

# Wenn fremde Stimmen das Kommando übernehmen

Schizophrenie beruht auf gestörter Informationsverarbeitung im Gehirn

von Robert Bittner



Sie hören Stimmen, vermuten Botschaften in bedeutungslosen Ereignissen oder fühlen sich ferngesteuert: Die Symptome von Menschen mit einer schizophrenen Störung galten bisher als »uneinfühlbar«, da für Außenstehende nicht nachvollziehbar. Aktuelle neurowissenschaftliche Modelle helfen, die Verwechslung von »eigen« und »fremd« aufzuklären.

**S**chizophrene Psychosen zählen zu den häufigsten psychischen Erkrankungen. Sie manifestieren sich typischerweise in der Jugend oder im jungen Erwachsenenalter. Von allen psychischen Erkrankungen haben sie für die Betroffenen die gravierendsten psychosozialen Folgen. Weiterhin gehören sie zu den Erkrankungen mit den höchsten direkten und indirekten Behand-

lungskosten. Zu den Symptomen zählen Wahnideen, Halluzinationen, Ich-Störungen und formale Denkstörungen. Charakteristisch für die Vollaussprägung von Wahnideen und Halluzinationen im Rahmen akuter psychotischer Krankheitsepisoden ist, dass die Betroffenen diese Phänomene unbeirrbar für real halten. Begleitet werden diese sogenannten Positivsymptome von Negativsymp-

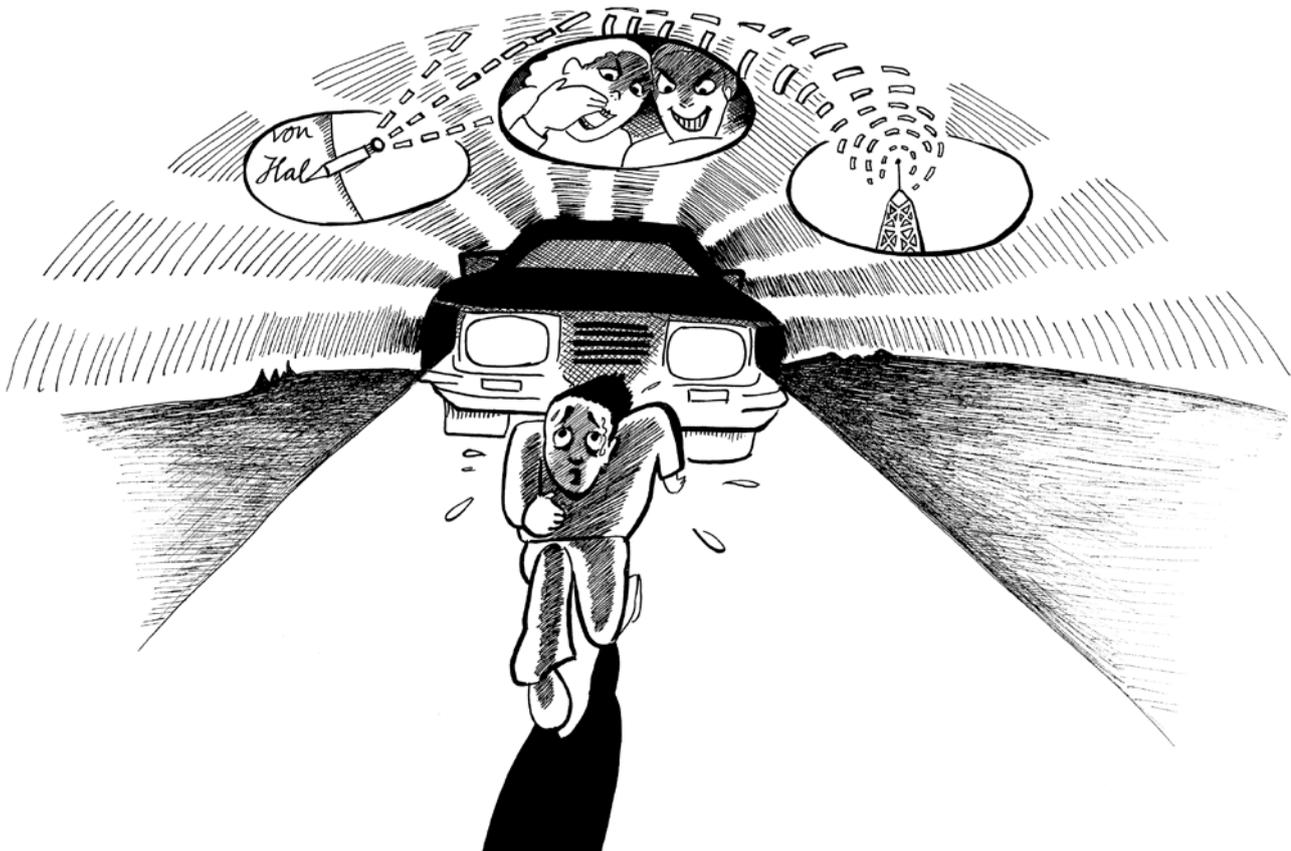
tomen. Dazu zählen beispielsweise Lust- und Freudlosigkeit, Antriebsminderung, sozialer Rückzug und Alogie, eine Wortkargheit, die sich auch in reduziertem Sprachinhalt äußern kann. Der Krankheitsverlauf ist in vielen Fällen durch wiederkehrende akute psychotische Episoden gekennzeichnet. Der ersten Episode geht in der Regel eine mehrjährige Prodromalphase voraus, in der zunächst nur unspezifische Vorläufersymptome in Form von depressiven Beschwerden, Negativsymptomen und einem Leistungsknick zu bemerken sind. Die Pathophysiologie schizophrener Psychosen ist bislang nur teilweise verstanden. Deswegen gibt es bislang lediglich Therapien, welche die Symptome lindern. Weiterhin trägt das unzureichende Verständnis der neurobiologischen Grundlagen mit dazu bei, dass die Stigmatisierung der Erkrankung noch immer weitverbreitet ist. Diese Stigmatisierung vergrößert zum einen das subjektive Leid der Betroffenen, stellt aber auch ein zusätzliches Hindernis für die Behandlung dar.

