

Woher kommt die Schizophrenie?

Ein Überblick über mögliche Entstehungsfaktoren

Schon lange versucht man die Ursachen der Schizophrenie zu ergründen, an der rund 1 Prozent aller Menschen im Laufe ihres Lebens erkranken. Heute weiss man, dass eine Kaskade sehr unterschiedlicher Faktoren zum Ausbruch der Krankheit beitragen kann. Der britische Psychiater und Epidemiologe Professor Robin Murray aus London gab einen aktuellen Überblick.

Die Schizophrenie ist kein Mysterium, wie oft dargestellt, sie gleicht eher einem Puzzle, von dem wir schon einige Teile kennen», betonte Prof. Murray in Florenz. So kennt man seit einigen Jahren bestimmte Gene, die durch Mutation eine gewisse Anfälligkeit für schizophrene Störungen besitzen. Menschen mit einem 22q11.2-Deletionsyndrom etwa weisen eine Genmutation am Chromosom 22 auf und haben ein erhöhtes Risiko, bereits im Kindesalter an Schizophrenie zu erkranken. Durch den Genverlust kann das Protein COMT, das seinerseits beim Abbau des Botenstoffs Dopamin eine wesentliche Rolle spielt, nicht mehr in ausreichendem Umfang produziert werden. Bei Kindern konnte man nun einen signifikanten Zusammenhang zwischen der fehlenden Aktivität von COMT und psychischen Störungen feststellen. Seit man neuerdings auch noch die Anzahl der Kopien dieser Gene im Erbgut bestimmen kann, weiss man, dass eine Veränderung der Anzahl solcher Kopien notwendig ist, um die Schwelle zur Schizophrenie zu überschreiten.

Schizophrenieauslösende spontane Mutationen

Werden solche Mutationen allesamt von den Eltern auf die Kinder übertragen oder existieren Mutationen, die spontan bei der Nachkommenschaft auftreten und dann mit Psychosen in Verbindung gebracht werden können? In der Zeitschrift «Nature» wurde dazu im vergangenen Jahr eine Untersuchung veröffentlicht, an der fast 100 Wissenschaftler aus der ganzen Welt beteiligt waren. Als erstes verglichen die Forscher das Erbgut von Jugendlichen mit dem ihrer Eltern, um spontane genetische Veränderungen zu identifizieren. Dabei fand man 66 Mutationen, die bei den Nachkommen völlig neu aufgetreten waren. Drei dieser genetischen Veränderungen tauchten wiederum als Deletionen bei Schizophreniepatienten viel häufiger auf als bei Gesunden. Den Betroffenen fehlten in manchen Bereichen ihres Erbguts gleich mehrere Gene. Dieser Verlust erhöhte das Risiko an Schizophrenie zu erkranken. Allerdings, so

Murray, würden solche Variationen nur für 5 Prozent der Schizophrenieerkrankungen verantwortlich sein. Damit sei der Effekt genetischer Einflüsse nur sehr gering.

Dopaminsystem mit zentraler Rolle

Unzweifelhaft ist die zentrale Rolle des Neurotransmitters Dopamin bei Psychosen. Dopamin vermag die Wahrnehmungsfähigkeit erheblich zu steigern und scheint damit Wahnvorstellungen zu begünstigen. Die Zunahme psychotischer Ideen hat damit ihre Ursache in der Dysregulation der Dopaminsynthese. Beispielsweise zeigen Patienten während einer akuten Agitation einen exzessiven Anstieg der Dopaminkonzentration. In einer kürzlich erschienenen Untersuchung (Howes, 2009) wurden die präsynaptischen Dopaminkonzentrationen von Prodromalpatienten und psychotischen Patienten gegen eine Kontrollgruppe verglichen. Es zeigte sich, dass eine Tendenz zu einem höheren Dopaminspiegel nicht nur nach Ausbruch der Psychose, sondern – und das war neu – schon in der Prodromalphase vorlag.



