

SCHIZOPHRENIE – Eine singuläre Krankheit?

Einige Ergebnisse aus 25 Jahren ABC-Schizophrenie-Studie

Heinz Häfner

Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, Mannheim



ABC-SCHIZOPHRENIE-STUDIE

Ziele der Studie

1. Erklärung des Geschlechtsunterschieds im Ersterkrankungsalter
2. Aufklärung des Krankheitsbeginns und der Prodromalphase

Beginn der Planung:	1985
Beginn der DFG-Förderung:	1.1.1987
Ende der DFG-Förderung:	31.05.2012
Ende der Studie:	offen

VERLAUFSABSCHNITTE DER ABC-SCHIZOPHRENIE-STUDIE

- 1) Prodromalphase
- 2) Erste psychotische Episode
- 3) Mittelfristiger Verlauf (5 Jahre)
- 4) Langfristiger Verlauf (12,3 Jahre)

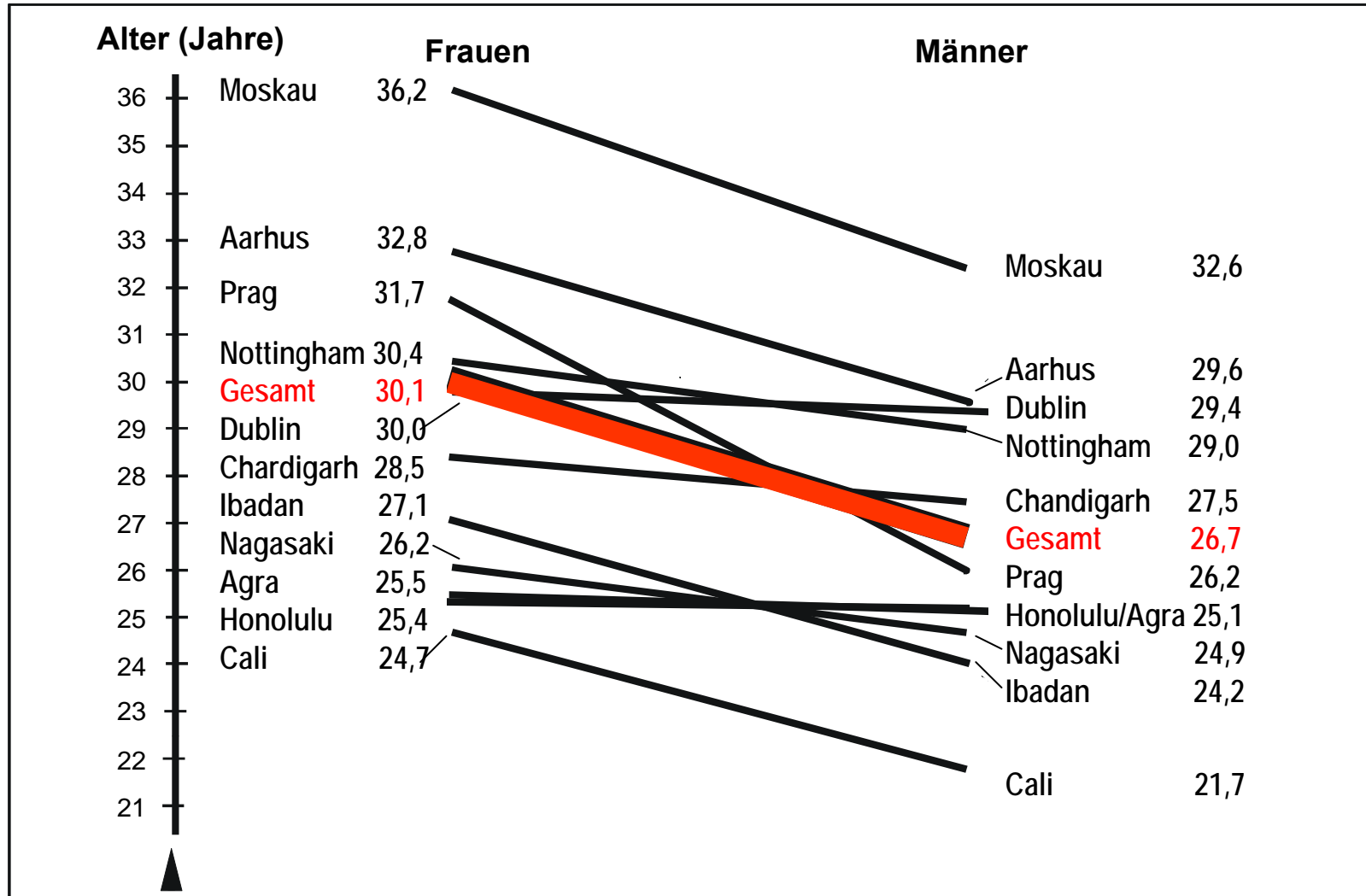
Geschlechtsunterschied im Erstaufnahmealter (in Jahren) für Schizophrenie in Dänemark (1976) und Mannheim (1978-1980) - jeweils nach Fallregister-