### Zu starker Abbau von Synapsen

Die bisherige Forschung zeigt, dass schizophrene Psychosen im Kern durch Störungen der Informationsverarbeitung im Gehirn gekennzeichnet sind. [1] Neben genetischen Faktoren spielen auch Umweltfaktoren wie beispielsweise Drogenkonsum und psychosoziale Stressoren wie Gewalterfahrungen und Migration eine wichtige

Rolle. [2] Aktuelle Krankheitsmodelle sehen Störungen der Hirnentwicklung und Hirnreifung als einen wesentlichen pathophysiologischen Mechanismus an. Eine wichtige Rolle scheinen hierbei Störungen bei der Elimination nicht benötigter synaptischer Verbindungen zu spielen. Während der ersten Lebensdekade wird im Gehirn eine große Zahl synaptischer Verbindungen gebildet. Zu Beginn der zweiten Lebensdekade gehört es zur gesunden Reifung des Gehirns, dass insbesondere in der Hirnrinde (Kortex) Synapsen vermehrt abgebaut werden (synaptisches Pruning). Das ist für die Entwicklung motorischer und kognitiver Fähigkeiten von zentraler Bedeutung. Bei schizophrenen Psychosen scheint es zu einem überschießenden synaptischen Pruning zu kommen, wodurch auch eigentlich benötigte Synapsen eliminiert werden. [3]

Interessanterweise haben sich kürzlich Anhaltspunkte dafür ergeben, dass ein etabliertes Risikogen, welches für den Komplementfaktor C4 kodiert, an diesem pathophysiologischen Mechanismus beteiligt ist. Die Risikogenvarianten von C4 führen zur erhöhten synaptischen Expression dieses Proteins. Diese erhöht wiederum die Wahrscheinlichkeit eines synaptischen Prunings. [4] Damit wurde einer der bisher eindeutigsten Zusammenhänge zwischen einem genetischen Risikofaktor und der Pathophysiologie schizophrener Psychosen hergestellt.



