

PATHOGENESE DER SCHIZOPHRENIE: ZUM DERZEITIGEN STAND DER FORSCHUNG

Michael Riedel, Annette Schaub, Hans-Jürgen Möller, Norbert Müller

Zusammenfassung

Die Heterogenität schizophrener Störungen in Symptomatik, Verlauf und Therapieresponse sowie differierende biologische Befunde legen nahe, daß es sich bei der Schizophrenie um ein Syndrom handelt, dem unterschiedliche pathogenetische Mechanismen zugrunde liegen.

Heute stehen genetische und andere biologische Hypothesen zur Pathogenese der Erkrankung im Mittelpunkt der Diskussion, aktuelle Erkenntnisse aus Neuropathologie und bildgebenden Verfahren, Neurophysiologie, Neurotransmitterforschung, Psychoneuroimmunologie und Neuroendokrinologie werden im Überblick dargestellt. Psychosoziale Faktoren sind mitverantwortlich für den Erkrankungszeitpunkt, modulieren den Verlauf und spielen beim therapeutischen Procedere eine wichtige Rolle. Dies wird im Kontext der in den 50er und 60er Jahren entstandenen psychologischen Theorien erläutert.

Schlüsselwörter Ätiopathogenese - Neurotransmitter - Neuroendokrinologie - Neurophysiologie - Neuroimmunologie - Genetik - Neuropathologie - psychosoziale Faktoren

Summary

The heterogeneity of schizophrenia with regard to its symptomatology, course of the illness and treatment response as well as different biological findings hint at schizophrenia as a syndrome with different underlying pathoetiological mechanisms.

Nowadays genetic and other biological hypothesis are focused on for the pathogenesis of the illness.

Current findings in neuropathology, imaging, neurophysiology, research on neurotransmitters, psychoneuroimmunology and neuroendocrinology are reviewed. Psychosocial factors may play an important role for the onset of the illness, they moderate the course of the illness and have to be accounted for in the treatment procedures. This will be explained in the context of psychological theories that arose in the 50ies and 60ies.

Keywords pathogenesis of schizophrenia - neuropathology - imaging - neurophysiology - neurotransmitters - psychoneuroimmunology - neuroendocrinology - psychosocial factors

Einleitung

Die die modernen Diagnosekriterien bestimmenden Schizophreniekonzepte stammen im wesentlichen von E. Kraepelin, E. Bleuler, K. Leonhard und K. Schneider.

Von Bleuler wurde 1908 zum ersten Mal die Bezeichnung "Schizophrenie" für die Kraepelinsche "Dementia praecox" vorgeschlagen. Dieser Begriff impliziert, daß die Diagnose sich zunächst auf das psychopathologische Zustandsbild gründet und unabhängig vom Ausgang der Erkrankung ist, während bei Kraepelin die Dementia praecox vor allem durch einen ungünstigen Verlauf gekennzeichnet war. Bleuler unterschied zwischen Grund- (Störungen des Denkens, der Affektivität und des Antriebs) und akzessorischen Symptomen (Wahn, Halluzinationen, katatone Symptomen) bzw. zwischen Primär- und Sekundärsymptomen.

Kurt Schneider entwickelte unter den klassischen Autoren die eindeutigsten diagnostischen Kriterien für die Schizophrenie. In Anlehnung an Kraepelin klassifizierte er die Symptomatik nach ihrem Gewicht für die Diagnose in Symptome ersten (akustische Halluzinationen [Stimmen- und Gedankenlautwerden], Leibhalluzinationen, Ich-Störungen, Wahn) und zweiten Ranges (sonstige akustische Halluzinationen, Zoenästhesien, Wahneinfall und sonstige Halluzinationen). In den 60er und 70er Jahren gewann diese Klassifizierung immer mehr an Bedeutung und verdrängte dadurch Bleulers Grundsymptome.

Heute wird die Diagnose einer Schizophrenie nach dem standardisierten Kriterien des DSM-IV und ICD-10 gestellt.

Die Aussage Kraepelins, daß es sich bei der Dementia praecox nicht um eine einheitliche Erkrankung, sondern um eine Gruppe von Störungen handle, deren einzelne Formen voneinander abzugrenzen sind, weist schon auf die Heterogenität schizophrener Psychosen hin, die sich in unterschiedlicher Psychopathologie sowie unterschiedlichem Verlauf und Ausgang manifestiert. Diese Verschiedenartigkeit beeinträchtigt außerdem die Aufdeckung von ätiologischen Faktoren dieser Erkrankung, es konnten bisher keine einheitlichen und allgemeinen Kriterien für eine Subklassifizierung entwickelt werden. Deshalb ist auch weiter nicht verwunderlich, daß im Rahmen der Erforschung schizophrener Psychosen eine Vielzahl von organischen, biologischen oder psychosozialen Hypothesen zur Ätiopathogenese entwickelt wurde.

Für alle Forschungsrichtungen ist es von elementarer Bedeutung, ob es sich bei einem Merkmal um eine Veränderung handelt, die bereits vor Erkrankungsbeginn bestand und möglicherweise mit dem Auftreten der Erkrankung in (ursächlichem) Zusammenhang steht, oder ob die Veränderung als Folge der Erkrankung aufgetreten ist. Da dies durch die Untersuchung manifest erkrankter Personen nicht möglich ist, wurde versucht, dieses Problem mit sogenannten "High-risk"-Studi-

en zu umgehen. Der Fokus der High-risk-Studien liegt vor allem auf noch gesunden Personen, aber ein erhöhtes Risiko für diese Erkrankung aufweisen. Hier spielen die Untersuchungen von Zwillingen, Kindern und Verwandten ersten Grades die größte Rolle, aber auch Personen, die aus anderen, nicht genetischen Ursachen ein erhöhtes Risiko aufweisen, sind von Interesse.

Das Verständnis ätiopathogenetischer Mechanismen ist nicht nur von theoretischem Interesse, sondern stellt die Voraussetzung für zielgerichtete Forschung in Hinblick auf mögliche Therapieverfahren dar.

In diesem Beitrag soll einerseits auf psychologische Aspekte der Erkrankung, andererseits auf die aktuellen Forschungsschwerpunkte in der biologischen Psychiatrie eingegangen werden, ein weitgefächertes Gebiet, das u.a. die Genetik, die Neurotransmitter, Hirnanatomie, Elektrophysiologie, Augenbewegungen und Immunologie umfaßt. Aufgrund der fast unüberschaubaren Anzahl von Publikationen auf diesen Gebieten werden in diesem Beitrag zur besseren Übersicht lediglich die wichtigsten Befunde komprimiert zusammengefaßt.

