

Wie viel Spaltung verträgt eine einzelne Seele?

Schizophrenie führte als extrem belastendes Hirnleiden lange ein Schattendasein. Können Genetik und Künstliche Intelligenz das ändern?

Von **Andreas Meyer-Lindenberg**

Etwa einer von hundert Menschen in Deutschland leidet an Schizophrenie. Damit ist diese Erkrankung zwar bei weitem nicht die häufigste psychische Störung (an denen insgesamt 40 Prozent der Bevölkerung mindestens einmal im Leben erkranken), aber eine der schwerwiegendsten: Nach übereinstimmender Meinung von Ärzten und Betroffenen in der weltweiten „Global Burden of Disease“-Studie ist die Schizophrenie sogar die subjektiv schlimmste Erkrankung, die es beim Menschen überhaupt gibt. Damit nicht genug, haben Patienten mit Schizophrenie auch in besonderem Maße mit Stigmatisierung zu kämpfen, da einige Symptome dieser Erkrankung (wie Stimmenhören und Wahnvorstellungen) dem entsprechen, was in der Bevölkerung oft lapidar als „verrückt“ bezeichnet wird. Das erschwert die gesellschaftliche Teilhabe und kann zu Diskriminierung führen, wenn Patienten fälschlich für gefährlich gehalten werden. Dieser enormen Krankheitslast für Patienten und ihre Angehörigen stehen entsprechend hohe Kosten gegenüber, die in Deutschland auf jährlich über 13 Milliarden Euro geschätzt werden. Die medikamentöse, psychotherapeutische und sozialtherapeutische Therapie der Schizophrenie ist nachgewiesenermaßen effektiv und ermöglicht praktisch allen Betroffenen das Leben in der Gemeinschaft, reicht aber zur vollständigen Heilung häufig nicht aus. Nach wie vor sterben Betroffene mehr als 20 Jahre früher, als ohne die Erkrankung zu erwarten wäre, zum Teil durch Suizid. Umso wichtiger ist die Entwicklung neuer Therapien und die Umsetzung in die Praxis, ein Bereich, in dem in den letzten Jahren sehr viel



Stigmatisierung inklusive: Schizophrene Patienten leiden schwer an ihrer Krankheit und immer noch oft an ihrer Umwelt. Therapien haben freilich vieles verbessert. Foto Don Smith

„Stimmen im Kopf“, die miteinander, auch über oder zu dem Betroffenen sprechen, aber auch alle anderen Sinne können betroffen sein. Bei einem Wahn haben sich oft bizarre und kulturell unangemessene Vorstellungen verfestigt, wie die Ansicht, verfolgt oder abgehört zu werden. Für die Diagnose wegweisend sind auch Störungen des Denkens, wie der Eindruck, Gedanken könnten von außen gehört, verändert oder wieder eingegeben werden. Solche Auffälligkeiten, die man zusammen als Positivsymptome bezeichnet, sind sehr eindrucksvoll, gut zu identifizieren und deshalb diagnostisch wertvoll. Für eine Diagnose der Schizophrenie müssen sie mindestens einen Monat lang anhalten, wenn sie nicht erfolgreich behandelt werden. Allerdings finden sich solche Symptome auch bei vielen anderen Erkrankungen, beispielsweise bei Demenzen, hormonellen Störungen, unter Drogen oder nach Operationen. Diese müssen daher vom Psychiater ausgeschlossen werden, was eine körperliche Untersuchung und oft auch zusätzliche Methoden wie Laboruntersuchungen und Kernspintomographie erfordert.

So beeindruckend die Positivsymptome sind, hat die Forschung der letzten Jahrzehnte doch gezeigt, dass eine andere, unauffälligere Gruppe von Störungen wichtiger für die Prognose und die Teilhabe der Patienten ist: Die sogenannten Negativsymptome bezeichnen Störungen wichtiger normaler seelischer Funktionen wie Sprachverarmung, sozialer Rückzug, Freudlosigkeit und Apathie. Hinzu kommen bei der großen Mehrzahl der Betroffenen kognitive Störungen, die alle Bereiche wie Aufmerksamkeit, Gedächtnis, Handlungsplanung und das Verständnis sozialer Interaktionen betreffen.