## Kognitive Defizite als frühe Symptome der Prodromalphase

Das exzessive synaptische Pruning trägt offenbar wesentlich dazu bei, dass die Verbindungen von Nervenzellen im Gehirn (zerebrale Konnektivität) und deren Kommunikation untereinander bei schizophrenen Psychosen grundlegend gestört sind. Das ist durch eine Vielzahl von Studien mit bildgebenden Verfahren und durch Post-mortem-Studien belegt. Aus diesem Grund werden schizophrene Psychosen auch als »Dyskonnektivitätssyndrom« angesehen.

Infolge dieser Konnektivitätsstörung treten kognitive Defizite auf. Sie sind der grundlegendste Ausdruck der gestörten Informationsverarbeitung. Diese Defizite umfassen praktisch alle Domänen des Gedächtnisses, beispielsweise Arbeits- und Langzeitgedächtnis, Exekutivfunktionen, Sprache, Lernen und soziale kognitive Fähigkeiten. Zudem fällt es den Betroffenen schwer, grundlegende Sinneseindrücke richtig zu verarbeiten, was auch zu den Störungen höherer kognitiver Prozesse beitragen kann. Beispielsweise beeinträchtigt die gestörte Verarbeitung visueller Reize deren Speicherung im Arbeitsgedächtnis. Weil das Arbeitsgedächtnis eine zentrale Rolle für die kurzzeitige Speicherung und Manipulation von Informationen spielt, kann eine Fehlfunktion in diesem Bereich zu Sprach- und Lerndefiziten beitragen. Einer der Gründe für dieses Defizit scheint eine gestörte Interaktion zwischen präfrontalen und visuellen Arealen des Gehirns zu sein, die aus den Konnektivitätsstörungen folgen. [5]

Die kognitiven Defizite manifestieren sich in der Regel bereits während der Vorläuferphase. Bis zur ersten Krankheitsepisode mit dem Auftreten eindeutiger Positivsymptome erreichen sie ein funktionell relevantes Ausmaß, das sich in kognitiven Tests in einer Größenordnung von 1-1,5 Standardabweichungen bemerkbar macht.

Die kognitiven Störungen tragen entscheidend zu den bei vielen Betroffenen langfristig bestehenden psychosozialen Beeinträchtigungen bei. Deshalb ist die Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten für die Rehabilitation und die langfristige Prognose der Betroffenen besonders wichtig. Bislang beschränken sich die Behandlungsmöglichkeiten jedoch weitgehend darauf, kognitive Fähigkeiten gezielt und praxisorientiert zu trainieren. Pharmaka mit klinisch relevanten prokognitiven Eigenschaften fehlen bislang.

### Fehlregulierte Dopamin-Ausschüttung verändert Bedeutung von Informationen

Erst gegen Ende der Prodromalphase treten die Positivsymptome der Erkrankung zunehmend in den Vordergrund. In der klassischen Psycho-



pathologie wurden die Positivsymptome schizophrener Psychosen als »uneinfühlbar« bezeichnet, das heißt, sie wurden als für Außenstehende in ihrer Entstehung und subjektiven Qualität nicht nachvollziehbar angesehen. Erst durch aktuelle neurowissenschaftliche Erklärungsmodelle hat sich dies gewandelt.

Zu den am besten belegten Befunden gehört eine Dysregulation des dopaminergen Systems. Über Nervenbahnen, die über den Neurotransmitter Dopamin kommunizieren, ist es mit dem ventralen Striatum verbunden (dopaminerge Projektion). Das ventrale Striatum ist ein Areal im Mittelhirn, das vermutlich auch eine Rolle

## AUF DEN PUNKT GEBRACHT

- Bei Menschen mit schizophrenen Psychosen werden vermutlich während der Jugend zu viele Nervenverbindungen abgebaut. Das führt neben anderen Krankheitsprozessen zu kognitiven Störungen, erklärt aber auch die psychotischen Symptome.
- Um zwischen inneren und äußeren Signalen unterscheiden zu können, verständigen sich Gehirnareale mithilfe von »Efferenzkopien«. Werden diese fehlerhaft weitergeleitet, treten Symptome wie Stimmenhören oder Fremdbeeinflussungserleben auf.
- Dass äußere Reize in ihrer Bedeutung überbewertet werden, liegt an einer übermäßigen Ausschüttung von Dopamin. Sie kann medikamentös behandelt werden.

