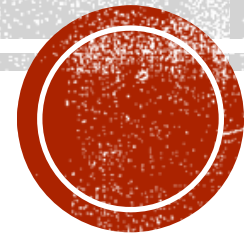


# SCHIZOPHRE NIE



Vivian Theling

# GLIEDERUNG

- Was ist Schizophrenie?
- Häufigkeit
- Symptome
- Formen der Schizophrenie
- Neuropathologie
- Neuroimaging
- Diagnose
- Ansätze zur Aufklärung von Schizophrenie
- Ursachen
- Therapieansätze
- Quellen



# WAS IST SCHIZOPHRENIE?

- Endogene Psychose
- Auftreten meist in der frühen Adoleszenz
- Definition über die Symptomatik
- Vermutlich hauptsächlich genetische Komponente
  - polygenisch



# HÄUFIGKEIT

- 1% in der generellen Weltbevölkerung
  - Männer und Frauen gleich stark betroffen
    - Beginn bei Männern etwas früher
  - Risiko bei einem betroffenen Elternteil ca. 10 %
  - Risiko bei einem betroffenen zweieiigen Zwilling 6-10%
  - Risiko bei einem betroffenen eineiigen Zwilling 40-60%
- Nicht ausschließlich genetisch



# POSITIVSYMPTOME

- Wahn
- Halluzinationen
- Denk-Störungen
- Ich-Erlebnis-Störungen
  
- „Mehr“ als das normale
- Meist besonders deutlich während der Schübe



# NEGATIVSYMPTOME

- Affektverflachung
- Alogie
- Asozialität
- Avolition
- Abulie
- Apathie
- Anhedonie
- „dynamische Entleerung“
- Motorische Defizite
  
- „weniger“ als Normal
- Meist während der chronischen Krankheitsphase



# KOGNITIVE EINSCHRÄNKUNGEN

- Aufmerksamkeit
  - Arbeitsgedächtnis
  - Lernen
  - Sprachfluss
  - Geschwindigkeit der Motorik
  - Ausführende Funktionen
- 
- Schon in der ersten Episode erkennbar
  - Kognitive Beeinträchtigungen auch bei Verwandten von Patienten
    - Genetische Komponente



# FORMEN DER SCHIZOPHRENIE

- Paranoide Schizophrenie
- Katatone Schizophrenie
- Hebephrene Schizophrenie
- Schizophrenia simplex





# NEUROPATHOLOGIE

- Nicht wie bei den üblichen neurodegenerativen Krankheiten
  - Keine inclusion bodies, dystrophische Neuritis, reaktive Gliose
- Geringfügige zytoarchitekturelle Anomalien in der entorhinalen grauen Substanz und anderen cortico-limbischen Arealen
- Viel abnormale Neuronen in der weißen Substanz unter dem präfrontalem Cortex, temporalen und parahippocampalen Regionen



# NEUROIMAGING

- Lateraler, dritter Ventrikel und cavum septi pellucidi vergrößert
  - Medialer Temporallappen, Superiorer temporaler Gyrus (v.a. links) verkleinert
  - Teilweise Frontallappen verkleinert (vor allem präfrontal und orbitofrontal)
  - Abnormitäten des Parietallappen, der Basalganglien, corpus callosum, Thalamus und Cerebellum
  - Desorganisation der weißen Substanz in präfrontalen und temporalen Bereichen, corpus callosum und uncinata fasciculus
- 
- Strukturelle Änderungen können progressiv sein
  - Abnorme Hirnstruktur schon vor Psychose erkennbar
  - Exekutive Prozesse beeinträchtigt
  - Aufgaben die schlecht ausgeführt werden, lassen sich auf ein **Netzwerk von Hirnregionen** zurück führen



# DIAGNOSE

- Zurzeit nur über die Symptome
- ICD-10 und DSM-5
- Suche nach einem Endophänotyp zur sicheren Diagnose



