

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

**Neurobiologie und daraus folgende
pharmakologische Behandlung der
Schizophrenie // Neurobiology of
Schizophrenia and Resulting
Pharmacological Treatments**

Hasler G

Journal für Neurologie

Neurochirurgie und Psychiatrie

2017; 18 (2), 60-64

Homepage:

www.kup.at/

JNeurolNeurochirPsychiatr

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031117M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

76. Jahrestagung

Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie DGNC

Joint Meeting mit der Französischen
Gesellschaft für Neurochirurgie



2025
1.–4. Juni
HANNOVER

www.dgnc-kongress.de

Im Spannungsfeld zwischen
Forschung und Patientenversorgung

PROGRAMM JETZT ONLINE EINSEHEN!



Deutsche
Gesellschaft für
Epileptologie



64. JAHRESTAGUNG

der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie

10.–13. Juni 2026
Würzburg



© CIM Deimer Deque/Kosch/KARL70
Bavaria_HFB/Alto/Wiki | Stock Adobe

Neurobiologie und daraus folgende pharmakologische Behandlung der Schizophrenie*

G. Hasler

Kurzfassung: Die Schizophrenie ist eine schwere Krankheit, welche nicht nur die Lebensqualität massiv senkt, sondern auch die Lebenserwartung um bis zu 25 Jahre reduziert. Bis zu 80 % der Erkrankten sind arbeitslos. Alle verfügbaren und wirksamen Antipsychotika blockieren den Dopamin-2-Rezeptor. Entsprechend geht die Dopamin-Hypothese der Schizophrenie davon aus, dass ein überaktives Dopamin-System der Krankheit zugrunde liegt. Diese Theorie erklärt aber vorwiegend die positiven Symptome und erklärt kognitive und negative Symptome nicht. Es gibt zunehmend Hinweise aus der genetischen Forschung und von pharmakologischen Modell-Psychosen, dass eine Störung des Glutamat-Systems eine zentrale und ursächliche Rolle bei der Entwicklung der Schizophrenie spielt. Diese Theorie hat das Potential, positive und negative Symptome zu erklären und zum Verständnis der Hirnentwicklungsstörung bei Schizophrenie maßgeblich beizutragen. Substanzen, die auf das Glutamat-System wirken, zum Beispiel Glycin-Wiederaufnahme-Hemmer, D-Serin, mGluR2/3-Antagonisten, mGluR5-Agonisten und Omega-3-Fettsäuren, haben ein großes therapeutisches und präventives Potential. Vermutlich braucht es jedoch Biomarker, welche das Ansprechen auf diese Substanzen voraussagen, sowie einen Therapiebeginn während des Prodroms oder in frühen Krankheitsstadien, um deren Wirksamkeit konsistent nachzuweisen.

Bleuler betrachtete die Schizophrenie als eine Störung neuronaler Hemmungen. Neue epigenetische Forschung scheint Bleuler Recht zu ge-

ben. Sie zeigt, dass Gen-Umwelt- und Umwelt-Umwelt-Interaktionen am GAD67-Gen, das 80 % des zentralen GABAs produziert, zu neuronaler Enthemmung führt, welche viele Facetten schizophrener Symptome erklärt.

Schlussfolgerung: Der Fortschritt bei der Entschlüsselung der Neurobiologie und Genetik der Schizophrenie ist erfreulich groß. Er inspiriert die Entdeckung von Biomarkern und stellt vielversprechende Angriffspunkte für die pharmakologische Forschung zur Verfügung.

Schlüsselwörter: Präzisionsmedizin, stratifizierte Behandlungen, personalisierte Medizin, Botenstoffe

Abstract: Neurobiology of Schizophrenia and Resulting Pharmacological Treatments.