Neurotransmitter-Störungen

Die Untersuchung von möglicherweise veränderten biochemischen Abläufen bei schizophrenen Patienten prägten das Bild der Schizophrenie-Forschung in den vergangenen Jahrzehnten. Vor allem die Dopamin-Hypothese nahm in dieser Hinsicht eine zentrale Stellung ein. So gaben klinische Beobachtungen und pharmakologische Wirkmechanismen Hinweise auf mögliche pathogenetische Faktoren. Das unterschiedliche Ansprechen von Positiv- und Negativsymptomen der Schizophrenie auf Pharmaka, die in den Dopaminstoffwechsel eingreifen, wurde deshalb zur pathophysiologischen Hypothesenbildung herangezogen. So zeigten Untersuchungen mit dem Cis-Isomer von Flupentixol, das Dopamin-Rezeptoren blockt, und dem Trans-Isomer, das Dopamin-Rezeptoren nicht blockt, eine deutliche Überlegenheit des Cis-Isomers bei der therapeutischen Wirksamkeit von Positivsymptomen (Johnstone et al., 1978), aber nicht von Negativsymptomen oder unspezifischen Symptomen der Schizophrenie. In vitro Versuche zeigten eine Bindung von Neuroleptika an Dopamin-Rezeptoren, auch Zusammenhänge zwischen Bindungsaffinität an die Rezeptoren und der antipsychotischen Wirkung der Pharmaka wurden berichtet (Creese et al., 1976; Seeman et al. 1976).

Durch Gabe des Dopaminagonisten Amphetamin konnten Positiv- und Negativsymptome, bei schizophrenen Patienten hervorgerufen werden. Eine anschließende Behandlung mit Haloperidol brachte eine Besserung der Positivsymptomatik, nicht aber der Negativsymptomatik. Es existieren allerdings auch Studien, die eine Verbesserung sowohl der Negativ- als auch der Positivsymptomatik unter neuroleptischer Therapie fanden. Befunde, nach denen schizophrene Patienten mit vorherrschender Negativsymptomatik auf eine Kombinations-therapie von Neuroleptika und Amphetamin mit einer Besse-

rung der Symptomatik reagierten, weist auf die Komplexität des Dopaminsystems hin. So wird heute nicht mehr von einer allgemeinen Übererregbarkeit des dopaminergen Systems, sei es durch ein vermehrtes Angebot körpereigener halluzinogener Stoffe oder eines verminderten Abbaus von Dopamin, sondern von einem mesolimbisch-mesokortikalen Ungleichgewicht ausgegangen. Einige Befunde sprechen dafür, daß die Ursache der Negativsymptomatik in einem dopaminergen Defizit im frontalen Kortex und die schizophrene Positivsymptomatik in einem dopaminergen Überschuß im mesolimbischen Bereich zu suchen sein könnten.

In den letzten Jahren entwickelte sich jedoch eine noch differenziertere Betrachtungsweise. Inzwischen werden verschiedene Neurotransmittersysteme und deren Interaktionen in komplexen Wechselwirkungen diskutiert. Eine Beteiligung serotogener, GABAerger, glutamaterger, cholinerg oder peptider Systeme wird angenommen (Rao und Möller 1994, Kornhuber und Weller 1994).

Der am häufigsten vorkommende kortikale Neurotransmitter ist Glutamat, gefolgt von GABA. Diese beiden Neurotransmittersysteme stellen den Hauptteil der kortikalen Neurone. Im Hinblick auf die Pathogenese der Schizophrenie dürften diese beiden Transmittersysteme, sofern sie involviert sind, nur in einem begrenzten Umfang gestört sein, da ansonsten eine neurologische Symptomatik zu erwarten wäre, die der psychotischen ebenbürtig sein dürfte. Das glutamaterge System ist eng mit dem dopaminergen verbunden, und im Grunde stellt die Glutamathypothese eine Erweiterung der Dopaminhypothese dar. So führt eine Reduktion der dopaminergen Funktionen zu einer Verminderung psychomotorischer Funktionen, während Glutamat eine hierzu antagonistische Wirkung entfaltet.

Unter der Berücksichtigung, daß depressive Syndrome und Negativsyndrome klinische Ähnlichkeiten aufweisen, muß auch eine mögliche Störung des serotonergen System diskutiert werden. Hinzu kommt die Beobachtung der guten therapeutischen Wirksamkeit von Clozapin auf die Negativsymptomatik. Clozapin wirkt sowohl auf die 5-HT₂ - sowie auf die D₂-Rezeptoren (Kane et al. 1988). Außer diesen Hinweisen liegen bisher allerdings kaum Daten vor, die eine spezifische Involvierung des Serotoninsystems in die Pathogenese der schizophrenen Negativsymptomatik nahelegen. Schließlich wird dem cholinergen System eine Bedeutung in der Entwicklung der Negativsymptomatik zugewiesen. Hierzu existieren allerdings ebenfalls kaum experimentelle oder klinische Ergebnisse.

Neuroendokrinologische Befunde

In den physiologischen Abläufen des menschlichen Organismus spielen Hormone eine wichtige Rolle, und bei depressiven Erkrankungen werden Störungen des Neuroendokriniums von einigen Forschergruppen als möglicher pathogenetischer Faktor angesehen. Es ist deshalb nicht weiter verwunderlich, daß auch bei der Schizophrenie und speziell der schizophrenen Negativsymptomatik, für die Suche nach möglichen

pathogenetisch bedeutsamen Einflüssen die Neurendokrinologie einen breiten Raum einnimmt.

Mit Hilfe des Apomorphin-Tests, bei dem die Wachstumshormon-(GH-)Ausschüttung nach Gabe des Dopamin-Agonisten Apomorphin gemessen wird, kann die Empfindlichkeit der Dopamin-Rezeptoren, vor allem der D2-Rezeptoren, getestet werden. Die GH-Ausschüttung war im Vergleich zu gesunden Kontrollen bei schizophrenen Patienten mit Positivsymptomatik erhöht. Chronisch schizophrene Patienten mit vorherrschender Negativsymptomatik zeigten hingegen eine verminderte GH-Sekretion (Müller-Spahn 1984). Da bekannt ist, daß Dopamin die GH-Ausschüttung fördert und diese Untersuchungen mit Dopamin-Agonisten durchgeführt wurden, können diese Ergebnisse im Kontext der Dopaminhypothese der Schizophrenie gesehen werden.

Es fanden sich auch Zusammenhänge zwischen erniedrigten Prolaktinspiegeln und psychotischen Symptomen.

Einen protektiven Einfluß hinsichtlich schizophrener Erkrankungen scheint das Sexualhormon Östrogen zu besitzen, zumindest wird eine Erklärung für das unterschiedliche Ersterkrankungsalter von Männern und Frauen von einigen Autoren in der Wirkung des Östrogens gesehen. Auch Ergebnisse von Tierversuchen stützen diese Ansicht. Als Wirkmechanismus wird eine Reduktion der Sensitivität der D2-Rezeptoren durch Östrogen und ein Neuroleptika-ähnliches Profil angenommen (Häfner und Mauerer 1991, Riecher-Rössler 1995).