## Literatur

- 1 Kahn, R.S. and R.S. Keefe, Schizophrenia is a cognitive illness: time for a change in focus, *JAMA Psychiatry*, 2013, 70(10): p. 1107-12.
- 2 Howes, O.D. and R.M. Murray, Schizophrenia: an integrated sociodevelopmental-cognitive model, *Lancet*, 2014, 383(9929): p. 1677-87.
- 3 Paus, T., M. Keshavan, and J.N. Giedd, Why do many psychiatric disorders emerge during adolescence? *Nat Rev Neurosci*, 2008, 9(12): p. 947-57.
- 4 Sekar, A., et al., Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4. *Nature*, 2016, 530(7589): p. 177-83.
- 5 Bittner, R.A., et al., The When and Where of Working Memory Dysfunction in Early-Onset Schizophrenia – A Functional Magnetic Resonance Imaging Study, *Cereb Cortex*, 2015, 25(9): p. 2494-506.
- 6 Fletcher, P.C. and C.D. Frith, Perceiving is believing: a Bayesian approach to explaining the positive symptoms of schizophrenia, *Nat Rev Neurosci*, 2009, 10(1): p. 48-58.
- 7 Kapur, S., Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia, *Am J Psychiatry*, 2003, 160(1): p. 13-23.
- 8 Grace, A.A., Dysregulation of the dopamine system in the pathophysiology of schizophrenia and depression, *Nat Rev Neurosci*, 2016, 17(8): p. 524-32.
- 9 Ford, J.M., et al., Neurophysiological evidence of corollary discharge dysfunction in schizophrenia, *Am J Psychiatry*, 2001, 158(12): p. 2069-71.
- 10 Ford, J.M., et al., Out-of-synch and out-of-sorts: dysfunction of motor-sensory communication in schizophrenia, *Biol Psychiatry*, 2008, 63(8): p. 736-43.

bei der Entstehung von Emotionen und Suchtverhalten spielt. Eine gestörte Verbindung in das ventrale Striatum wird als zentrale pathophysiologische Endstrecke schizophrener Psychosen angesehen, die auch durch psychosoziale Risikofaktoren wie beispielsweise Gewalterfahrungen beeinflusst wird. [2]

Die dopaminergen Projektionen sind essenziell für die Bewertung von Ereignissen und Informationen. Nehmen die Feuerraten dopaminergener Neurone zu, beispielsweise nach einem sensorischen Reiz, signalisiert dies dem Gehirn, dass seine Vorhersagen über die Relevanz des Reizes nicht richtig sind. Wenn wir beispielsweise sehen, dass ein vermeintlich zusammengefallenes Seil sich plötzlich zischend auf uns zubewegt, lenken wir erneut unsere Aufmerksamkeit darauf, um das Gesehene neu bewerten zu können und es als Schlange zu erkennen. Dies ist subjektiv mit dem Eindruck der Neuheit verbunden, was in der Literatur auch als veränderte Salienz bezeichnet wird. Dadurch wird ein Objekt oder eine Person aus ihrem Kontext hervorgehoben und damit stärker in unser Bewusstsein gebracht.

Bei schizophrenen Psychosen ist dieser grundlegende kognitive Mechanismus aufgrund einer erhöhten und fehlgesteuerten Ausschüttung von Dopamin im ventralen Striatum gestört. Die Folge hiervon ist, dass die Betroffenen auch bei bekannten oder irrelevanten Reizen den Eindruck haben, dass diese für sie von besonderer Bedeutung sind.