Etwa 20 bis 25 Prozent haben nur einmal eine akute Phase der Erkrankung und in der Folge keine Beschwerden. Die Mehrzahl erleben jedoch mehrere solche Episoden. Bei ungünstigen Verläufen (rund 40 Prozent) erholen sich die Patienten nicht immer vollständig, und es bleiben auch im Intervall Beschwerden zurück, oft aus dem Bereich der Negativsymptome. Es sind gerade diese Menschen, die in besonderem Maße durch die Schizophrenie betroffen sind und mit ihrer Erkrankung leben lernen müssen. Für die Prävention und Therapie von Interesse ist die Beobachtung, dass bei der großen Mehrheit der Patienten schon vor der ersten Phase unspezifische Symptome wie sozialer Rückzug, Abfall schulischer oder beruflicher Leistungen und Schlafstörungen auftreten, zu denen dann im Verlauf kurz dauernde oder weniger intensive Positivsymptome hinzutreten. Diese Zustände, die man als Prodromalsymptome bezeichnet, sind eine Chance für die Therapie, weil Betroffene und ihre Familien deshalb oft schon Kontakt mit dem Gesundheitssystem aufnehmen. Da zu die-

sem Zeitpunkt die diagnostischen Kriterien der Schizophrenie nicht erfüllt sind, ist eine aktive Forschungsrichtung bemüht, diejenigen Patienten mit Prodromalstörungen zu identifizieren, bei denen das Erkrankungsrisiko hoch ist, um Präventionsmaßnahmen einzuleiten.

Zur Behandlung akuter Phasen sind sowohl medikamentöse als auch psychotherapeutische Maßnahmen erforderlich. Je länger diese hinausgezögert werden, umso schlechter ist die Langzeitprognose. Die gegenwärtig verwendeten Medikamente, Antipsychotika, wirken durch eine Blockade eines Hirnrezeptors für den Neurotransmitter Dopamin, der wesentliche Funktionen in der Bedeutungs- und Belohnungsverarbeitung im Gehirn erfüllt. Eine Dämpfung dieser Informationsverarbeitungsschritte führt zu einem Abklingen der Positivsymptome, besonders Halluzinationen und Wahn, und ermöglicht damit die Einleitung weiterer therapeutischer und rehabilitativer Schritte.

Während bis zur ersten Hälfte des vorigen Jahrhunderts eine große Anzahl Patienten langfristig und mit erheblichen Symptomen in oft großen Einrichtungen fernab der Gemeinschaft leben musste, ist mit der Verfügbarkeit der Antipsychotika für nahezu alle Betroffenen eine gemeinde-nahe Behandlung Standard. Allerdings sind die Antipsychotika nicht perfekt: Sie haben nur einen geringen Einfluss auf negative oder kognitive Symptome, die für die Reintegration besonders

wichtig sind, und sie haben zum Teil erhebliche Nebenwirkungen. Diese Medikamente sollten daher nur vom Facharzt in der niedrigsten nötigen Dosierung gegeben werden. Obwohl nach Absetzen der Medikamente das Risiko für eine erneute Phase zunächst deutlich erhöht ist, lassen sich bei einer stabilen und vertrauensvollen Arzt-Patient-Beziehung auch gute Gründe für eine Intervalltherapie finden, um negative Folgen einer Dauertherapie zu minimieren. In psychotherapeutischer Hinsicht stehen neben der Vermittlung von Informationen die Etablierung eines Arbeitsbündnisses und die Erarbeitung eines gemeinsamen Verständnisses der Erkrankung im Vordergrund mit dem Ziel, das Selbstmanagement zu fördern. Eine frühzeitige Einbindung der Angehörigen der oft noch jungen Patienten und ein Training darin, wie man in der Familie miteinander umgehen sollte, sind ebenso wichtig.