Genetische Befunde

Schon Kraepelin wies darauf hin, daß bei psychiatrischen Erkrankungen eine familiäre Häufung auftritt, die als Hinweis auf eine Vererbung gewertet werden kann. Dabei ging er davon aus, daß diesen psychopathologischen Störungen "natürliche Krankheiten" zugrunde liegen. Seit Kraepelins Versuch einer klinischen Bestimmung des schizophrenen Syndroms wurden eine Fülle von Studienergebnissen zusammengetragen, die einen genetischen Übertragungsmodus der Schizophrenie nahelegen. Bereits 1916 publizierte Ernst Rüdin eine Arbeit über das Erkrankungsrisiko von Blutsverwandten schizophrener Patienten, wobei ein Großteil der Patienten von Kraepelin selbst diagnostiziert worden war. In die Untersuchung wurden 701 Verwandte mit nicht erkrankten Eltern aufgenommen und ein Erkrankungsrisiko von 4,5% festgestellt. Informationen über 14000 Verwandte von schizophrenen Probanden, wobei jeweils ein Vertreter aus der jüngeren und einer aus der älteren Generation stammte, wurden 1938 von Kallmann zusammengefaßt. Bereits damals wurde für die Kinder schizophrener Patienten ein Erkrankungsrisiko von 16,4 % und für sonstige Verwandte ersten Grades von 11,5 % gefunden. Eine eindrucksvolle Zwillingsstudie wurde 1928 von H. Luxenburger veröffentlicht. Im Rahmen dieser Studie erfaßte er unter 6443 Patienten mit der Diagnose einer "Dementia praecox" auch 106 Zwillinge. Er fand einen Anteil konkordanter Zwillinge in 60%. Schon diese frühen Studien lieferten Daten, welche für die Risikobestimmungen bedeutsam waren. Diese Ergebnisse können auch als ein Hinweis

auf eine ätiologische Heterogenität interpretiert werden, allerdings kann auch eine – möglicherweise von Co-Faktoren abhängige – unterschiedliche Penetranz der Erkrankung die Differenzen erklären.

In den vergangenen Jahrzehnten wurden vor allem in Skandinavien umfangreiche Familienuntersuchungen durchgeführt (Gottesman 1996). Es zeigte sich, daß in der Allgemeinbevölkerung das Risiko, an einer Schizophrenie zu erkranken unter 1% liegt und bei Verwandten ersten Grades bis zu 17% beträgt. Diese Ergebnisse belegen, daß genetischen Faktoren in der Pathogenese der Schizophrenie eine wesentliche Bedeutung zukommt. Jedoch ist die Spezifität der Vererbung für das Krankheitsbild der Schizophrenie fraglich, da bei einer Großzahl von schizophrenen Patienten andere Erkrankungen aus dem psychiatrischen Fachgebiet im Sinne einer Komorbidität diagnostiziert wird. Hinzu kommt die Beobachtung, daß in betroffenen Familien häufig nicht nur Schizophrenien, sondern auch affektive Psychosen, Persönlichkeitsstörungen etc. zu finden sind. Diese Annahme wird durch Studien, die nur selten eine Übereinstimmung zwischen abnormen biologischen Befunden und diagnostizierten Krankheitsbildern aufweisen, untermauert (Ackenheil und Bondy 1996). Die Ergebnisse dieser Familienstudien wurden durch Zwillingsuntersuchungen bestätigt, die eineiige, also genetisch identische Zwillinge mit zweieiigen Zwillingen verglichen. Die Konkordanz beträgt im Mittel bei den eineiigen Zwillingen 48% im Gegensatz zu zweieiigen mit nur 16%, das dem Risiko von Geschwistern allgemein entspricht.

Die Untersuchungen der letzten Jahre konnten jedoch die Art der Vererbung nicht aufklären. Würde es sich um einen größeren Gendefekt handeln, einem sogenannten "major gene effect" mit hoher Penetranz, müßte die Konkordanz bei eineiigen Zwillingen sehr viel höher sein (Kaufmann et al. 1996). Aus diesem Grund wird am ehesten eine Beteiligung einzelner Gene (oligogenic model) angenommen, die eine geringe Penetranz aufweisen, sich jedoch in ihren Effekten addieren und zusammen mit anderen Faktoren zur Schizophrenie prädisponieren.

Neuropathologie und bildgebende Verfahren

Seit Beginn dieses Jahrhunderts war die Schizophrenie Gegenstand intensiver neuroanatomischer Studien – Cecile und Oskar Vogt bauten nach dem ersten Weltkrieg die berühmte Vogt'sche Sammlung auf, in München wurde von E. Kraepelin ein neuropathologisches Laboratorium eingerichtet, das mit Namen wie Franz Nissl oder Aloys Alzheimer verbunden ist. Eindeutige und spezifische, von verschiedenen Untersuchern reproduzierte neuroanatomische Veränderungen konnten allerdings bis heute nicht belegt werden. Erst durch den Einsatz der modernen bildgebenden Verfahren – vor allem des hochauflösenden Magnet-Resonanz-Tomographen, mit dessen Hilfe sich auch diskrete Veränderungen darstellen lassen, änderte sich die Situation dahingehend, daß im Gruppenvergleich einige Abweichungen gefunden wurden. Erweiterungen der inneren und äußeren Liquorräume wurden von verschiedenen Autoren beschrieben. Diese Veränderungen schei-

nen nach der Erstmanifestation im Krankheitsverlauf – abgesehen von Alterseffekten - nicht weiter zuzunehmen. Einen Zusammenhang mit der Krankheitsdauer ließ sich bisher nicht nachweisen. Zwischen der Erweiterung der inneren Liquorräume (Ventrikelerweiterung) und der prämorbid sozialen Anpassung allerdings ließ sich ein Zusammenhang bei schizophrenen Patienten berechnen, welcher auf einen ungünstigen Verlauf hinweist. Diese Untersuchung beschreibt einen um so ungünstigeren Langzeitverlauf der Erkrankung, je ausgeprägter die Ventrikelerweiterung war (van Os et al. 1995). Ferner soll das Ausmaß der Ventrikelerweiterung ein guter Prädiktor für den Erfolg einer längerfristigen Behandlung und den Verlauf der Erkrankung sein (van Os et al. 1995, Raz et al. 1993). Diese Befunde legen die Vermutung nahe, daß es sich bei schizophrenen Erkrankungen um keine progressive degenerative Hirnerkrankung handelt. Dies führt zu der Annahme, daß eher eine früh erworbene Hypoplasie vorliegt (Weinberger 1987; Bogerts 1991; McCarley et al. 1996). Van Horn und McManus (1992) kamen hingegen nach einer Metaanalyse von 39 Studien zu dem Schluß, daß die Bedeutung der Ventrikelerweiterung überschätzt wird. In jüngeren Studien, welche unter methodischen Aspekten sorgfältiger durchgeführt wurden, fällt der Unterschied zwischen schizophren Erkrankten und Kontrollpersonen geringer aus.

In den letzten Jahren richtete sich der Fokus des Interesses zunehmend auf das limbische System - auch aufgrund besserer Kenntnisse der funktionellen Aufgaben des Systems. Es fanden sich u.a. Befunde wie eine Volumenreduktion, eine verminderte Zellzahl, Konfigurationsanomalien oder zytoarchitektonische Veränderungen (Bogerts 1993; 1995, Bogerts und Liebermann 1993; Travis und Kervin 1997). Außerhalb des limbischen Systems wurden Veränderungen im Thalamus, Corpus callosum, Pallidum sowie im Locus coeruleus und der Substantia nigra beschrieben. Die morphologisch-anatomischen Befunde aus dem limbischen System werden heute mit den Kenntnissen aus der Physiologie zur Funktion dieser Strukturen in Beziehung gesetzt. Das limbische System nimmt eine zentrale Stellung in der Informationsverarbeitung ein. Störungen der limbischen Vermittlerfunktion zwischen neokortikal-kognitiven Aktivitäten und dem Septum-Hypothalamus-Hirnstammbereich führen zu einer Dissoziation zwischen höheren kognitiven Prozessen und elementaren emotionalen Reaktionen, wie sie typischerweise bei schizophrenen Patienten beobachtet werden.