Schizophrenia is a severe and chronic disease, leading to important social and physical consequences. Up to 80% of individuals with schizophrenia are unemployed, and their life expectancy is reduced by 10 to 25 years. All available and effective antipsychotic drugs block the dopamine D2 receptor. Consistently, the dopamine hypothesis posits that a hyperactive dopamine systems underlies schizophrenia. However, this hypothesis mainly explains positive symptoms and does not take into account the full complexity of the disorder, including cognitive and negative symptoms. There is growing evidence from genome-wide scans and pharmacological studies using phencyclidine that the glutamate system is importantly involved in the pathogenesis

of schizophrenia. This hypothesis has the power to explain both, positive and negative symptoms. In addition, hypofunction of the glutamate system may be a key factor in the disrupted brain development leading to schizophrenia. Compounds targeting the glutamate system, including glycine reuptake inhibitors, mGluR2/3 antagonists, mGluR5 agonists, D-serine, N-acetylcysteine and omega-3 fatty acids, have a huge therapeutic and preventative potential. However, none of these drugs have shown consistent efficacy in clinical trials. Biomarkers that predict treatment response, allowing for sample stratification, and treatment onset in early stages of the illness, may considerably improve efficacy of glutamatergic drugs.

Bleuler considered schizophrenia as an inhibitory dysfunction. Recent research on epigenetic mechanisms in the pathogenesis of schizophrenia confirm Bleuler's hypothesis. It suggests that gene-environment and environment-environment interactions at the GAD67 gene (which produces 80% of central GABA) contribute to inhibitory dysfunction, underlying many facets of schizophrenia symptoms.

In summary, there is considerable progress in the understanding of the neurobiology and genetics of schizophrenia. This progress offers promising leads for the discovery of biomarkers and provides novel targets for drug development. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2017; 18 (2): 60–4.**

Keywords: decision medicine, stratified treatment, personalized medicine, neurotransmitter

■ Einleitung

Die Schizophrenie ist eine schwerwiegende Krankheit mit schweren sozialen und körperlichen Folgen. Bis zu 80 % der Betroffenen sind arbeitslos. Die Lebenserwartung ist 10–25 Jahre reduziert [1]. Die persönlichen, aber auch die wirtschaftlichen Kosten sind enorm, weil die Krankheit im jungen Erwachsenenalter beginnt und viele Erkrankte eine Rente und Pflege benötigen.

Die Entdeckung antipsychotischer Medikamente hat zu einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität der Betroffenen und ihres sozialen Umfeldes geführt. Für viele ist dadurch ein Leben außerhalb der Klinik möglich geworden. Die Einführung atypischer Antipsychotika führte zu einer deutlichen

Abnahme der unerwünschten Medikamentenwirkungen. Depot-Präparate haben das Potential, die Compliance deutlich zu verbessern und das Rückfallrisiko zu senken [2]. Integrierte Behandlungsprogramme mit Psychoedukation, spezialisierter Psychotherapie und Rehabilitation verbessern das psychosoziale Behandlungsergebnis deutlich.

■ Dopamin-Hypothese

Die pharmakologischen Untersuchungen des Wirkmechanismus der ersten Antipsychotika, die zufällig entdeckt wurden, führten zur Einsicht, dass der Botenstoff Dopamin eine zentrale Rolle bei der Schizophrenie spielt. Es wurde erkannt, dass Chlorpromazin und Haloperidol den Dopamin-D2-Rezeptor blockieren. Spätere Studien bestätigten, dass dieser Mechanismus für die Wirkung fast aller Antipsychotika zentral ist [3]. Dies führte zur ursprünglichen Dopamin-Hypothese, die besagte, dass der Schizophrenie eine Dopamin-Überfunktion zugrunde liegt. Dass die chronische Einnahme von Amphetaminen, welche die Dopamin-Ausschüttung fördern, zu einer Psychose führen kann, bestätigte diese Ansicht.

Molekulare Studien zeigten die Mechanismen dieser Neurotransmitter-Störung auf: Die Dopamin-Synthese, die Do-

* Ergänzt Nachdruck aus Clinicum Neuropsy 5/2016, mit Genehmigung der Medizin Medien Austria

Eingelangt am 10.10.2016, angenommen am 12.10.2016

Aus der Universitäre Psychiatrische Dienste Bern (UPD) AG und Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universität Bern