Was sind die Ursachen der Schizophrenie? Schon seit langem ist durch Zwillings- und Adoptionsstudien bekannt, dass der überwiegende Anteil (70 bis 80 Prozent) des Erkrankungsrisikos genetisch bedingt ist. Besonders von Interesse ist daher, Risikogene zu finden und ihre Wirkmechanismen zu verstehen. Die erste sicher mit der Schizophrenie verknüpfte genetische Variante wurde erst 2008 identifiziert. Die Forschung ist hier rasch vorangekom-

men. Man kennt inzwischen über hundert relativ häufige und über ein Dutzend seltene Varianten, die das Schizophrenierisiko erhöhen. Momentan steht im Zentrum des Interesses, zu verstehen, wie diese genetischen Varianten wirken. Moderne Methoden der Bioinformatik erlauben es, Gene den biologischen Vorgängen zuzuordnen, auf die sie einwirken. Auf diese Weise hat man herausgefunden, dass die bisher identifizierten Gene besonders mit der Entwicklung des Gehirns, der Biologie der Nervenzellen, mit bestimmten Molekülen, die Signale zwischen den Nervenzellen vermitteln (Glutamat und Calcium) und mit der Immunantwort verknüpft sind. Die ersten drei Befunde unterstützen mit neuen Daten die schon seit langem etablierte Sichtweise, dass es sich bei der Schizophrenie um eine Störung der Hirnentwicklung und Hirnfunktion handelt. Die Assoziation mit der Immunreaktion hingegen kam relativ unerwartet und hat intensive Bemühungen ausgelöst, eine Gruppe von Patienten zu identifizieren, bei denen Anzeichen einer Entzündung im Gehirn zu finden sind. Mit modernen Methoden der Bildgebung und Untersuchungen der Zerebrospinalflüssigkeit lassen sich solche Störungen in der Tat finden, und Studien untersuchen im Moment Möglichkeiten, die Immunantwort bei Schizophrenie zu modulieren.

Ein wesentlicher Fortschritt beruht auf der Entdeckung, dass sich Zellen durch eine Reprogrammierung mit Hilfe verschiedener Signalmoleküle in den embryonalen Zustand zurückversetzen und dann wieder in andere Zellformen weiterentwickeln lassen. Das bedeutet für die Psychiatrie: Es ist möglich, einem Patienten eine Blutprobe oder ein Büschel Haare zu entnehmen und daraus Nervenzellen zu züchten. Diese erstaunliche Technik macht es möglich, Zellveränderungen bei der Schizophrenie in der Petrischale zu untersuchen und die Erforschung neuer Medikamente durch neue, von Tierversuchen unabhängigen Methoden zu bereichern.

Von Genen und einzelnen Nervenzellen hin zum Verhalten und den Symptomen der Schizophrenie ist es ein weiterer Schritt. Um zu verstehen, was hier vorgeht, hat die Bildgebung wesentliche Beiträge geleistet, da sie die Struktur und Funktion von ganzen Hirnsystemen abbilden kann. Durch die Fortschritte in den kognitiven Neurowissenschaften wissen wir einiges darüber, ob und wie diese Systeme das Verhalten beeinflussen. Hier zeigen die Daten, dass bei der Schizophrenie oft weniger bestimmte Areale gestört sind als das Zusammenarbeiten verschiedener Hirnregionen. Das liegt wahrscheinlich an Veränderungen in dem dafür wesentlichen Neurotransmitter Glutamat und bestimmter Nervenzellgruppen (sogenannter Interneurone). Dadurch wird insbesondere die Regulation und Adaptation der Funktion dieser Systeme