Ein Zusammenhang zwischen einer vorangegangenen Neuroleptikabehandlung und den Ventrikelerweiterungen bzw. den morphologischen Veränderungen im limbischen System konnte in keiner computertomographischen-, MRT- oder Post-mortem-Studie nachgewiesen werden (Bogerts 1995). Dagegen liegen mehrere Befunde vor, daß eine Behandlung mit klassischen Neuroleptika möglicherweise zu einem disinhibitorischen Effekt und einer dadurch verursachten Aktivitätshypertrophie, schließlich jedoch zu einer Volumenvergrößerung der Basalganglien führt (Chakos et al. 1994).

Ergebnisse, die durch die Auswertung von strukturbildgebenden Verfahren zusammen mit anderen Untersuchungsmethoden gewonnen wurden, weisen darauf hin, daß neben

genetischen Faktoren und Geburtskomplikationen auch saisonale Einflüsse, wie das erhöhte Risiko einer viralen Exposition in den Wintermonaten, eine Rolle für die makroskopisch feststellbaren hirnanatomischen Veränderungen spielen können (Cannon et al. 1993, Amato 1994). Häfner (1995) konnte, zumindest was die Komplikationen während der Schwangerschaft oder Geburt betrifft, keinen Zusammenhang mit dem Erkrankungsrisiko finden.

Neurophysiologie

Störungen der Aufmerksamkeit und der Informationsverarbeitung gehören zu den zentralen Symptomen bei schizophrenen Erkrankungen. Die Ursachen dieser Störungen wurden deshalb auf der Suche nach biologischen Markern wiederholt untersucht.

Historisch am Anfang stehen die Untersuchungen von Augenbewegungen. Schon im Jahre 1908 untersuchten Diefendorf und Dodge die Augenbewegungen von Patienten mit Dementia praecox, nach heutiger Nomenklatur also von Patienten mit einer Schizophrenie. Störungen in der Latenz der langsamen Augenfolgebewegungen interpretierten sie im Sinne einer zentralnervösen Störung (Dodge, 1903; Diefendorf und Dodge, 1908).

Die aus historischer Sicht interessanteste und aufschlußreichste Arbeit wurde 1934 von Couch und Fox durchgeführt. Sie folgerten, daß Störungen der Augenbewegungen die Aufmerksamkeitsstörung bzw. den Motivationsverlust der psychiatrischen Patienten widerspiegelt. Danach verflachte das Interesse an der systematischen Untersuchung von Augenbewegungen bei Patienten mit schizophrenen Psychosen.

Erst im Jahre 1973 erlebte dieser Forschungsbereich durch die Arbeit von Holzman und Mitarbeiter eine Renaissance. Diese Arbeitsgruppe konnte zwar Störungen der langsamen Augenfolgebewegungen nachweisen, bei den schnellen, der visuellen Orientierungsreaktion entsprechenden Sakkaden, fanden sie jedoch keine Auffälligkeiten. Holzman und Mitarbeiter führten auch sehr intensiv Familienstudien durch, bei denen 40 % der Verwandten ersten Grades ebenfalls Auffälligkeiten zeigten (Holzman et al. 1974).

Diese auch in Hinblick auf die Genetik der Schizophrenie sehr interessanten Ergebnisse wurden in anderen Studien bestätigt (Shagass et al. 1974, Cegalis 1979, Gambini et al. 1992).

Siever und Mitarbeiter (1989) und Keefe und Mitarbeiter (1989) konnten durch Untersuchungen an gesunden Probanden zeigen, daß die Augenbewegungen, wenn es sich um Probanden mit schizotypischen Charakterzügen oder neuropsychologischen Defiziten, z.B. Aufmerksamkeitsstörungen, handelte, beeinträchtigt waren. Mittlerweile zählen die Störungen der langsamen Augenfolgebewegungen bei schizophrenen Patienten zu den mit am besten untersuchten Parametern. Die Vielfalt der bisher erhobenen Untersuchungsbefunde ist nur noch mit Mühe zu überblicken (Clementz und Sweeny, 1990). Es ist aber festzuhalten, daß es auch in diesem gut untersuchten Bereich grundlegende Unsicherheiten und Widersprüchlichkeiten gibt.

Mit der Einführung der Elektroenzephalographie wurde diese Methodik auch bei schizophrenen Patienten zunehmend eingesetzt. EEG-Veränderungen wurden schon seit längerem beschrieben. Eine Dominanz langsamer Wellen über dem frontalen Kortex zeigt sich in der topographischen EEG-Darstellung (Ihl und Maurer 1995), jedoch handelt es sich hier um keinen spezifischen Befund. EEG-Mapping-Untersuchungen - eine Methode, bei der mit bis zu 32 Kanälen Hirnströme abgeleitet werden und mit der die elektrische Oberflächenaktivität über dem gesamten ZNS "kartiert" werden kann - erbringt unter Ruhebedingungen kaum Befunde, die zum pathophysiologischen Verständnis psychischer Erkrankungen beitragen. Anders hingegen unter Stimulationsbedingungen, z.B. akustischen Reizen, kognitiven Aufgaben etc. Hier fand sich eine charakteristische "Nicht-Reaktivität" im Bereich der Alpha-Wellen, während gesunde Probanden, insbesondere bei der Lösung komplexer Aufgaben, eine charakteristische Blockade der Alpha-Wellen zeigen (Günther et al. 1998).

Unter den ereigniskorrelierten Hirnpotentialen, mit denen die Aufmerksamkeit und Informationsverarbeitung untersucht wurden, kommt der P-300-Komponente eine besondere Bedeutung zu. Diese ist nach ca. 300 ms nach einem aufgabenrelevanten Signalton mit EEG-Elektroden von der Kopfhaut abzuleiten. Diese Komponente kann Änderungen der kortikalen neuronalen Funktionen aufzeigen. Bei schizophrenen Patienten, aber auch bei anderen psychischen Störungen wurden sowohl Amplitudenverminderungen als auch Latenzverzögerungen gefunden (Schreiber und Kornhuber 1995, Ito et al. 1990, Hegerl et al. 1995).

Schizophrenie und Immunsystem

Eine entzündliche Pathogenese der Schizophrenie wird seit vielen Jahren diskutiert, zumindest für eine Untergruppe von Patienten. Befunde aus Untersuchungen von Blut und Liquor cerebrospinalis geben indirekte Hinweise auf Entzündungsreaktionen (Lehmann-Facius, 1939), eine intensivere Forschung auf diesem Gebiet ist allerdings erst möglich, seit die Funktionen und das Zusammenspiel der humoralen und zellulären Komponenten der Abwehrreaktion detaillierter bekannt sind und mit modernen Methoden bestimmt werden können. Deshalb stellt die Psychoneuroimmunologie ein relativ junges Forschungsgebiet dar. In den letzten Jahren konnten einige vielversprechende Befunde erhoben werden. So wurde von mehreren Arbeitsgruppen beispielsweise eine Erhöhung löslicher Interleukin-2-Rezeptoren und aktivierter B-Zellen (CD5+) im Blut, Antikörper gegen verschiedene Strukturen des ZNS im Serum von schizophrenen Patienten sowie eine Erhöhung der T-Zellen (CD3+) und der T-Helferzellen (CD4+) und schließlich eine erniedrigte Suppressorzellaktivität bei unbehandelten schizophrenen Patienten beschrieben (Müller et al. 1991). Diese Ergebnisse werden im Kontext der Autoimmunhypothese der Schizophrenie diskutiert, zumal klinische Parallelen zwischen Schizophrenie und Autoimmunerkrankungen wie schubhafter Verlauf, genetische Vulnerabilität und häufig ein Krankheitsbeginn im frühen Lebensalter ebenfalls auf Gemeinsamkeiten hinweisen. Positi-