	Unkorrigierte Zahlen			
	Weite Diagnose		Enge Diagnose	
	Dänemark	Mannheim	Dänemark	Mannheim
Männer	33,0	32,4	31,1	32,0
Altersdifferenz in Jahren	6,0*	5,0*	5,1*	4,0*
Frauen	39,0	37,4	36,3	36,0
	Bevölkerungsbezogenen Raten			
	Dänemark	Mannheim	Dänemark	Mannheim
Männer	34,8	33,1	32,8	32,5
Altersdifferenz in Jahren	5,4	4,8	4,9	3,9
Frauen	40,2	37,9	37,7	36,4

*) $p < .001$

WHO-“10 Country Study of Schizophrenia“

Mittelwerte des Ersterkrankungsalters von Männern und Frauen in den einzelnen Zentren und in der Gesamtstichprobe (N=1292)



Quelle: (Hambrecht et al., 1992)

Population/Erhebungsgebiet:

1,5 Mio Bewohner,
halb städtisch, halb ländlich

Einschlusskriterien:

Stationäre Erstaufnahme
mit Diagnose Schizophrenie:
ICD-9: 295, 297, 298.3, 298.4

Alter: 12 - 59 Jahre

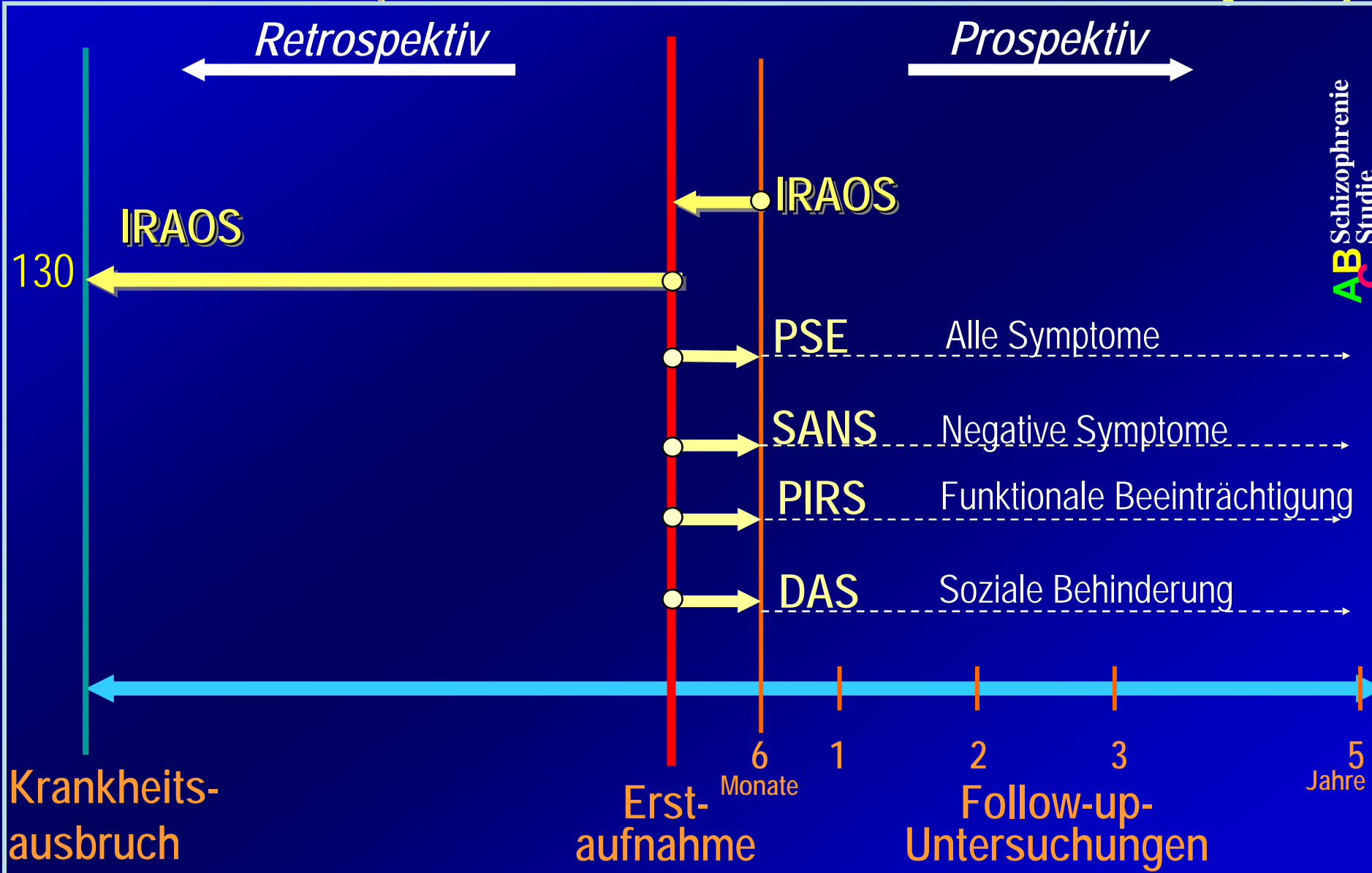


Patienten	Anzahl
Gesamtstichprobe: Erstaufnahmen	276
davon: Erste Episoden (84%)	232