Robin Murray

Methamphetamine als Auslöser

Besondere Sorgen machen derzeit Psychosen, die durch Partydrogen auf Methamphetaminbasis ausgelöst wurden. «Das ist vor allem im pazifischen Raum, in Japan, Thailand, Taiwan, Kalifornien und quer durch die USA ein grosses Problem», warnte Murray. Über 80 Prozent dieser Patienten leiden an akustischen Halluzinationen, etwa 70 Prozent an Verfolgungswahn und über 60 Prozent an Beziehungswahn (Chen, 2003). Dabei wurde entdeckt, dass gerade bei Individuen mit Methamphetaminpsychose das Risiko eines Relapses nicht nur bei erneutem Methamphetaminmissbrauch besonders hoch ist, sondern auch in besonderen Stresssituationen.

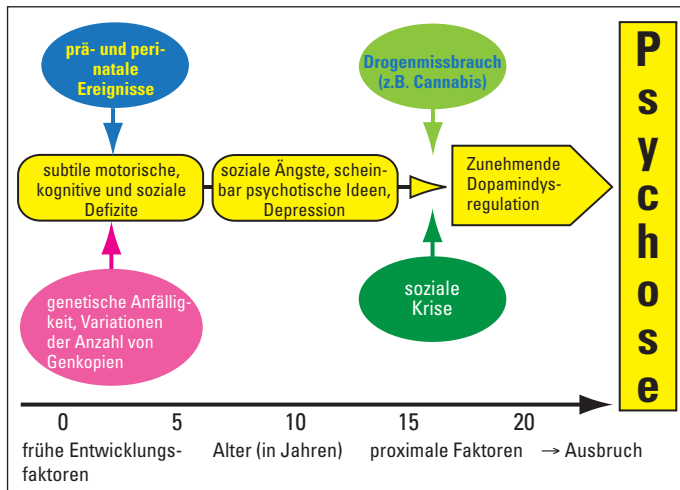


Abbildung: Entwicklungsschritte hin zur Schizophrenie (nach Murray, 2009)

THC-Gehalt in Cannabis gestiegen

Und Cannabis? In der neuseeländischen Dunedin Birth Cohort Study wurde die Entwicklung von über 1000 Kindern ab dem dritten Lebensjahr regelmäßig beobachtet sowie eingeschätzt und im Alter von 15 respektive 18 Jahren deren Drogenkonsum protokolliert. Schliesslich wurden 96 Prozent der Teilnehmer mit 26 Jahren befragt und nach DSM-IV klassifiziert. Es zeigte sich, dass adoleszente 15-jährige Cannabiskonsumenten ein mehrfach erhöhtes Risiko für schizophreniforme Psychosen hatten als 18-jährige Cannabiskonsumenten. Dabei scheint laut einiger grosser Studien eine klare Dosis-Response-Beziehung zu bestehen: «Wer über mehrere Jahre einen regelmässigen und starken Cannabiskonsum vorweist, hat ein bis zu siebenfach höheres Risiko Psychosen zu erleiden», erklärte Murray. Bekanntermassen ist THC die wichtigste psychoaktive Komponente in Cannabis und spielt bei der Freisetzung von Dopamin im menschlichen Gehirn eine entscheidende Rolle. Im vergangenen Jahr konnte über die Positronenemissionstomografie ein weiteres Puzzleteilchen bei der Aufklärung des THC-Wirkmechanismus hinzugefügt werden. Dabei wurde deutlich, dass durch THC-Inhalation die Dopaminfreisetzung vor allem im ventralen Teil des Striatums induziert wird (Bossong, 2008).