# DIAGNOSEKRITERIEN

## ICD-10

- Von den festgestellten Symptomen müssen über einen Zeitraum von mindestens einem Monat (beinahe ständig) mindestens ein eindeutiges Symptom aus den Gruppen (a) bis (d) oder Symptome aus mindestens zwei der Gruppen (e) bis (h) zutreffen. Die Gruppe (i) dient zur Diagnose der „Schizophrenia simplex“
- (a) Gedankenlautwerden, Gedankeneingebung oder Gedankenentzug, Gedankenausbreitung
- (b) Kontrollwahn, Beeinflussungswahn, Gefühl des Gemachten, Wahnwahrnehmungen
- (c) kommentierende oder dialogische Stimmen
- (d) anhaltender, kulturell unangemessener und völlig unrealistischer Wahn
- (e) anhaltende Halluzinationen jeder Sinnesmodalität, begleitet von flüchtigen Wahngedanken oder überwertigen Ideen
- (f) Gedankenabreißen oder Einschiebungen in den Gedankenfluss, was zu Zerfahrenheit, Danebenreden oder Neologismen führt
- (g) katatone Symptome wie Erregung, Haltungstereotypien, wächserne Biegsamkeit, Negativismus, Verstummen ([Mutismus](#)) oder Starrezustand ([Stupor](#))
- (h) „negative“ Symptome wie auffällige Apathie, verflachte oder inadäquate Affekte
- (i) deutliche und konstante Veränderung im persönlichen Verhalten (Interessensverlust, Ziellosigkeit, Müßigkeit, sozialer Rückzug)

## DSM-5

- A.) Zwei (oder mehr) der folgenden Symptome, jedes bestehend für einen erheblichen Teil einer einmonatigen Zeitspanne (oder kürzer, wenn erfolgreich behandelt). Mindestens eines dieser Symptome muss (1), (2) oder (3) sein.
  - Wahn.
  - Halluzinationen.
  - Desorganisierte Sprechweise (z. B. häufiges Entgleisen oder Zerfahrenheit).
  - Grob desorganisiertes oder katatones Verhalten.
  - Negativsymptome (z. B. verminderter emotionaler Ausdruck oder reduzierte Willenskraft [*Avolition*]).
- B.) Für eine erhebliche Zeitspanne seit dem Beginn der Störung sind eine oder mehrere zentrale Funktionsbereiche wie Arbeit, zwischenmenschliche Beziehungen oder Selbstfürsorge deutlich unter dem Niveau, das vor dem Beginn erreicht wurde.
- C.) Zeichen des Störungsbildes halten durchgehend für mindestens 6 Monate an.



# ANSÄTZE ZUR AUFKLÄRUNG VON SCHIZOPHRENIE

- Familienstudien, Zwillingsstudien, Adoptionsstudien
- Linkage-Analyse
- Candidate-Gen-Ansatz
- Genome-wide association studies (GWAS)
- Exome-sequencing



# UMWELTFAKTOREN

- Fortgeschrittenes Alter des Vaters
- Geburtskomplikationen führen möglicherweise zu früherem Ausbruch
- Geburt oder Leben in einer großen Stadt
- Unterversorgung im Mutterleib
- Migrationsstatus
- Saisonale Effekte
- Dysfunktionale Familien



# SNPS

- Einzelne SNPs geringes Risiko für Schizophrenie
- Kollektiv für ein Viertel bis zur Hälfte der Variation der Erblast verantwortlich
- 128 Assoziationen über 108 Risikoloci
  - Davon 83 neu entdeckt
  - Dopaminrezeptor D2-Gen
  - Gene für glutaminerge Neurotransmission
  - Gene für synaptische Plastizität
  - Gene für Gewebe mit zentraler Immunfunktion
- Signifikanteste allelische Assoziation = Haupthistokompatibilitätskomplex (MHC) auf dem kurzen Arm von Chromosom 6 -> Immunerkennung, Gewebeverträglichkeit
  - Gen C4