DESIGN und ERHEBUNGSINSTRUMENTE

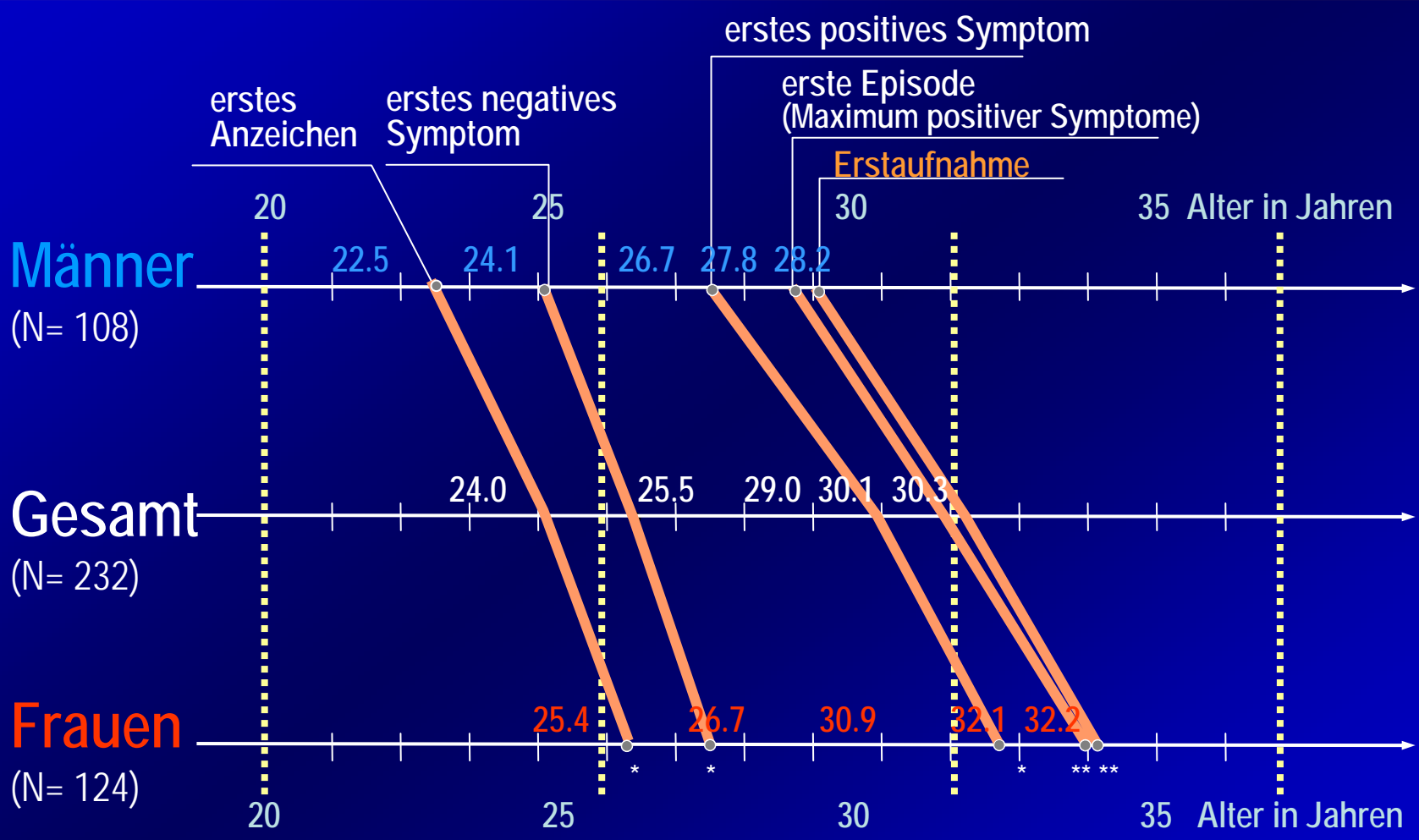
ZU EINGANGS- UND FOLLOW-UP-UNTERSUCHUNGEN

von SCHIZOPHRENIE, DEPRESSION und "GESUNDEN" KONTROLLEN (je N=130)



Altersmittelwerte von Frauen und Männern bei fünf Schritten der Krankheitsentwicklung