ve Korrelationen zwischen Psychopathologie und Auffälligkeiten des Immunsystems zeigten sich bei Patienten, die einen ungünstigeren Therapieverlauf aufweisen (Müller et al. 1990). Im Liquor cerebrospinalis wurden gegenüber Gesunden höhere Spiegel von Zytokinen gemessen, die für eine Aktivierung des Immunsystems verantwortlich sind, insbesondere von Interleukin-2. Letzteres scheint auch ein reliabler Prädiktor für einen schizophrenen Rückfall darzustellen (McAllister et al. 1995). In Hinblick auf die Virushypothese der Schizophrenie - Viren könnten eine Ursache für Immunreaktionen im Blut bzw. Liquor darstellen - wurde der Liquor von schizophrenen Patienten auf Antikörper gegen verschiedene Viren, vor allem Cytomegalie-, Herpes-simplex-, Borna, Influenza- oder Retroviren untersucht (Kaschka 1989). Bisher war diese Hypothese jedoch durch empirisch-immunologische Daten nicht zu sichern. Neuere Ergebnisse weisen auf die mögliche Beteiligung von Kompartimentierungsphänomenen hin: Während normalerweise das periphere Immunsystem und Immunreaktionen im ZNS durch die Blut-Hirn-Schranke funktionell voneinander getrennt sind, kann eine Störung der Blut-Hirn-Schrankenfunktion zu veränderten Reaktionen im jeweiligen Kompartiment führen (Müller und Ackenheil 1998).

Psychosoziale Faktoren

Zu den psychosozialen Faktoren zählen Konzepte, die sich auf längerfristige Belastungen, wie den elterlichen Kommunikationsstil beziehen, sowie Konzepte zu kritischen Lebensereignissen.

Die Bedeutung der familiären Kommunikation für die Entstehung schizophrener Erkrankungen hat in den letzten Jahren zu kontroversen Ansichten geführt (Schaub 1993). Die Suche nach spezifischen psychosozialen Faktoren, die die schizophrene Symptomatik bedingen, bezog sich auf familiäre Kommunikationsmuster zwischen den Eltern, auf Einstellungen gegenüber dem Kind, sowie auf Persönlichkeitseigenschaften und Verhaltensweisen der Eltern. Das psychoanalytische Konzept der schizophrenogenen Mutter von Fromm-Reichmann (1948) besagt, daß ihr abweisendes, bindungsunfähiges und nicht adäquat auf die Bedürfnisse des Kindes eingehendes Verhalten die spätere schizophrene Symptomatik bedingt. In den 60er Jahren diskutierten insbesondere drei Familientheorien den Einfluß der Familie auf schizophrene Störungen. Die "double-bind" Hypothese der Forschergruppe um Bateson (1956) gehört wohl zu den populärsten Hypothesen, die sich auf gestörte familiäre Beziehungen als entscheidene Determinanten für die Entwicklung einer Schizophrenie beziehen. Von diesem Denkmodell nahmen viele spätere Theorien ihren Ausgang. Demzufolge liegt ein wichtiger Faktor für die Entwicklung einer schizophrenen Denkstörung darin, das lebensnotwendige Bezugspersonen das Kind unausweichlich mit paradoxen Kommunikationsmustern konfrontieren, die es in einen unerträglichen, gleichwohl unlösbaren Konflikt verstricken. Wegen dieses Kommunikationsstils der Mutter und der fehlenden Intervention des Vaters können die kindlichen Bedürfnisse nach Kom-

munikation und Bestätigung seiner Person nicht erfüllt werden. Watzlawik (1980) griff diese Hypothese auf und wertete eine schizophrene Erkrankung als die einzig mögliche Reaktion auf einen absurden und unhaltbaren zwischenmenschlichen Kontext. Die Theorie der familiären „Pseudogegenseitigkeit“ von Wynne und Singer (1965) besagt, daß aufgrund des gestörten Kommunikationsmusters eine adäquate Entwicklung verhindert wird. Die Theorie des „marital schism“ und „marital skew“ von Lidz et al. (1965) verweist auf Beziehungsstörungen der Eltern, die ihrerseits pathologische Bündnisse zwischen einem Elternteil und dem Patienten zur Folge haben, die wiederum zu einer schizophrenen Störung disponieren. Bei allen das elterliche Verhalten als pathogen beschreibenden Theorien muß kritisch hinterfragt werden, ob nicht Besonderheiten des elterlichen Verhaltens eine Reaktion auf die prämorbid, krankheitsbedingten Auffälligkeiten des Kindes sind. Die genannten Theorien waren damals zwar recht populär, werden heute aber in dieser Allgemeinheit als nicht haltbar angesehen (Davison und Neale 1994).

Einfluß des Familienklimas

Die neueren Theorien zu familiären Kommunikationsstörungen werten ein ausgeprägtes emotionales Engagement („High Expressed Emotion“; „HEE“), das durch eine sehr kritische bis hin zu einer feindseligen oder einer überfürsorglichen Einstellung gegenüber dem Patienten geprägt ist, nicht als ursächlichen Faktor für die Erkrankung des Patienten, jedoch als möglichen ungünstigen Einfluß auf den weiteren Krankheitsverlauf (Mari und Streiner 1994, Bebbington und Kuipers 1994). Untersuchungen belegen, daß Patienten mit schizophrenen Störungen neun Monate nach ihrer stationären Entlassung in ein sehr emotionales Familienklima 3-4 mal so häufig einen Rückfall erleiden, verglichen mit einem weniger emotionalen Klima (z.B. Vaughn und Leff 1976). Als mögliche Schutzmaßnahmen haben sich eine Reduktion der Kontaktdichte, aber insbesondere familienbezogene Interventionen bewährt. Es handelt sich hierbei aber um kein schizophreniespezifisches Konzept, da sich auch bei depressiven und bipolaren Störungen unter einem ausgeprägten familiären Engagement eine erhöhte Rezidivgefährdung abzeichnet (z.B. Hooley 1986, Priebe et al. 1989).

Anhand verschiedener Forschungsansätze wollte man Aufschluß über die Rolle genetischer und umweltbedingter Faktoren bei der Genese schizophrenen Störungen gewinnen. Adoptionsstudien können hierzu beitragen, indem sie Verwandte untersuchen, die in unterschiedlichen familiären Bedingungen aufwachsen, oder aber Individuen, die unter den gleichen familiären Bedingungen aufwachsen, jedoch nicht blutsverwandt sind (z.B. Rosenthal et al. 1971, Kety 1988). Wengleich einige dieser Studien methodische Unzulänglichkeiten aufweisen, legten Tienari und Mitarbeiter (1994) mit ihrer finnischen Adoptionsstudie eine sehr interessante und methodisch wertvolle Studie vor. Die ursprüngliche Stichprobe bezog sich auf 1947 Frauen mit schizophrenen Störungen. Alle Mütter, die ihre Kinder zur Adoption freigegeben hatten, wurden identifiziert. 345 Adoptivfamilien wurden empirisch

untersucht. Insgesamt wurden 155 Index- und gematchte 186 Kontroll-Familien in die Studie aufgenommen. Im Gegensatz zu den früheren Adoptionsstudien wurden die Adoptiv-Herkunftsfamilien genau studiert und, sofern möglich, auch die biologischen Eltern mittels persönlicher standardisierter diagnostischer Interviews untersucht.