gestört. Ein wichtiges Beispiel hierfür ist das System, das im Gehirn für die Erkennung und Verarbeitung von für das Individuum wichtigen Ereignissen in der Umwelt zuständig ist. Das Signal für „Wichtigkeit“ ist eine Ausschüttung von Dopamin in entwicklungsgeschichtlich älteren Hirnregionen. Wie wir durch zahlreiche Studien wissen, ist diese Ausschüttung bei der Schizophrenie in chaotischer Weise erhöht, was zur Ausbildung etwa von Wahnideen führt. Die Ausschüttung des Dopamins wiederum steht nun aber unter der Kontrolle entwicklungsgeschichtlich jüngerer „präfrontaler“ Hirnregionen, und es gibt gute Gründe, anzunehmen, dass eine gestörte Interaktion und Zusammenarbeit in diesem System das eigentliche Problem darstellt. Entsprechend gibt es therapeutische Bemühungen, beispielsweise durch Stimulation dieser präfrontalen Regionen (etwa mit starken Magnetimpulsen) die Funktion zu verbessern. Ein hilfreicher Ansatz ist es auch, Genetik und Bildgebung zu kombinieren und mit dieser Methode der „Imaging Genetics“ zu untersuchen, auf welche Hirnsysteme bestimmte Risikogenvarianten einen Einfluss haben. Auch hier findet man meist Störungen der Interaktionen von Hirnregionen.

Auch selbsttrainierende Algorithmen, die in großen Datenmengen mittels Maschinenlernens Muster entdecken können, helfen bei der Identifikation von Schizophrenie-typischen Veränderungen. Gerade im Bereich der Früherkennung im Prodrom der Erkrankung werden solche Methoden aus dem Bereich künstlicher Intelligenz zunehmend erfolgreich eingesetzt.

Neben genetischen Risikofaktoren tritt in den letzten Jahren auch zunehmend die Untersuchung der Umwelt ins Zentrum des Forschungsinteresses, denn gerade hier ergeben sich Möglichkeiten zur Prävention. Viele Umwelttrisikofaktoren der Schizophrenie sind sicher bekannt. Hierzu zählen einerseits Störungen des ungeborenen Kindes, zum Beispiel durch Infektionserkrankungen und Geburtskomplikationen; ein weiterer Anhaltspunkt, der zeigt, dass es sich bei der Schizophrenie um eine Entwicklungsstörung handelt. Auch der Konsum von Cannabis in der Pubertät erhöht das Risiko. Eine weitere sehr interessante Gruppe von Risikofaktoren hat mit der sozialen Umwelt zu tun. So haben in der Stadt geborene Menschen ein um das Dreifache erhöhtes Risiko, an Schizophrenie zu erkranken. Ähnlich hoch ist das Erkrankungsrisiko bei Migranten und Flüchtlingen. Jüngste Untersuchungen mit Hilfe der Bildgebung haben hier zeigen können, dass solche sozialen Faktoren die Funktionen sehr ähnlicher Hirnsysteme stören, wie sie bei Risikogenen gefunden werden. Auf diese Weise (und auch auf der Ebene der Zelle) arbeiten Gene und Umwelt wahrscheinlich zusammen, um eine Risikokonstellation für jeden einzelnen Patienten zu bedingen.

Ziel muss es nun sein, solche Erkenntnisse in neue Therapieverfahren umzusetzen. Diese Aufgabe fällt im Wesentlichen der öffentlichen Forschung zu, da sich die Industrie in den letzten Jahren aus der Schizophrenieforschung weitgehend zurückgezogen hat. Gegenwärtig untersucht beispielsweise ein Netzwerk von acht Universitätskliniken mit finanzieller Förderung des Bundesforschungsministeriums bei der Schizophrenie medikamentöse Therapieverfahren (das pflanzliche Präparat Cannabidiol und der entzündungshemmende Radikalfänger N-Acetyl-Cystein), sowie eine speziell auf die soziale Funktionsfähigkeit abzielende Psychotherapie, Sporttherapien und Magnetstimulation. Gerade die Psychotherapieforschung bedarf unbedingt der akademischen Forschung, da hier, ebenso wie im Bereich anderer biologischer Therapieverfahren, das Interesse der Industrie minimal ist.

