung geht, der Forscher wohl dort hingehen, wo die Patienten sind. Für die weit aufwendigere ätiopathogenetische Forschung, insbesondere wo sie mit komplexen neurobiologischen Methoden arbeitet, ist weiterhin die Klinik, und zwar die in das Ensemble der Neurofächer eingebundene psychiatrische Universitätsklinik Ausgangspunkt der Forschung. Es stellt eine besondere Chance und Herausforderung dar, wenn eine solche Universitätsklinik zugleich in eine Landesklinik integriert ist, wie dies in Düsseldorf der Fall ist. Während Forschung in Landeskliniken auch heute noch eher unterrepräsentiert ist, ermöglicht diese Kombination Untersuchungen im großen Maßstab. Die Befürchtung, daß die „Anstaltspsychiatrie“ wissenschaftlich nichts mehr zu sagen habe, scheint jedenfalls unbegründet (Jaspers 1946). Entscheidend ist, daß eine neue Forschergeneration heranwächst, die zunehmend durch eine Doppelqualifikation ausgezeichnet ist. Wenn sich grundlagenwissenschaftliche und klinische Kompetenz verbinden, dann kann erwartet werden, daß die anstehenden Forschungsaufgaben bewältigt werden können. Der wissenschaftlich geschulte, ethisch problembewußte und klinisch kompetente Behandler dürfte am ehesten in der Lage sein, vor allem den Patienten zur Kooperation für diese Aufgabe zu gewinnen.