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Gregor Hasler, Universitäre Psychiatrische Dienste Bern (UPD) und Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie Bern, Chefarzt und Extraordinarius, Leiter, Abteilung für Molekulare Psychiatrie, CH-3000 Bern 60, Bolligenstraße 111, E-mail: gregor.hasler@puk.unibe.ch

pamin-D2-Rezeptor-Dichte und die Dopamin-Ausschüttung sind bei vielen Patienten erhöht. Schon bald wurde aber Kritik an dieser einfachen Hypothese bekannt, unter anderem wegen der Entdeckung, dass kognitive Defizite wie Störungen des Arbeitsgedächtnisses und Negativ-Symptome wie Apathie, Interesseverlust, Emotionslosigkeit und Spracharmut mit einer Dopamin-Unterfunktion einhergehen. Die erweiterte Dopamin-Hypothese [4] besagt, dass Schizophrenie einer komplexen Dopamin-Dysregulation entspricht, die aus mindestens den folgenden Elementen besteht: einer Überfunktion des mesolimbischen Dopamin-Systems, die Wahn und Halluzinationen fördert, sowie einer Unterfunktion des präfrontalen Dopamin-Systems, die kognitive und negative Symptome zur Folge hat.

Aktuell besteht die verbreitete Ansicht, dass diese Dopamin-Dysregulation nur einen kleinen Teil der Pathophysiologie psychotischer Krankheiten ausmacht. Die relativ lange Wirklatenz von Antipsychotika weist auf einen eher indirekten und komplexen Zusammenhang zwischen Dopamin und schizophrenen Symptomen hin. Dopamin ist mit vielen anderen Neurotransmitter-Systemen verknüpft, insbesondere mit den GABA-, Glutamat- und Serotonin-Systemen.

■ Serotonin-Hypothese

Die Entdeckung, dass Clozapin, das vorwiegend am Serotonin-System wirkt, bei therapierefraktären Schizophrenien wirksam ist, hat zur Serotonin-Hypothese der Schizophrenie maßgeblich beigetragen. Die Forschung zu LSD und anderen Halluzinogenen bestätigte, dass eine Stimulation von Serotonin-Rezeptoren kognitive Dysfunktionen, sensorische Störungen und enthemmtes Verhalten verursachen kann. Auch bei Negativsymptomen wurde eine übermäßige Serotonin-Neurotransmission gefunden. Die Entwicklung atypischer Antipsychotika basiert auf dieser Hypothese [5]. Die Substanzen dieser Klasse wirken am 5-HT_{1A}-Rezeptor, sind 5-HT_{2A}-Antagonisten (fast alle Halluzinogene sind potente 5-HT_{2A}-Agonisten) und Antagonisten an den 5-HT₆- und 5-HT₇-Rezeptoren. Antipsychotika wie Clozapin und Aripiprazol, die partielle Agonisten am 5-HT_{1A}-Rezeptor sind, haben das Potential, die Neurogenese im Hippokampus und die Dopamin-Ausschüttung im präfrontalen Kortex zu stimulieren.

■ Glutamat-Hypothese

Phencyclidin (PCP) erzeugt viele Schizophrenie-ähnliche Symptome: Wahrnehmungsstörungen, Sprach- und Koordinationsstörungen, Störungen der Motorik, Halluzinationen und Aggressivität. PCP ist ein Antagonist am glutamatergen N-Methyl-D-Aspartat- (NMDA-) Rezeptor. Ketamin, das ebenfalls dissoziative und Psychose-ähnliche Symptome verursachen kann, ist auch ein NMDA-Rezeptor-Antagonist [6]. Die rasche Wirkung dieser Substanzen spricht für einen relativ direkten Zusammenhang zwischen dem NMDA-Rezeptor und schizophrenen Symptomen.

Zentral für die Glutamat-Hypothese sind eine Vielzahl genetischer Studien, die konsistent zeigen, dass dieser Rezeptor und Proteine, die mit ihm assoziiert sind, ursächlich an der Pathogenese der Schizophrenie beteiligt sind (geneti-

sche Bestätigungen der Dopamin- und Serotonin-Hypothesen sind deutlich schwächer). Zudem hat der NMDA-Rezeptor eine entscheidende Funktion bei der Neuroplastizität, die bei Psychosen gestört ist. Die überzeugende Evidenz für die Glutamat-Hypothese hat dazu geführt, dass die pharmazeutische Industrie viel Geld investiert, um neue Antipsychotika zu entwickeln, die am Glutamat-System wirken. Dazu gehören Glycin-Wiederaufnahme-Hemmer und die Gabe hoher Dosen von D-Serin (Glycin und Serin sind Substrate am komplexen NMDA-Rezeptor). Es gibt erste Hinweise, dass diese Pharmakotherapien Negativ-Symptome reduzieren können. Die Befunde sind bisher jedoch noch wenig konsistent und müssen in Folgestudien bestätigt werden. Das atypische Antipsychotikum Lurasidon, das auch bei der bipolaren Störung eine gute Wirksamkeit zeigt, vermag die Wirkung einer experimentellen NMDA-Rezeptor-Blockade aufzuheben [7].