Beziehungsideen sind ein typisches Wahnsymptom, bei dem die Betroffenen vollkommen alltägliche und für sie eigentlich bedeutungslose Ereignisse auf sich beziehen. Beispielsweise haben sie den Eindruck, fremde Leute, denen sie auf der Straße begegnen, sähen sie seltsam oder bedeutungsvoll an beziehungsweise redeten untereinander über sie, als wüssten sie Dinge aus ihrem Privatleben. Ähnliches gilt auch für das Phänomen der Wahnwahrnehmung, bei dem beispielsweise der subjektive Eindruck entsteht, dass durch Schilder oder Plakate persönliche Botschaften übermittelt werden. Diese Wahnsymptome sind somit im Kern kognitive Erklärungsversuche der Betroffenen als Reaktion auf ihr verändertes Salienzempfinden. [7]

Durch die symptomatische Behandlung mit antidopaminerg wirkenden Antipsychotika lässt sich diese dopaminerge Dysfunktion zumindest weitgehend normalisieren. Daraufhin nehmen auch die psychotischen Symptome ab. Wesentliche Ursache der dopaminergen Dysregulation scheint aber eine Entkoppelung von vorgeschalteten neokortikalen und limbischen Regulationsschaltkreisen zu sein, die durch das Dyskonnektionssyndrom verursacht sind. [8]

## Die Pathophysiologie der Schizophrenie



## Warum das Gehirn Eigenes für fremd hält

Das Dyskonnektionssyndrom scheint auch den neurophysiologischen Mechanismus der Efferenzkopien zu stören. Efferente Signale sind solche, die vom Gehirn an ausführende Organe geschickt werden. Wenn beispielsweise in motorischen Gehirnarealen efferente motorische Signale erzeugt und an die Muskeln gesendet werden, erhalten auch somatosensorische Areale eine Kopie des Signals. Diese Areale verarbeiten eingehende (afferente) Signale von der Haut oder den Muskeln. Mithilfe der Efferenzkopie können u. a. die afferenten somatosensorischen Signale vorhergesagt werden, die sich beispielsweise durch eine Bewegung von Körperteilen ergeben. Hierdurch weiß das Gehirn auch, dass es die Bewegung selbst initiiert hat. Efferenzkopien scheinen ein grundlegendes Prinzip der Signalverarbeitung im Gehirn zu sein, das auch bei der Erzeugung und Verarbeitung von Gedanken und innerer Sprache eine Rolle spielt. [6]

Ein charakteristisches Symptom schizophrener Psychosen sind akustische Halluzinationen in Form von Stimmenhören. Dabei haben die Betroffenen subjektiv den Eindruck, eine oder mehrere Stimmen zu hören. Typische Formen des Stimmenhörens sind kommentierende, dialogisierende und imperative Stimmen.

Funktionell bildgebende Untersuchungen haben während des Stimmenhörens eine Aktivierung des primären akustischen Kortex gezeigt, einer Hirnregion, die bevorzugt durch externe Sinnesreize aktiviert wird. Dieser Befund könnte erklären, warum die Betroffenen die Stimmen als real und von außen kommend wahrnehmen.

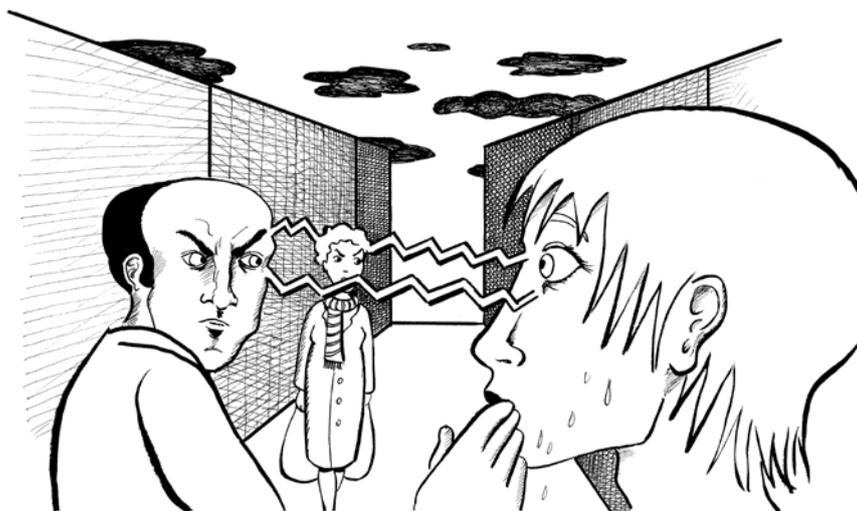
Die Generierung innerer Sprache erfolgt im Wesentlichen durch die gleichen motorischen Sprachareale, die auch an der Generierung gesprochener Sprache beteiligt sind. Dieser Prozess umfasst die Entstehung einer Efferenzkopie, die dem primären akustischen Kortex den internen Ursprung innerer Sprache signalisiert. Die fehlerhafte Weiterleitung und Verarbeitung dieser Efferenzkopie an den primären akustischen Kortex bei schizophrenen Psychosen durch eine Konnektivitätsstörung der beteiligten Gehirnregionen könnte eine Fehlattri-bution intern generierter Sprache als externe Stimmen zur Folge haben. In ersten Studien konnte ein solcher Zusammenhang zwischen Störungen von Efferenzkopien und akustischen Halluzinationen gezeigt werden. [10]