Auch die großzügigste Netzwerkförderung hat jedoch das Problem der kurzen Zeitdauer. Am Ende verschwinden die durch die Netzwerke erarbeiteten Kompetenzen und Strukturen wieder und müssen bei einer neuen Förderung erst mühsam wiederaufgebaut werden. Daher ist eine nachhaltige strukturelle, Förderung von psychiatrischer Forschung erforderlich. Eine hierfür gut geeignete Innovation der letzten Jahre war die Einrichtung der „Deutschen Zentren für Gesundheitsforschung“, die sich genau diesen komplexen Volkskrankheiten widmen und vom Wissenschaftsrat positiv evaluiert wurden. Leider war in der gegenwärtigen Förderperiode der Bereich der psychischen Störungen nicht im Fokus. Es ist jedoch zu hoffen, dass aufgrund der großen medizinischen und volkswirtschaftlichen Relevanz dieser Störungen und der aktuellen Forschungschancen hier in den nächsten Jahren ein Schwerpunkt gesetzt werden kann.

Schizophrenie-Vortrag mit Kinofilm

Im Anschluss an diesen Beitrag wird Andreas Meyer-Lindenberg am 20. September einen Vortrag über „Neue Chancen in der psychiatrischen Behandlung der Schizophrenie“ halten. Die von der Gemeinnützigen Hertie-Stiftung und dem ZV organisierte Veranstaltung findet im Atlantik-Kino in Mannheim, K2, 32, statt. Anschließend läuft der Film „Der Solist“ mit Jamie Foxx. Einlass ist um 17.30 Uhr. F.A.Z.



und sehr vielversprechendes in Bewegung gekommen ist.

Das Krankheitskonzept hat sich in den etwas über hundert Jahren seiner Existenz mehrfach gewandelt. Während die ursprüngliche Definition (durch Emil Kraepelin) besonders die schlechte Prognose im Langzeitverlauf betonte, geht der Begriff Schizophrenie auf den tiefenpsychologisch orientierten Psychiater Eugen Bleuler zurück, der damit eine fehlende Integration, eine „Spaltung“ verschiedener normalerweise eng zusammenhängender seelischer Funktionen bezeichnen wollte. Heutige Diagnosekriterien bemühen sich dagegen, unabhängig von Theorien über die Ursache, möglichst prägnante Symptome herauszuarbeiten, die eine verlässliche Diagnose der Schizophrenie in verschiedenen Kulturkreisen, Ländern und Situationen ermöglichen.

Nach der gegenwärtigen Forschungslage ist davon auszugehen, dass das so definierte Krankheitsbild durch sehr verschiedene Ursachen hervorgerufen werden kann; man sollte daher eigentlich eher von der Gruppe der Schizophrenien sprechen. Wie viele psychiatrische Diagnosen kann schon das Wort Schizophrenie selber stigmatisierend und ausgrenzend wirken; es gibt daher in einigen Ländern Bemühungen, die Erkrankung umzubenennen. Bei dieser berechtigten Diskussion über Bezeichnungen darf allerdings nicht vergessen werden, dass das zugrundeliegende Problem der Erkrankung nur allzu real ist und nicht durch Umdefinition gelöst werden kann.

Es gibt keinen Ort der Welt, an dem es die Schizophrenie(n) nicht gibt; allerdings schwankt die Häufigkeit von Region zu Region erheblich, bis zum Fünffachen. Die Schizophrenie wird erkannt, wenn Symptome auftreten (typischerweise in der zweiten oder dritten Lebensdekade, oft während oder kurz nach der Pubertät, bei Männern im Schnitt früher als bei Frauen), die die Realitätswahrnehmung und -verarbeitung wesentlich stören. Typisch sind Halluzinationen; oft sind das

Wissen in Kürze

Ein Schwarzes Loch mittlerer Masse wollen japanische Astronomen mit Hilfe des Alma-Observatoriums in einer molekularen Gaswolke nahe dem Zentrum der Milchstraße entdeckt haben. Wie die Forscher in „Nature Astronomy“ berichten, nutzten sie numerische Simulationen, um von den beobachteten Bewegungen des Gases auf die Anwesenheit eines kompakten Objektes mit einer Masse von etwa

10 000 Sonnenmassen zu schließen. Die Suche nach Schwarzen Löchern mit Massen zwischen denen der leichten stellaren und denen der supermassereichen Schwarzen Löcher, wie sie in den Zentren von Galaxien zu finden sind, treibt Astronomen bereits länger um. Ihre Existenz könnte erklären, wie die schwersten Schwarzen Löcher entstehen – nämlich aus einer Verschmelzung ihrer leichteren Verwandten.