Im Rahmen der Glutamat-Hypothese werden auch metabotrope Glutamat-Rezeptoren (mGluR) beforscht, die strukturell und funktionell mit dem NMDA-Rezeptor in Verbindung stehen [8]. mGluR_{2/3}-Antagonisten und mGluR₅-Agonisten scheinen besonders vielversprechend zu sein.

In einer Serie von Studien untersuchte meine Forschungsabteilung den mGluR₅ mittels Positronen-Emissionstomographie bei verschiedenen psychiatrischen Krankheiten. Wir fanden, dass Rauchen zu einer markanten, globalen und anhaltenden Herunterregulierung dieses Rezeptors führt [9]. Bei schizophrenen Patienten zeigte sich eine geschlechtsspezifische Interaktion zwischen Rauchen und Krankheit hinsichtlich mGluR₅-Bindung [8]. Diese Befunde legen nahe, dass Komorbiditäten und Gen-Umwelt-Interaktionen bei der Entwicklung neuer Antipsychotika stärker berücksichtigt werden sollten.

■ Hirnentwicklungsstörung

Es besteht große Einigkeit darüber, dass bei der Schizophrenie ungünstige Gen-Umwelt-Interaktionen zu einer Hirnentwicklungsstörung führen [10]. Das genetische Risiko zeigt Ähnlichkeiten mit anderen Hirnentwicklungsstörungen wie Autismus, Aufmerksamkeits-Defizit / Hyperaktivitäts-Syndrom und Epilepsie. Seltene Mutationen und seltene Veränderungen der Gen-Kopien-Zahl („copy number variation“), die oft neu oder über wenige Generationen entstanden sind, spielen bei all diesen Krankheiten eine führende Rolle. Studien an identischen Zwillingen, bei welchen einer an Schizophrenie erkrankte, der andere aber nicht, zeigen, dass die Hirnentwicklungsstörung, zum Beispiel gemessen als Vergrößerung der Hirnventrikel, nicht genetisch, sondern als Gen-Umwelt-Interaktion zu verstehen ist (d.h. der gesunde Zwillingspartner zeigt typischerweise eine normale Ventrikel-Größe).

Zu den wichtigsten Umweltfaktoren der Hirnentwicklungsstörung gehören ein relativ alter Vater (> 45 Jahre), Geburtskomplikationen, Mangelernährung, Kopfverletzungen, Infektionen, autoimmunologische Störungen, Cannabis-Konsum, Rauchen und psychosoziale Belastungen. Diese Umweltfaktoren wirken vermutlich in kritischen Perioden, zum Beispiel pränatal und während der Pubertät – also in Entwicklungsabschnitten, in welchen sich das Hirn stark verändert. Die Um-

weltfaktoren interagieren nicht nur mit den Genen, sondern auch über die Zeit. Frühe gesundheitliche Belastungen bedingen vermutlich die Überempfindlichkeit auf Belastungen, die später im Leben auftreten.

Trotz Hunderter von Studien ist es bis jetzt nicht gelungen, die Neuropathologie der Schizophrenie präzise zu beschreiben [11]. Die Abnahme grauer Substanz ist einer der verlässlichsten Befunde, wobei diese in ganz unterschiedlichen Hirnregionen auftreten kann. Die Abnahme des präfrontalen Kortex wurde mit kognitiven Störungen in Verbindung gebracht. Die Abnahme im Temporallappen nimmt mit der Krankheitsdauer zu und ist möglicherweise durch die antipsychotische Therapie mitbedingt. Zudem wurden in den Basalganglien Volumenveränderungen festgestellt. Funktionelle Hirnuntersuchungen weisen auf eine gestörte Konnektivität hin, wobei es bis jetzt nicht möglich war, diese eindeutig zu lokalisieren. Neben der strukturellen und funktionellen Neuroanatomie gibt auch die Histopathologie Rätsel auf. Es gibt zunehmend Hinweise, dass nicht nur Neurone und die synaptische Plastizität, sondern auch Glia-Zellen und ihre immunologische Funktion eine wichtige Rolle im Krankheitsprozess spielen. Dass es bis jetzt nicht möglich war, bestimmte Hirnregionen oder spezifische histopathologische Marker für die Schizophrenie zu identifizieren, hat vermutlich mit der großen ätiologischen und klinischen Heterogenität der Krankheit zu tun.