Die Mütter der 155 Index-Adoptierten wurden als schizophren, paranoid-psychotisch oder atypisch psychotisch eingestuft. Kinder schizophrener Mütter erkrankten auch in einer Adoptionsfamilie signifikant häufiger an schizophrenen Störungen, funktionalen Psychosen und schweren psychiatrischen Störungen im Vergleich zu den Kindern der Kontrollgruppe (Tienari et al. 1994). Diese Ergebnisse unterstützen die Hypothese, daß das Aufwachsen in gesunden Familien möglicherweise das vulnerable Kind beschützt hat, psychotisch zu erkranken, während in gestörten Familienverhältnissen das vulnerable Kind noch empfindlicher auf seine dysfunktionale Erziehung reagierte.

Am Rande erwähnt seien Untersuchungen zum Einfluß sozialer Faktoren, deren Bedeutung sich für die Ätiologie einer schizophrenen Störung jedoch nicht erhärtet haben. Es zeigte sich ein erhöhtes Auftreten von schizophrenen Störungen in niedrigeren sozialen Schichten, wobei dieses Phänomen im Sinne der „Drift-Hypothese“ als sozialer Abstieg nach der Erkrankung erklärt werden konnte. Auch die Etikettierungstheorie (Scheff 1966), wonach durch diagnostische Festschreibung das abweichende Verhalten stabilisiert und der Patient sich nunmehr gemäß den stereotypen Vorstellungen eines psychisch Kranken verhält, wurde bald verworfen.

Belastende Lebensereignisse

Seit den 60er Jahren wird zudem im Rahmen der „Life-event-Forschung“ intensiv der Frage nachgegangen, ob bestimmte Ereignisse im Leben eines Menschen verursachend, auslösend und/oder förderlich für das Auftreten von Krankheiten und bestimmend für deren Verlauf sind. Eine Gruppe von Forschern vertrat die Ansicht, daß belastende Ereignisse für die Auslösung einer schizophrenen Störung genügen („formativer Effekt“), während andere eine zusätzliche biologische Prädisposition forderten („Triggering Hypothese“). Die erste kontrollierte Life-Event-Studie von Brown und Birley (1968) zeigte bei 50 schizophrenen Patienten eine signifikante Häufung kritischer Lebensereignisse innerhalb von drei Wochen vor Ausbruch einer Episode. Nachfolgende Studien (z.B. Dohrenwend et al. 1987; Das et al. 1997) erbrachten jedoch im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe keine deutlich höheren Belastungen vor der ersten Krankheitsepisode. Der Ausbruch der Schizophrenie erfolgt somit auf unspezifische, objektiv weniger traumatische Streßsituationen, die aber für den Betroffenen aufgrund ihrer Anhäufung oder der subjektiven Gewichtung eine erhebliche Belastung darstellen (z.B. Norman und Malla 1993a,b). In den neueren Konzepten wird der subjektiven Bewertung des Lebensereignisses durch den Betroffenen mehr Bedeutung beigemessen. Bei depressiven Störungen spielen allerdings belastende Lebensereignisse (ins-

besondere Verlusterlebnisse) für den Krankheitsausbruch eine bedeutend größere Rolle als bei schizophrenen Störungen.

Die Widersprüche innerhalb der Life-event-Forschung bei Schizophrenien hängen mit der Heterogenität der Stichproben und dem unterschiedlichen methodischen Vorgehen zusammen. Es besteht zudem oft die Gefahr von Scheinbeziehungen zwischen dem Auftreten von Krankheiten und kritischen Lebensereignissen. So können die Ergebnisse oft auch in umgekehrter Reihenfolge interpretiert werden, z.B. die Zunahme von kritischen Lebensereignissen vor der Erkrankung kann auch bereits Folge des eigentlichen Krankheitsprozesses sein (z.B. Verlust des Arbeitsplatzes). Der Zusammenhang zwischen psychosozialen Stressoren und Krankheitsausbruch ist zudem nicht unifaktoriell zu sehen, sondern wird durch intervenierende Variablen, wie z.B. Bewältigungsverhalten, Persönlichkeitsmerkmale oder soziale Unterstützung kompliziert.

Vulnerabilitäts-Streß-Modell

Das Vulnerabilitäts-Streß-Modell (Zubin & Spring 1977) und seine Weiterentwicklungen (Nuechterlein 1987, Yank et al., 1993) haben in den letzten Jahren für das Verständnis schizophrener Erkrankungen an Bedeutung gewonnen (Schaub und Brenner 1996). Diese interaktiven, mehrschichtigen Modelle bilden die Grundlage für spezifische Annahmen zur Ätiologie, den Verlauf der Erkrankung, sowie psychosoziale und psychopharmakotherapeutische Behandlungsansätze. Aufgrund der vielfach bestätigten Relevanz neurobiologischer, psychologischer und sozialer Faktoren für das Auftreten und den Verlauf schizophrener Erkrankungen können schizophrene Störungen im Sinne eines biopsychosozialen Krankheitskonzeptes verstanden werden. Vulnerabilität wird vereinfacht als eine in der Person verankerte, genetisch, biochemisch oder durch Geburtstrauma bedingte Disposition, Anfälligkeit oder Sensibilität gewertet. Unterschiede in der Informationsverarbeitung, die auf genetisch determinierten und/oder früh erworbenen Variationen der zerebralen Struktur und/oder Physiologie basieren, interagieren wiederum mit Umweltfaktoren bei der Transformation der biologischen Normabweichungen in manifeste Krankheitssymptome. Vulnerabilität als relativ stabiles, den Zeitablauf überdauerndes Merkmal (trait) wird in diesen Modellen von Episoden der schizophrenen Erkrankung als instabilen, wechselnden Zuständen (states) abgegrenzt (Zubin & Spring, 1977). Belastungen bzw. Stressoren kommen in diesem Modell vorrangig auslösende Funktion zu. Stark emotionale Beziehungen zu wichtigen Personen in einem kritischen oder emotional überinvolvierten Familienklima, eine überstimulierende soziale Umwelt sowie kritische Lebensereignisse können solche Belastungen sein.

Als Protektoren gelten eine gute soziale Integration und stabiprä-morbide Persönlichkeit, wobei zusätzlich der Bewältigungskompetenz, sowie Überzeugungen der persönlichen Selbstwirksamkeit („self-efficacy“, Bandura 1977) eine wichtige Rolle zukommt.