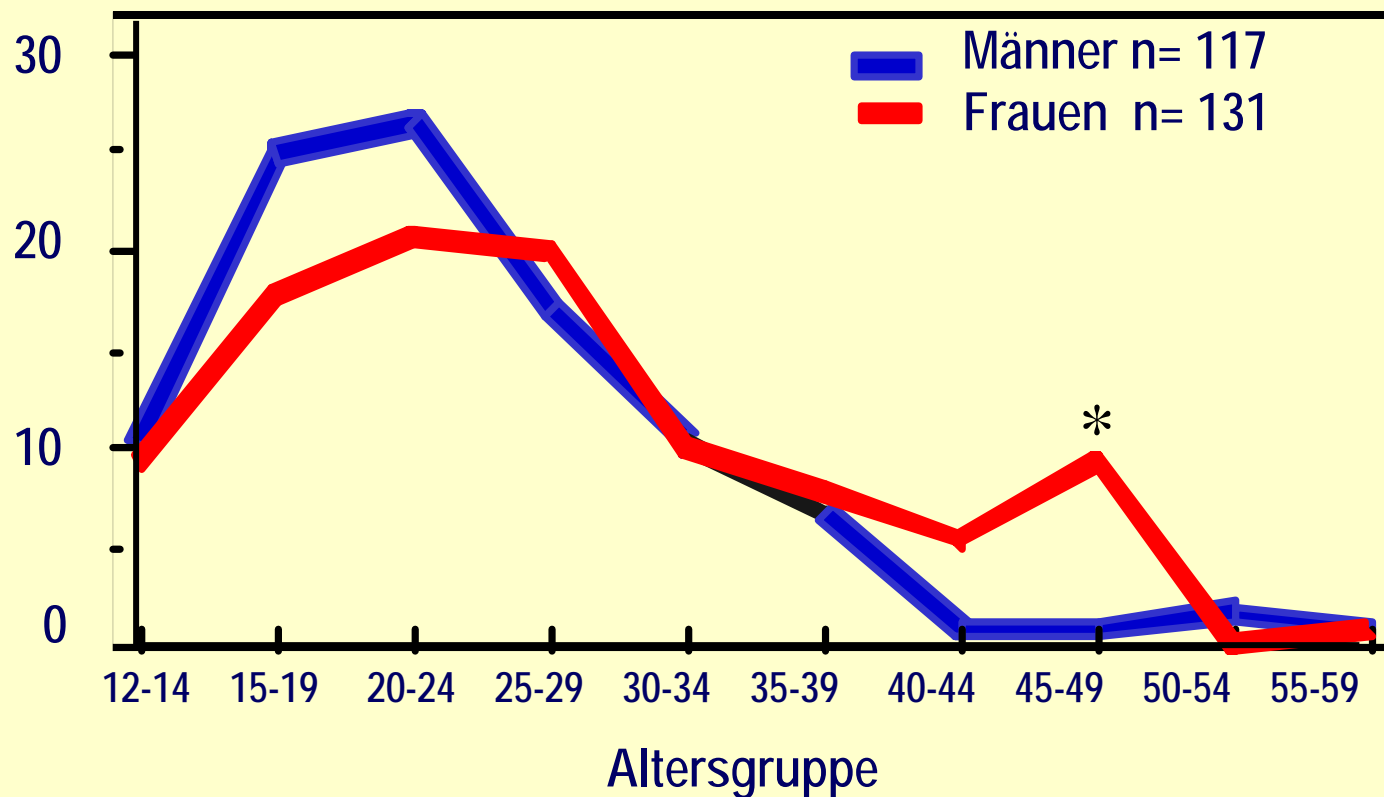
- ABC-Erstepisodenstichprobe weiter Definition (N= 232) -



* p = 0.05
 ** p = 0.01

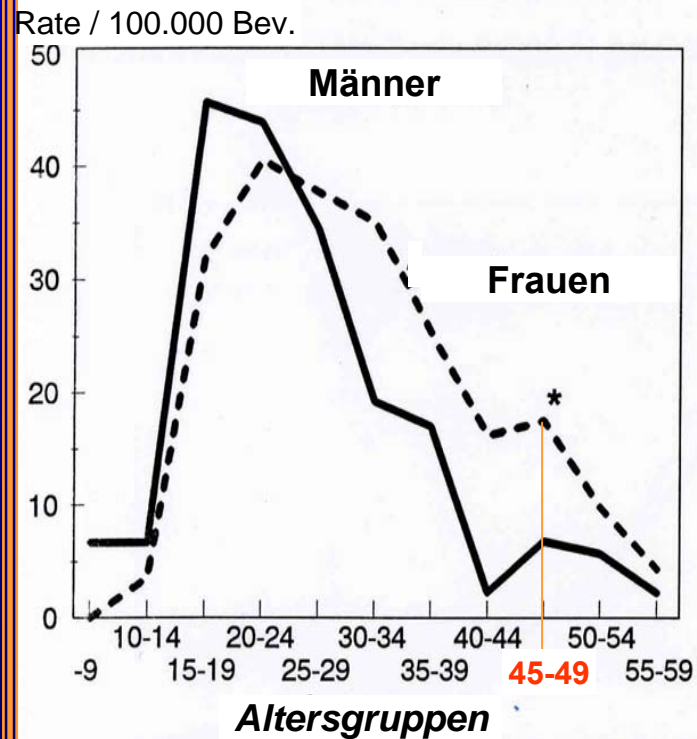
Geschlechtsspezifische Verteilung des Krankheitsausbruchs (erstes Zeichen) über den Lebenszyklus - ABC-Schizophreniestudie -