Bislang konnte jedoch kein mittelschweres Schwarzes Loch mit Sicherheit nachgewiesen werden. (sian)

Die Photovoltaik ist als Energiequelle in fast allen Prognosen bisher unterschätzt worden. Davon sind Felix Creutzig und sein Team vom Mercator-Institut MCC in Berlin überzeugt. In „Nature Energy“ legt das deutsch-amerikanische Team ausführlich dar, welches Risiko die Fehleinschät-

zung für künftige Investitionen birgt. Das Potential der Photovoltaik reiche aus, um damit 30 bis 50 Prozent der Energiemengen im Jahr 2050 bereitzustellen. (jom)

Wasser auf fernen Exoplaneten könnte es zumindest theoretisch im Trappist-1-System geben, dessen sieben Planeten vor sechs Monaten entdeckt wurden. Beobachtungen der dort herrschenden UV-Strahlung mit dem Hubble-Weltraumteleskop

ergaben, dass die äußeren Planeten in der habitablen Zone noch erhebliche Mengen Wasser auf ihrer Oberfläche besitzen könnten – trotz der zerstörerischen Wirkung der stellaren UV-Strahlung. Ob dies tatsächlich der Fall ist, hängt allerdings davon ab, mit wie viel Wasser die Planeten einst entstanden sind. Diese Frage wird sich erst mit zukünftigen Beobachtungen entscheiden lassen. (sian)

Prof. Dr. Andreas Meyer-Lindenberg



Der Autor studierte Humanmedizin und Mathematik in Bonn, New York sowie in Hagen. Im Jahr 1991 folgte die Promotion, dann die Ausbildung zum Facharzt für Neurologie, Psychiatrie und Psychotherapie in Bonn und Gießen. Von 1997 bis 2007 war er als Forscher am National Institute of Mental Health, Bethesda, tätig. 1999 habilitierte er sich. Seit 2007 ist er Direktor und Vorsitzender des Vorstands des Zentralinstituts für Seelische Gesundheit in Mannheim, Ärztlicher Direktor der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie am Zentralinstitut sowie Professor für Psychiatrie und Psychotherapie an der Universität Heidelberg und der Medizinischen Fakultät Mannheim.

Eine Initiative der Gemeinnützigen Hertie-Stiftung in Zusammenarbeit mit der Frankfurter Allgemeinen Zeitung.



Die Vortragsreihe

Angelehnt an unsere frühere Serie zur Hirnforschung, die auf eine Kooperation der Gemeinnützigen Hertie-Stiftung und dieser Zeitung zurückgeht, werden in einer neuen Reihe „Hirnerkrankungen – wo stehen wir?“ renommierte Neurowissenschaftler ausgewählte Erkrankungen des Gehirns erklären. Es geht darum, die Historie und Präventionsmöglichkeiten sowie den Stand der Forschung zu Ursachen und Therapiemöglichkeiten kritisch zu beleuchten. Auch ein Ausblick in die Zukunft soll gewagt werden. Die mehr als ein Dutzend Vorträge werden zum Teil in Frankfurt stattfinden (zusammen mit der Goethe-Universität), zum Teil in vorhandene Veranstaltungsformate deutschlandweiter Kooperationspartner eingebunden. Die Veranstaltungen sind kostenfrei zugänglich. Die Artikel zum Vortrag publizieren wir an dieser Stelle und auf unserer Internetseite: www.faz.net/wissen