# CNVs

- CNV *de novo* Mutationen bei Schizophrenie erhöht
  - Gestörte Gene entstammen hauptsächlich Post-synaptischem Dichte- Proteom
    - NMDAR und ARC
  - Meist haploinsuffiziente Gene betroffen
  - Produkte häufig in Protein-Protein-Interaktionsnetzwerke eingebunden
  - Hohes Risiko
- CNVs haben unterschiedliches Risikos für Schizophrenie (OR 2-60)
  - steigt mit Größe der CNVs
  - Frequenz unter den Patienten unter 1:500
    - Kollektiv in 2,5% der Patienten
- NRXN1-Deletion zeigt Verbindung zu Schizophrenie





# DE NOVO SNVS/INDELS

- Leicht erhöht gegenüber den Kontrollen
  - Noch nicht in großen Studien repliziert
- Angereichert in glutaminergen postsynaptischen Proteinen
  - ARC und NMDAR
- Sehr seltene SNVs sind über eine große Anzahl an Genen verteilt, die bereits mit Schizophrenie assoziiert wurden (über GWAS, CNVs)



# GEFUNDENE GENE

- **Polygenisch**
  - Gen C4 auf Chromosom 6 (synaptic pruning)
  - Gen für das Typ-2 dopaminerge Rezeptor-Protein (DRD2)
  - NMDAR-Gene und post-synaptic-density Komponenten
  - ARC-Gen
  - SHANK3-Gen
  - Neurexin1-Gen
  - APBA2-Gen
  - DISC-1-Gen
- Überlappungen mit Genen, die mit anderen neuropsychiatrischen Phänotypen in Verbindung stehen



# MÖGLICHE ENDOPHÄNOTYPEN

- Desorganisierte Augenbewegungen (Antisakkaden), abnormale langsame Folgebewegungen, insbesondere die „voraussagende“ Komponente
- Geschwächte Inhibition von P50-Komponente
- Verringerung der P300-Komponente bei Schizophrenen und ihren Verwandten
- Strukturelle und funktionelle neuroanatomische Defizite



# THERAPIEANSATZE

- Antipsychotika der ersten Generation
  - Blockade der Dopamin-Rezeptoren nicht selektiv: viele extrapyramidale Nebenwirkungen, wie Muskelsteifheit, Akathesia, Tremor oder andere abnorme Muskelzuckungen
  - Keine oder kaum Verbesserung der Negativsymptome
  - Keine Verbesserung der kognitiven Symptome
  - z.B. Bromperidol, Chlorpromazin
- Atypische Antipsychotika
  - Zusätzlich zur Blockade der Dopamin D2-Rezeptoren Blockade der Serotonin Rezeptoren im präfrontalen Cortex und striatalen System
    - Verbesserung der extrapyramidalen Nebenwirkungen
  - Bessere Wirkung auf Negativsymptome
  - z.B. Clozapine, Risperidone, Olanzapine und Quetiapine
- Psychotherapie
- Soziotherapie/Rehabilitation



# QUELLEN

- THE MAKING OF A TROUBLED MIND, David Dobbs, 2010
- Schizophrenia: the fundamental questions, Nancy C. Andreasen, 2000
- Genetics of Schizophrenia: New Findings and Challenges, Pablo V. Gejman et al., 2011
- Schizophrenia, Susan K Schultz, Nancy C Andreasen, 1999
- Neurobiology of Schizophrenia, Christopher A. Ross et al., 2006
- SHANK3 overexpression causes manic-like behaviour with unique pharmacogenetic properties, Kihoon Han et al., 2013
- Genetics of schizophrenia , Elliott Rees et al., 2014
- Genetics of Schizophrenia: Overview of Methods, Findings and Limitations
  - [www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5480258/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5480258/), letztes Aufrufdatum 12.07.18
- Neurexin 1 (*NRXN1*) Deletions in Schizophrenia
  - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2728827/>, letztes Aufrufdatum 12.07.18
- <https://www.mylife.de/krankheit-behandlung/krankheiten-a-z/schizophrenie-formen-18791>