Literatur

- Ackenheil M, Bondy B: The value of biological markers in genetic research. In: Mendlewicz J, Papadimitriou GN (Hsg). *Clinical psychiatry. Mental disorders*. Bailliere Tindall, London 1996;135-148.
- Amato T, Rochet T, Dalery J, Chauchat JH, Martin JP, Marie-Cardine M: Seasonality of birth and ventricular enlargement in chronic schizophrenia. *Psychiatry Res*, 1994;55:65-73.
- Bandura A: Self-efficacy: toward a unifying theory of behavioral change. *Psych Review* 1977;84,191-215.
- Bateson G, Jackson DD, Halyey J, Weakland J: Towards a theory of schizophrenia. *Behav Science* 1956;1:251-264.
- Bebbington P, Kuipers L: The predictive utility of expressed emotion in schizophrenia: an aggregate analysis. *Psychol Med* 1994; 24,707-718
- Bogerts B, Liebermann J: Neuropathology in the study of psychiatric disease. In: Costa de Silva ACJ, Nadelson CC (eds.): *International review of psychiatry*. American Psychiatric Press, Washington 1993;1:515-555.
- Bogerts B: Hirnstrukturelle Untersuchungen an schizophrenen Patienten. In: Lieb K, Riemann D, Berger M (ed.): *Biologisch-psychiatrische Forschung-Ein Überblick*. Fischer Stuttgart 1995;123-144.
- Bogerts B: The neuropathology of schizophrenia: pathophysiological and neurodevelopmental implications. In: Mednick SA, Cannon TD, Barr CE (eds): *Fetal neural development and adult schizophrenia*. Cambridge University Press, 1991;153-173.
- Bogerts, B: Recent advances in the neuropathology of schizophrenia. *Schizophr.Bull.* 1993;19:431-445.
- Brown GW, Birley JTL: Crisis and life change and the onset of schizophrenia. *J Health Soc Behav* 1968;9:203-214.
- Cannon TD, Mednick SA, Parnas J, Schulsinger F, Praestholm J, Vestergaard A: Developmental brain abnormalities in the offspring of schizophrenic mothers. I. Contributions of genetic and perinatal factors. *Arch.Gen.Psychiatry* 1993;50:551-564.
- Cegalis, J.A., & Sweeney, J.A. (1979). Eye movements in schizophrenia: a quantitative analysis. *Biol Psychiatry*, 14, 13-26.
- Chakos MH, Lieberman JA, Bilder RM, Borenstein M, Lerner G, Bogerts B, Wu H, Kinon B, Ashtari M: Increase in caudate nuclei volumes of first-episode schizophrenic patients taking antipsychotic drugs. *Am.J.Psychiatry* 1994;151:1430-1436.
- Clementz, B.A., & Sweeney, J.A. (1990). Is eye movement dysfunction a biological marker for schizophrenia? A methodological review. *Psychol Bull*, 108, 77-92.
- Creese I, Burt DR, Snyder SH: Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological potencies of antischizophrenic drugs. *Science* 1976;192:481-483.
- Das MK, Kulhara PL, Verma SK: Life events preceding relapse of schizophrenia. *Internat J Soc Psychiatry* 1997;43:56-63.
- Davison GL, Neale JM: *Klinische Psychologie*. Weinheim, Psychologie VerlagsUnion 1994.
- Diefendorf, AR, Dodge R: An experimental study of the ocular reactions of the insane from photographic records. *Brain*, 1908;31:453-489.
- Dodge R: Five types of eye movement in the horizontal meridian plane of the field of regard. *Am J Physiol*, 1903; 8:307-329.
- Dohrendwend BO, Shroud PE, Link PE, Martin JL, Skodol A: Overview and initial results from a risk study of depression and schizophrenia. In: Angermeyer MC (ed.): *From social class to social stress: New development in the psychiatry epidemiology*. Berlin, Heidelberg, New York, Springer, 1987, 210-234.
- Fromm-Reichmann F: Notice on the treatment of schizophrenics by psychoanalytic psychotherapy. *Psychiatry* 1948;11:263-272.