Bedenklich ist in diesem Zusammenhang die Zunahme des THC-Gehalts in den vergangenen Jahren beim marktüblichen Cannabis. In Grossbritannien, so Murray, würden üblicherweise drei Formen dieser Droge unterschieden: Resin-Harz aus Marokko, importierte Blätter («Herbal») und selbstgezüchtete «Sinsemilla» oder «Skunk». Während der THC-Gehalt des Resin-Harzes in zehn Jahren nach 1995 etwa gleich geblieben ist (4–5%), hat er bei Herbal bis ins Jahr 2000 auf 8 Prozent zugenommen. Auch bei Sinsemilla/Skunk verdoppelte sich der THC-Gehalt von 1995 bis 2004 von 6 auf 12 Prozent. Gerade das selbstangebaute Sinsemilla/Skunk, das in den Siebzigerjahren nur etwa 4 Prozent THC enthielt, weist heute in Ländern wie Grossbritannien 18 Prozent oder in Polen sogar 22 Prozent THC auf, meinte Murray.

Nun hat man bei der Analyse von Patienten mit einer ersten psychotischen Episode (n = 159) festgestellt, dass 78,4 Prozent der Erkrankten Skunk/Sinsemilla-Raucher waren, aber nur 21,6 Prozent Resin/Herbal-Konsumenten. Hingegen konnte in der Kontrollgruppe der Cannabiskonsumenten ohne Psychose (n = 109) die umgekehrte Tendenz festgestellt werden: 62,6 Prozent rauchten Resin/Herbal und nur 37,4 Prozent Skunk/Sinsemilla. Auch die Frequenz des Cannabiskonsums ist entscheidend: 77,1 Prozent der Schizophrenieerkrankten rauchten täglich (gesunde Kontrolle: 33,3% täglicher Konsum).

Belastende soziale Einflüsse

Welche sozialen Einflüsse begünstigen den Ausbruch von schizophrenen Störungen? In einer epidemiologischen Studie (AESOP) wurden Individuen mit einer First-Episode-Psychose aus den drei englischen Städten Nottingham, Bristol und Südost-London erfasst (Kirkbride, 2006). Es zeigte sich, dass die Inzidenz pro 100 000 Einwohner in Nottingham bei 7,7, in Bristol bei 7,2, aber im Schmelztigel London bei 20,1 Fällen lag. Weisshäutige Briten waren deutlich seltener von Psychosen betroffen als Migranten. Bei einem Referenzwert von 1 für weisse Briten hatten weisse Nichtbriten einen Wert von 2,5 und Südasiaten einen Wert von 1,4. Afrikanische und karibische Einwanderer waren mit Werten von 5,8 beziehungsweise 9,1 dagegen ungleich stärker von psychotischen Störungen betroffen (Fearon, 2006). Dabei scheint dies tatsächlich ein Migrationsphänomen zu sein, denn weder Afrikaner in ihrer Heimat noch Jamaikaner in Jamaika hätten höhere Schizophrenierisiken als anderswo, sagte Murray. «Hier scheinen soziale Faktoren entscheidend zu sein», so Murray, «wenn solche Einwanderer in ihrer neuen Umgebung soziale Nachteile haben, könnte dies den Ausbruch von Psychosen fördern.»

Höheres Risiko bei fehlenden Eltern

Welche Rolle spielt die Familie? In einem Vergleich von Schizophrenieerkrankten (n = 391) mit einer Kontrollgruppe (n = 390) zeigte sich, dass etwa doppelt so viele der Betroffenen aus irgendeinem Grund von den Eltern oder einem Elternteil getrennt wurde als die Gesunden. Patienten mit einem ersten schizophrenen Schub wiesen zudem mehr belastende Ereignisse in ihrem Leben als gesunde Kontrollen auf. Sie waren zudem mit einem höheren Cortisolspiegel belastet. Cortisol hat wiederum Einfluss auf das mesolimbische Dopaminsystem. Das bedeutet: Durch eine «soziale Manipulation» kann das Dopaminsystem verändert werden. Dies wurde auch in Tierversuchen klar bestätigt, erklärte der Experte. Beispielsweise zeigen Primaten, je nach sozialer Stellung im Gefüge, eine unterschiedliche Dopaminrezeptorbelegung.

Somit scheint eine ganze Kette unterschiedlicher häufig nicht vollständig verstandener Ursachen für die Entwicklung der Schizophrenie verantwortlich zu sein.