Die Wirkung von Antipsychotika ist bei einer Vergrößerung der Hirnentwicklung im Durchschnitt reduziert. Ferner ist es unklar, ob die antipsychotische Therapie die Hirnentwicklungsstörung positiv beeinflussen kann. Dies spricht dafür, dass die aktuell verfügbaren Therapien eher einer Symptomreduktion entsprechen und nicht oder nur ungenügend in den primären Krankheitsprozess eingreifen. Die Fortschritte in der Früherkennung der Krankheit eröffnen die Möglichkeit, diesen Prozess relativ früh günstig zu beeinflussen. Aus diesen Gründen werden aktuell große Anstrengungen unternommen, antipsychotische Therapien zu entwickeln, welche neuroprotektiv sind. Es gibt erste Hinweise, dass hohe Dosen von Omega-3-Fettsäure die Gehirnentwicklung positiv beeinflussen (z. B. Steigerung des Glutathion-Gehalts) und eine antipsychotische Wirkung haben [12]. Laufende, groß angelegte Studien bei Frühformen der Schizophrenie werden unser Wissen über diese viel versprechende präventive und praktikable Option maßgeblich verbessern.

Die neuroprotektive Wirkung von Lithium ist schon lange bekannt und es gibt erste Hinweise, dass niedrig dosiertes Lithium bei der indizierten Prävention eine Rolle spielen könnte [13]. Schließlich gibt es Anhaltspunkte, dass entzündungshemmende Substanzen wie Salicylsäure, nicht-steroidale Antirheumatika und Antioxidantien wie N-Acetylcystein sowohl neuroprotektiv wie auch antipsychotisch wirken.

■ Epigenetik

Obwohl seit Jahrzehnten allgemein anerkannt ist, dass Gen-Umwelt-Interaktionen über die Zeit bei der Schizophrenie und anderen psychiatrischen Krankheiten maßgebend sind, blieben die neurobiologischen Mechanismen dieser Interaktionen im Dunkeln. Epigenetik ist eine relativ junge Wissenschaft,

die entscheidend dazu beiträgt, diese Interaktionen besser zu verstehen [14]. Epigenetik befasst sich mit der Regulation der Genexpression. Diese ist komplex und findet auf mehreren Ebenen statt. Die Methylierung von Gen-Promotoren, die Modifikation von Histonen, welche die dreidimensionale Chromatin-Struktur beeinflussen, Promoter-Enhancer-Loops und Mikro-RNA gehören zu den bekannten Mechanismen dieser Regulation. Kodierende und nicht-kodierende DNA, das Alter, der Zufall und Umwelteinflüsse sind die wichtigsten Einflussfaktoren der Epigenetik.

Untersuchungen bei der Schizophrenie konzentrierten sich zum größten Teil auf die Methylierung von Kandidatengen wie COMT, REELIN, BDNF und GAD67, die relativ einfach messbar ist. Einige wenige Studien beschäftigten sich mit Histon-Modifikationen in der Nähe der Promotoren dieser Gene. Um die vorläufigen Befunde dieser Studien zu bestätigen, braucht es Epigenom-weite Untersuchungen. Obwohl viele epigenetische Marker spezifisch für einzelne Zelltypen sind (sie steuern ja die Zelltypen-Differenzierung), scheint es doch eine große Übereinstimmung epigenetischer Marker zwischen den Zelltypen zu geben, so dass epigenetische Untersuchungen an weißen Blutzellen für die psychiatrische Forschung vertretbar sind.