- Gambini, O, Scarone, S: Smooth pursuit eye movements and neuropsychological tests in schizophrenic patients: possible involvement of attentional components. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 1992, 241, 333-336.
- Gottesmann II. Blind men and elephants. Genetic and other perspectives on schizophrenia. In: Hall (Hsg) *Genetics and mental illness*. Plenum Press, New York, 1996;51-57.
- Günther W, Trapp W, Haag C, Müller N, Klages U, Steinberg R, Brodie JD: EEG mapping and schizophrenia. IN: Nielzén S, Olsson O (eds.). *Clinical psychoacoustics schizophrenia*. Lund University Press 1998;75-81.
- Häfner H, Maurer K: Are there two types of schizophrenia? True onset and sequence of positive and negative syndromes prior to first admission. In: Marneros A, Andreasen NC, Tsuang MT (ed.): *Negative vs. Positive schizophrenia*. Springer, Berlin Heidelberg New York, 1991.
- Häfner H: Was ist Schizophrenie? In: Häfner H (ed.): *Was ist Schizophrenie?* 1995, Fischer Stuttgart Jena New York.
- Hegerl, U., Juckel, G., Müller Schubert, A., Pietzcker, A., and Gaebel, W. Schizophrenics with small P300: a subgroup with a neurodevelopmental disturbance and a high risk for tardive dyskinesia? *Acta Psychiatr. Scand.* 1995, 91(2):120-125.
- Holzman PS, Proctor LR, Levy DL, Yasillo NJ, Meltzer HY, Hurt SW: Eye-tracking dysfunctions in schizophrenic patients and their relatives. *Arch Gen Psychiatry* 1974;31,143-151.
- Holzman PS, Proctor LR, Hughes DW: Eye-tracking patterns in schizophrenia. *Science* 1973;181:179-181.
- Hooley JM: Expressed emotion and depression: Interactions between patients and high vs. low expressed emotion spouses. *J Abnorm Psychol* 1986;95:237-246.
- Ihl R, Maurer K: Elektrophysiologische Forschung in der Psychiatrie. In: Lieb K, Riedmann D, Berger M (ed.): *Biologisch-psychiatrische Forschung. Ein Überblick*. Fischer Stuttgart, 1995.
- Ito J, Yamao S, Fukuda H, Mimory Y, Nakamura S: The P300 event-related potentials in dementia of the Alzheimer type. Correlations between P300 and monoamine metabolites. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1990;77:174-178.
- Johnstone EC, Crow TJ, Frith CD, Carney MW, Price JS: Mechanism of the antipsychotic effect in the treatment of acute schizophrenia. *Lancet* 1978;1:848-851.
- Kallmann FJ: *The genetics of schizophrenia*. Augustin, New York, 1938.
- Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H: Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch. Gen. Psychiatry* 1988;45:789-796.
- Kaschka WP: Die Virushypothese der endogenen Psychosen. Aktueller Stand der Forschung. In: Saletu B. (Hsg.) *Biologische Psychiatrie*. Thieme, Stuttgart, 1989
- Kaufmann CA, Johnson JE, Pardes H. Evolution and revolution in psychiatric genetics. In: Hall LL (Hsg) *Genetics and mental illness*. Plenum Press, New York, 1996;5-28.
- Keefe RS, Siever LJ, Mohs RC, Peterson AE, Mahon TR, Bergman RL, & Davis KL. Eye tracking, schizophrenic symptoms, and schizotypal personality disorder. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci*, 1989, 239, 39-42.
- Kety SS: Schizophrenic: Illness in the families of schizophrenic adoptees. *Schizophr. Bull* 1988;14:217-222.
- Kornhuber J, Weller M: Aktueller Stand der biochemischen Hypothesen zur Pathogenese der Schizophrenien. *Nervenarzt*. 1994; 65:741-754.
- Lehmann-Facius H: Serologisch-analytische Versuche mit Liquores und Seren von Schizophrenen. *Allg. Z. Psychitrie* 1939;110:232-243.
- Lidz T, Fleck S, Cornelison A: *Schizophrenia and the family*. New York, International Universities Press 1965.
- Luxenburger H: Vorläufiger Bericht über psychiatrische Serienuntersuchungen an Zwillingen. *Z Gesamte Neurol Psychiatr*, 1928;166:297-326.
- Mari JDJ, Streiner DL: An overview of family interventions and relapse on schizophrenia: Meta-analysis of research findings. *Psychol Med* 1994;24:565-578.
- McAllister CG, van Kammen DP, Rehn TJ, Miller AN, Gurklis J, Kelly ME, Yao J, Peters JL: Increases in CSF levels of interleukin-2 in schizophrenia: Effects of recurrence of pschosis and medication status. *Am J Psychiatry* 1995;152:1291-1297.
- McCarley RW, Hsiao JK, Freedman R, Pfefferbaum A, Donchin E: Neuroimaging and the cognitive neuroscience of schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 1996;22:703-725.
- Müller N, Ackenheil M, Hofschuster E, Mempel W, Eckstein R: Cellular immunity in schizophrenic patients before and during neuroleptic treatment. *Psychiatry Res.* 1991;37:147-160.
- Müller N, Ackenheil M: Psychoneuroimmunology and cytokine action in the CNS: implications of psychiatric disorders. *Prog. Neuropsychopharmacol. & Biol. Psychiat* 1998;22:1-33.
- Müller N, Hofschuster E, Ackenheil M: Cellular immunity in schizophrenic patients: Is the elevation of t-cells related to the course of the disease? In: Stefanis GN et al. (eds.): *Psychiatry. A world perspective*. Bd.2. Elsevier Amsterdam, 1990.
- Müller-Spahn F et al.: Neurendocrine effects of apomorphine in chronic schizophrenic patients under longterm neuroleptic therapy and after drug withdrawal: Relations to psychopathology and tardive dyskinesia. *Psychopharmacology* 1984; 84:436-440.
- Norman RMG, Malla AK: Stressful life events and schizophrenia. I. A review of research. *Br J Psychiatry* 1993;62:161-166.
- Norman RMG, Malla AK: Stressful life events and schizophrenia. II. Conceptual and methodological issues. *Br J Psychiatry* 1993;62:166-174.
- Nuechterlein KH: Vulnerability models for schizophrenia: State of the art. In: Häfner I, Gattaz WF, Janzarik W (Hrsg.): *Search for the causes of schizophrenia*. Berlin, Heidelberg, New York, Springer 1987.
- Priebe S, Wildgrube C, Müller-Oerlinghausen B: Lithium prophylaxis and expressed emotion. *Br J Psychiatry* 1989;154:396-399.
- Rao ML, Möller HJ: Biochemical findings of negative symptoms in schizophrenia and their putative relevance to pharmacologic treatment. A review. *Neuropsychobiology* 1994;30:160-172.
- Raz S: Structural cerebral pathology in schizophrenia: regional or diffuse? *J. Abnorm. Psychol.* 1993;102:445-452.
- Riecher-Rössler A: Hat das weibliche Sexualhormon Östradiol eine Bedeutung bei schizophrenen Erkrankungen? In: Häfner H (ed.): *Was ist Schizophrenie?* Fischer, Stuttgart, 1995.
- Rosenthal D, Wender PH, Kety SS, Welner J, Schulsinger F: The adopted-away offspring of schizophrenics. *Am J Psychiat* 1971; 128: 307-311
- Rüdin E: *Zur Vererbung und Neuenstehung der Dementia Praecox*. Springer, Berlin 1916.
- Schaub A, Brenner HD: Aktuelle verhaltenstherapeutische Ansätze zur Behandlung schizophrener Erkrankter. In: Stark A (Hrsg.): *Verhaltenstherapeutische und psychoedukative Ansätze im Umgang mit schizophrener Erkrankter*. Tübingen, DGVT, 1996, 37-65.
- Schaub A: Formen der Auseinandersetzung bei schizophrener Erkrankung. Eine Längsschnittstudie. Frankfurt am Main, Peter Lang, 1993.

- Scheff TJ: Being mentally ill. A sociological theory. New York, Aldine 1966.
- Schreiber H, Kornhuber HH: Biologische Marker in der Psychiatrie: Forschungskonzept und Ergebnisse am Beispiel der Schizophrenie. In: Lieb K, Riedmann D, Berger M (ed.): Biologisch-psychiatrische Forschung. Ein Überblick. Fischer Stuttgart, 1995.
- Seeman P, Lee T, Chau Wong M, Wong K: Antipsychotic drug doses and neuroleptic/dopamine receptors. *Nature* 1976;261:717-719.
- Shagass, C., Amadeo, M., & Overton, D.A. Eye-tracking performance in psychiatric patients. *Biol Psychiatry*, 1974, 9, 245-260.
- Siever, L.J., Coursey, R.D., Alterman, I.S., Zahn, T., Brody, L., Bernad, P., Buchsbaum, M., Lake, C.R., Murphy, D.L. (1989). Clinical, psychophysiological, and neurological characteristics of volunteers with impaired smooth pursuit eye movements. *Biol Psychiatry*, 26, 35-51.
- Tienari P, Wynne LC, Moring J, Lahti I, Naarala M, Sorri A, Wahlberg KE, Saarento O, Seitamaa M, Kaleva M, Laksy K: The Finnish adoptive family study of schizophrenia. Implications for family research. *Br J Psychiat* 1994;164(suppl.23):20-26.
- Travis MJ, Kervin R: Schizophrenia-Neuroimaging. *Curr Opin Psychiatry*, 1997;10:16-25.
- van Os J, Fahy TA, Jones P, Harvey I, Lewis S, Williams M, Toone B, Murray R: Increased intracerebral cerebrospinal fluid spaces predict unemployment and negative symptoms in psychotic illness. A prospective study. *Br.J.Psychiatry* 1995;166:750-758.
- Vaughn CE, Leff J: The influence of family and social factors on the course of psychiatric illness. *Br J Psychiatry* 1976;129:125-137.
- Watzlawik P, Beavin JH, Jackson DD: *Menschliche Kommunikation*. Bern, Huber, 1980.
- Weinberger DR: Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch.Gen.Psychiatry* 1987; 44:660-669.
- Wynne LC. Singer MT: Thought disorder and family relations of schizophrenics: I. Research Strategy. *Arch Gen Psychiatry* 1965;9:191-198.
- Yank GR, Bentley KJ, Hargrove DS: The Vulnerability-Stress-Model of Schizophrenia: *Advances in Psychological Treatment*. Am J Orthopsychiatry 1993;63:55-69.
- Zubin J, Spring B: Vulnerability - a new view of schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 1977;86:103-126.

Dr. med. Michael Riedel

Psychiatrische Klinik
 der Ludwig-Maximilians-Universität
 Nußbaumstr. 7 • 80336 München
 Tel.: (089) 5160 5755
 Fax: (089) 5160 5188
 E-Mail: Riedel@psy.med.uni-muenchen.de