Analog hierzu könnte auch erklärt werden, wie das Erleben von Fremdbeeinflussung zustande kommt. Die Betroffenen haben den Eindruck, dass sie ihre eigenen Handlungen bzw. Gedanken nicht mehr selbst kontrollieren können, sie fühlen sich von außen »ferngesteuert«. Eine gestörte Übermittlung der Efferenzkopien von intern generierten motorischen Signalen sowie von Gedanken an sensorische Areale könnte zur Folge haben, dass Handlungen und Gedanken einer externen Ursache zugeordnet werden. [10] So ließe sich auch das Symptom der »Gedankeneingebung« erklären, bei der die Betroffenen den subjektiven Eindruck haben, ihnen würden von außen fremde Gedanken eingegeben werden.

### Kranken und Angehörigen helfen – Stigmatisierung aufheben

Diese Beispiele sollen verdeutlichen, dass mit dem Erklärungsmodell einer Informationsverarbeitungsstörung aufgrund des Dyskonnektivitätssyndroms nicht nur die kognitiven Defizite, sondern zunehmend auch die primär fremdartig oder bizarr anmutenden psychotischen Symptome erklärt werden können. Neben seiner Bedeutung für die Erforschung der Neurobiologie schizophrener Psychosen und die Entwicklung neuer Therapien ist dieses Modell auch wertvoll, um den Betroffenen die Ursache ihrer Erkrankung erklären zu können. Schwer erkrankte negieren zwar den Krankheitswert ihrer psychotischen Symptome, sind sich in vielen Fällen aber dennoch ihrer kognitiven Defizite bewusst. Indem man ihnen diese Defizite als Folge der Konnektivitätsstörung erklärt, kann man erfahrungsgemäß am besten ein Krankheitsverständnis aufbauen.

Dies gilt auch für den Umgang mit den Angehörigen, bei denen in der Regel eine große Unsicherheit im Umgang mit den Erkrankten und ein großer Informationsbedarf herrschen. Indem die Angehörigen einbezogen und deren



Ressourcen und Kompetenzen gestärkt werden, erhalten die Betroffenen wichtige Unterstützung, was längerfristig zu einem günstigeren Krankheitsverlauf führt. Da durch dieses Modell auch der Öffentlichkeit ein klareres Bild schizophrener Psychosen als Störungen elementarer neurobiologischer und kognitiver Prozesse vermittelt wird, sollte dies auch der schädlichen Stigmatisierung der Erkrankung entgegenwirken. ●



### Der Autor

**Dr. Robert Bittner**, Jahrgang 1976, studierte Humanmedizin an der Goethe-Universität. Er ist Oberarzt der Schizophrenie-Schwerpunktstation an der Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der Universitätsklinik Frankfurt. Sein Forschungsschwerpunkt sind die neurophysiologischen Grundlagen schizophrener Psychosen. Er ist assoziierter Wissenschaftler am Max-Planck-Institut für Hirnforschung und am Ernst Strüngmann Institut (ESI) für Neurowissenschaften in Frankfurt.

[robert.bittner@kgu.de](mailto:robert.bittner@kgu.de)