Ein illustratives Beispiel zum enormen Potential epigenetischer Forschung liefern die Befunde zur Regulation von GAD67, das bis zu 80 % der Hirn-GABA synthetisiert [15]. Die epigenetische Regulation von GAD67 ist während der Hirnentwicklung, aber auch später im Leben hochdynamisch, was die GAD67-Expression anfällig für Umweltfaktoren macht. GAD67 ist im Groß- und Kleinhirn schizophrener Patienten herunterreguliert, was zur Störung der Synchronisierung neuronaler Netzwerke beiträgt und das Risiko der Glutamat-Toxizität (und des entsprechenden Verlusts von Nervengewebe) erhöht. Eine bestimmte Variation (Haplotyp) im nicht-kodierenden Genom in der Nähe des Gens, die mit Verlust von grauer Substanz und Dysregulation von Dopamin und GABA assoziiert ist, führt zu lokalen, aber auch genomweiten Veränderungen der Chromatin-Struktur. Dieses Beispiel zeigt auf, wie nicht-kodierende DNA lokal und auch über große Distanzen die Gen-Expression verändert und so den Einfluss einer Reihe von Umweltfaktoren mitbestimmt.

Aus Tier-Studien ist bekannt, dass eine ungenügende mütterliche Pflege die GAD67-Expression im Hippokampus senkt, und zwar vermittelt durch Histon-Deacetylierung. Rauchen, ein Risikofaktor für die Schizophrenie, führt zur Veränderungen der Methylierung des GAD67-Promoters, welche die GAD67-Expression direkt beeinflusst. Ferner beeinflussen Zytokine und eine übermäßige Aktivierung des Immunsystems die epigenetische Kontrolle der GAD67-Expression.

Diese Befunde zeigen einerseits, dass die epigenetische Forschung Methoden zur Verfügung stellt, die es ermöglichen, Gen-Umwelt- und Umwelt-Umwelt-Interaktionen über die Zeit auf molekularer Ebene zu verstehen. Andererseits sind die Befunde Grund zur Hoffnung hinsichtlich neuer Therapieoptionen, weil es bereits jetzt möglich ist, die epigenetische Regulation pharmakologisch zu beeinflussen. Histon-Deacetylase-Hemmer (HDACi), wie zum Beispiel die Valproinsäure

re, können die Expression von GAD67 und anderen Genen steigern. Clozapin scheint eine direkte Wirkung auf die Methylierung des GAD67-Promoters zu haben.

Die Erhellung der epigenetischen Basis der Schizophrenie wird es ermöglichen, diese Substanzen gezielt einzusetzen und neue epigenetisch wirksame Medikamente zu entwickeln. Meine Forschungsgruppe an der Universität untersucht aktuell in Zusammenarbeit mit der Icahn School of Medicine in New York die Regulation der GABA-Konzentration mittels Genom- und Epigenom-weiten Untersuchungen beim Menschen.

■ Biomarker

Die syndromale Diagnostik der Schizophrenie, die nicht auf Pathophysiologie und Genetik beruht, ist vermutlich der Hauptgrund, weshalb sich die Entwicklung neuer Therapien als schwierig erweist. Die aktuelle Diagnostik ist zugleich zu breit und zu eng. Sie schließt so unterschiedliche Symptome wie Apathie, Sinnes-, Denk- und Gedächtnisstörungen in eine Krankheit zusammen, womit sie pathophysiologisch eine zu geringe Spezifität aufweist. Andererseits beinhaltet sie Symptome wie Apathie und kognitive Störungen, die auch bei einer Reihe anderer psychiatrischer Krankheiten wie der bipolaren Störung, der Depression und dem Aufmerksamkeits-Defizit / Hyperaktivitäts-Syndrom vorkommen. Damit ist sie übermäßig spezifisch. Der Versuch, die Schizophrenie in klinische Subtypen einzuteilen, die ein spezifisches Risikoprofil aufweisen, ist wiederholt gescheitert. Deshalb hat man diese Subtypen aus dem DSM-5 gestrichen. Ferner leiden bis zu 8 % der Bevölkerung an psychotischen Symptomen wie paranoiden Überzeugungen und akustischen Halluzinationen, was darauf hinweist, dass die Abgrenzung zwischen krank und gesund eine ungelöste Herausforderung ist.