% Neuerkrankungen
pro Altersgruppe

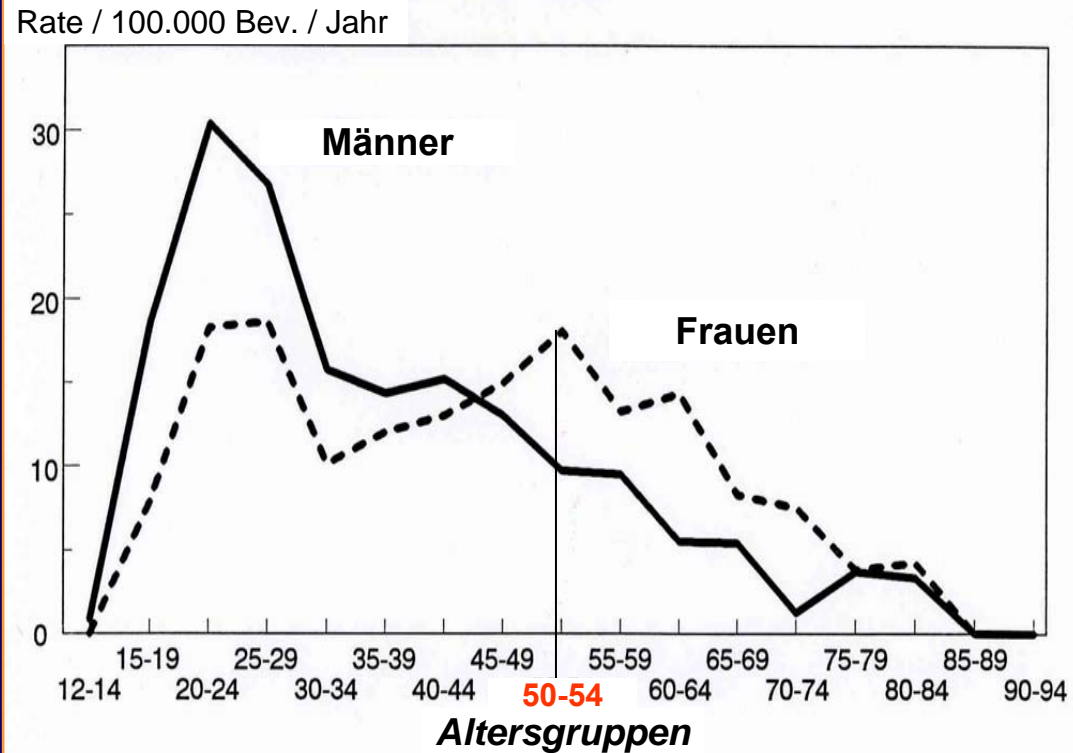


* $p < .05$

**Bevölkerungsbezogene
Erstaufnahmeraten für
Schizophrenie nach Alter
und Geschlecht
(ABC-Schizophreniestudie
Mannheim)**



**Bevölkerungsbezogene Erstauftahmeraten
für Schizophrenie (ICD-9: 295) nach Alter
und Geschlecht aus dem nationalen
dänischen Fallregister**



Auf dem Weg zu einer Erklärungshypothese

Psychiatry Research, 1991, 38:125-134

**An Animal Model for the Effects of Estradiol on
Dopamine-Mediated Behavior: Implications for Sex
Differences in Schizophrenia**

Häfner H, Behrens S, De Vry J, and Gattaz WF

Arch Gen Psychiatry, 2008, 65(8): 955-60

Estrogen in Severe Mental Illness: A Potential New Treatment Approach

Kulkarni J, de Castella A., Fitzgerald PB, et al.