Jüngste Befunde aus der genetischen Forschung legen nahe, dass es ein weiter Weg zur genetischen Diagnose der Schizophrenie sein wird. Viele ursächliche, genetische Faktoren entsprechen neuen Mutationen, die spezifisch für ein Individuum oder eine Familie sind [16]. Der Effekt bekannter genetischer Varianten ist derart gering, dass man vom Zusammenwirken von über 20.000 verschiedenen Polymorphismen ausgehen muss. Ob es möglich sein wird, mittels komplexer genetischer Risiko-Scores das Schizophrenie-Risiko verlässlich vorauszusagen, ist unklar, zumal die meisten bekannten genetischen Risikofaktoren für die Schizophrenie unspezifisch sind [17].

Große Hoffnung wird in die Entdeckung von Biomarkern gesetzt, welche in Zusammenhang mit wesentlichen Krankheitsprozessen stehen und den Verlauf sowie das Ansprechen auf Behandlungen voraussagen können. Weil es nicht möglich ist, Hirngewebe bei Patienten zu untersuchen, fokussiert die Forschung auf biologische Messungen im Blut. Entsprechend der bekannten Neurobiologie der Krankheit sind Moleküle im Zusammenhang mit Neurotransmitter-Systemen (z. B. Dopamin-D2-Rezeptor-mRNA, Plasma-Glycin-Konzentration), neurotrophen Faktoren (z. B. BDNF), oxidativem Stress (z. B. mitochondriale Komplexe), immunologischer Aktivierung (z. B. Interleukine und Tumor-Nekrose-Faktoren) und der epigenetischen Regulation (z. B. GAD67-Methylierung) von besonderem Interesse.

Im Bereich der strukturellen und funktionellen Bildgebung und des EEGs besteht Hoffnung, dass komplexe Netzwerkanalysen es erlauben, die weit verbreiteten und heterogenen Konnektivitätsstörungen bei der Schizophrenie zu beschreiben. Methoden des Maschinlernens werden helfen, Individuum-spezifische Imaging-Biomarker zu identifizieren, die von diagnostischem Nutzen sind. Trotz intensiver Forschung gibt es bis jetzt keinen Biomarker, der hilft, Therapieentscheidungen bei der Schizophrenie zu verbessern.

■ Schlussfolgerungen

Unser Wissen über die Neurobiologie der Schizophrenie hat in den letzten Jahren enorm zugenommen. Bis jetzt haben leider die neuen Erkenntnisse noch keinen Durchbruch bei der Behandlung zur Folge gehabt. Laufende Studien zu glutamatergen Substanzen und Nahrungsergänzungen sind vielversprechend. Die zunehmende Einsicht, dass Schizophrenien genetisch, epigenetisch, biologisch und klinisch heterogen sind, ist zentral und weist darauf hin, dass die Verbesserung der Diagnostik mittels Biomarker entscheidend sein könnte, um neue wirksamere Therapien zu entwickeln. Da die Schizophrenie eine Hirnentwicklungsstörung ist, sind Verbesserungen bei der Risikovermeidung, der Früherkennung und der indizierten Prävention besonders erfolgversprechend.

■ Relevanz für die Praxis

Alle verfügbaren antipsychotischen Medikamente blockieren den Dopamin-D2-Rezeptor. Sie sind erfreulich wirksam in der Behandlung positiver Symptome bei der Schizophrenie. Bei kognitiven und negativen Symptomen fehlen uns entsprechende Behandlungsoptionen. Das Glutamat-System ist ein attraktiver Angriffspunkt für die Entwicklung neuer antipsychotischer Substanzen. Solche Substanzen haben das Potential, wirksamer als herkömmliche Substanzen bei negativen und kognitiven Symptomen zu sein. Klinische Studien zu glutamatergen Substanzen waren leider bis jetzt durchwegs negativ. Dies weist daraufhin, dass die Entdeckung von Biomarkern eine sehr hohe Priorität in der psychiatrischen Forschung haben sollte. Die Abstimmung von Therapien auf spezifische Krankheitsprozesse – sprich Präzisionsmedizin – wird in der Psychiatrie und Psychotherapie der Zukunft eine wichtige Rolle spielen.

■ Interessenkonflikt

Es besteht kein Interessenkonflikt.

Literatur:

1. Laursen TM, Munk-Olsen T, Vestergaard M. Life expectancy and cardiovascular mortality in persons with schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry* 2012; 25: 83–8.
2. Breit S, Hasler G. Chancen und Kontroversen von Depotantipsychotika in der Behandlung von Patienten mit Schizophrenie. *Nervenarzt* 2015; 86: 719–23.
3. Abi-Dargham A. Schizophrenia: overview and dopamine dysfunction. *J Clin Psychiatry* 2014; 75: e31.
4. Berridge KC. The debate over dopamine's role in reward: the case for incentive salience. *Psychopharmacology (Berl)* 2007; 191: 391–431.
5. Baou M et al. A review of genetic alterations in the serotonin pathway and their correlation with psychotic diseases and response to atypical antipsychotics. *Schizophr Res* 2016; 170: 18–29.
6. Schoretsanitis G, Hasler G. Ketamin als Behandlungsoption bei therapieresistenter

Depression. *Swiss Medical Forum* 2015; 15: 948–952.

7. Meltzer HY, Horiguchi M, Massey BW. The role of serotonin in the NMDA receptor antagonist models of psychosis and cognitive impairment. *Psychopharmacology (Berl)* 2011; 213: 289–305.

8. Akkus F et al. Metabotropic glutamate receptor 5 neuroimaging in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2016; doi: 10.1016/j.schres.2016.11.008. [Epub ahead of print].

9. Akkus F et al. Marked global reduction in mGluR5 receptor binding in smokers and ex-smokers determined by [¹¹C]ABP688 positron emission tomography. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; 110: 737–42.

10. Gogtay N. Cortical brain development in schizophrenia: insights from neuroimaging studies in childhood-onset schizophrenia. *Schizophr Bull* 2008; 34: 30–6.

11. Owen MJ, Sawa A, Mortensen PB. Schizophrenia. *Lancet* 2016; 388: 86–97.

12. Berger GE et al. Ethyl-eicosapentaenoic acid in first-episode psychosis. A 1H-MRS study. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33: 2467–73.

13. Berger GE et al. Neuroprotective effects of low-dose lithium in individuals at ultra-

high risk for psychosis. A longitudinal MRI/MRS study. *Curr Pharm Des* 2012; 18: 570–5.

14. Nestler EJ, Pena CJ, Kundakovic M, et al. Epigenetic Basis of Mental Illness. *Neuroscientist* 2015; 22: 447–63.

15. Akbarian S. Epigenetic mechanisms in schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci* 2014; 16: 405–17.

16. Fromer M et al. De novo mutations in schizophrenia implicate synaptic networks. *Nature* 2014; 506: 179–84.

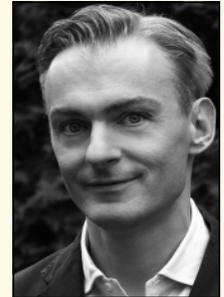
17. Flint J, Munafò M. Schizophrenia: genesis of a complex disease. *Nature* 2014; 511: 412–3.

Prof. Dr. med. Gregor Hasler

Studium der Medizin in Zürich, Paris und London. Klinische Ausbildung in Innerer Medizin, Psychiatrie und Psychotherapie. Seit 2002 Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapie FMH. Von 2003 bis 2006 Forschungsaufenthalt am National Institute of Mental Health in Bethesda (USA). Ausbildung in epidemiologischer, pharmakologischer und bildgebender Forschung. Seit 2010 Chefarzt an der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie Bern (Schweiz), und Extraordinarius und Leiter der Abteilung für Molekulare Psychiatrie an der Universität Bern.

Der Schwerpunkt seiner klinischen und wissenschaftlichen Tätigkeit sind die biopsychosoziale Verursachung psychiatrischer Krankheiten, die Entdeckung von Biomarkern und die Entwicklung neuer Pharmakotherapien. Er ist Präsident der Schweizer Gesellschaft für Bipolare Störungen, Sekretär der Sektion Affektive Störung der Welt-Psychiatrie-Gesellschaft (WPA), Vorstandsmitglied der WPA-Sektion Pharmakotherapie und Vollmitglied des American College of Neuropsychopharmacology (ACNP).

Er hat über 90 wissenschaftliche Artikel publiziert (h-Faktor = 29). Seine wissenschaftlichen Arbeiten wurden mit nationalen und internationalen Preisen ausgezeichnet, unter anderem mit dem NARSAD Independent Investigator Award und dem Robert-Bing-Preis der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften.



Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)