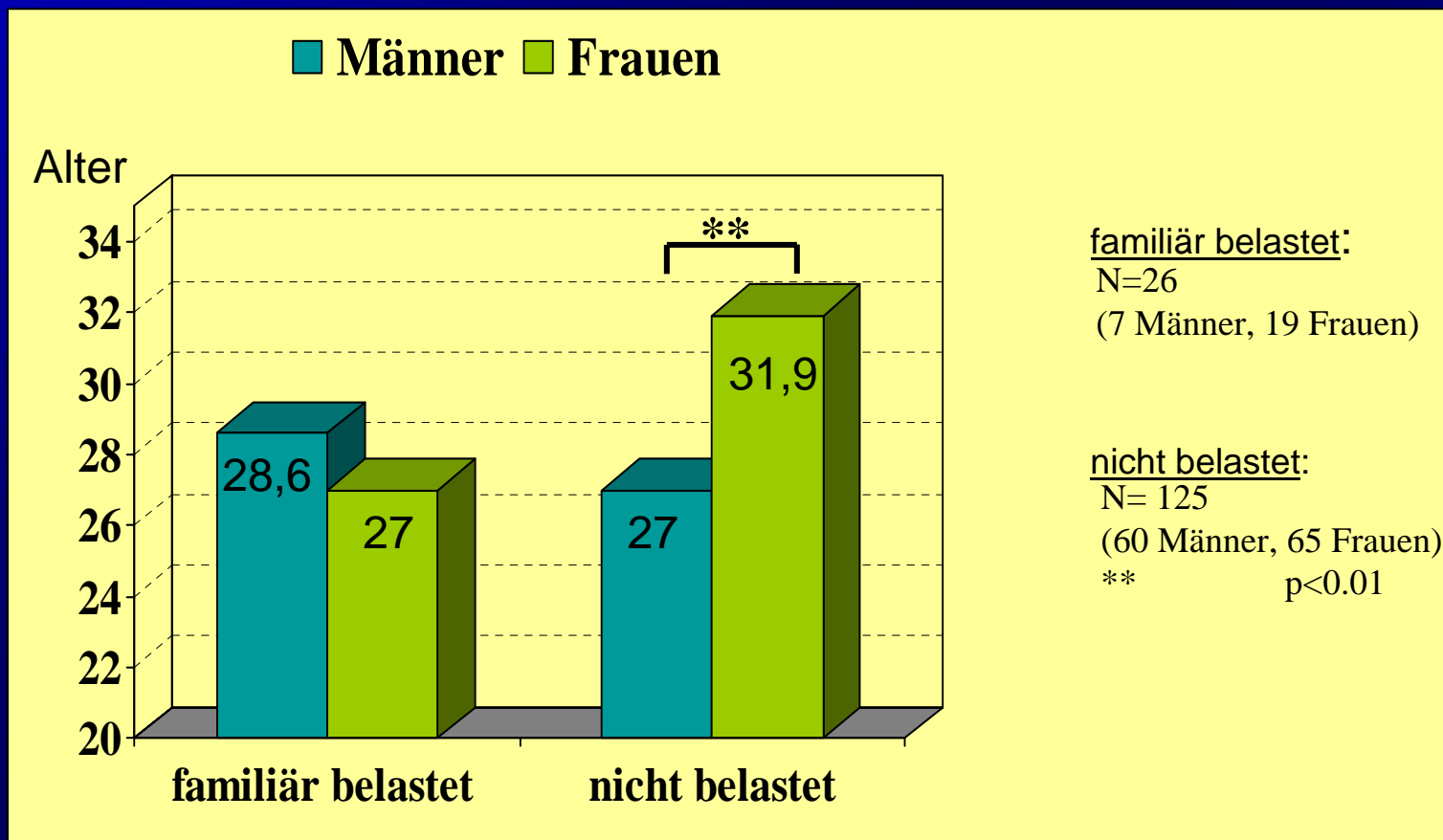
Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2003, 27: 1007-12

Adjunctive Estrogen Treatment in Women with Chronic Schizophrenia: A Double-Blind, Randomized, and Placebo-Controlled Trial.

Akhondzadeh S, Nejatisafa AA, Amini H, Mohammadi MR, Larijani B, Kashani L, Raisi F, Kamalipour A

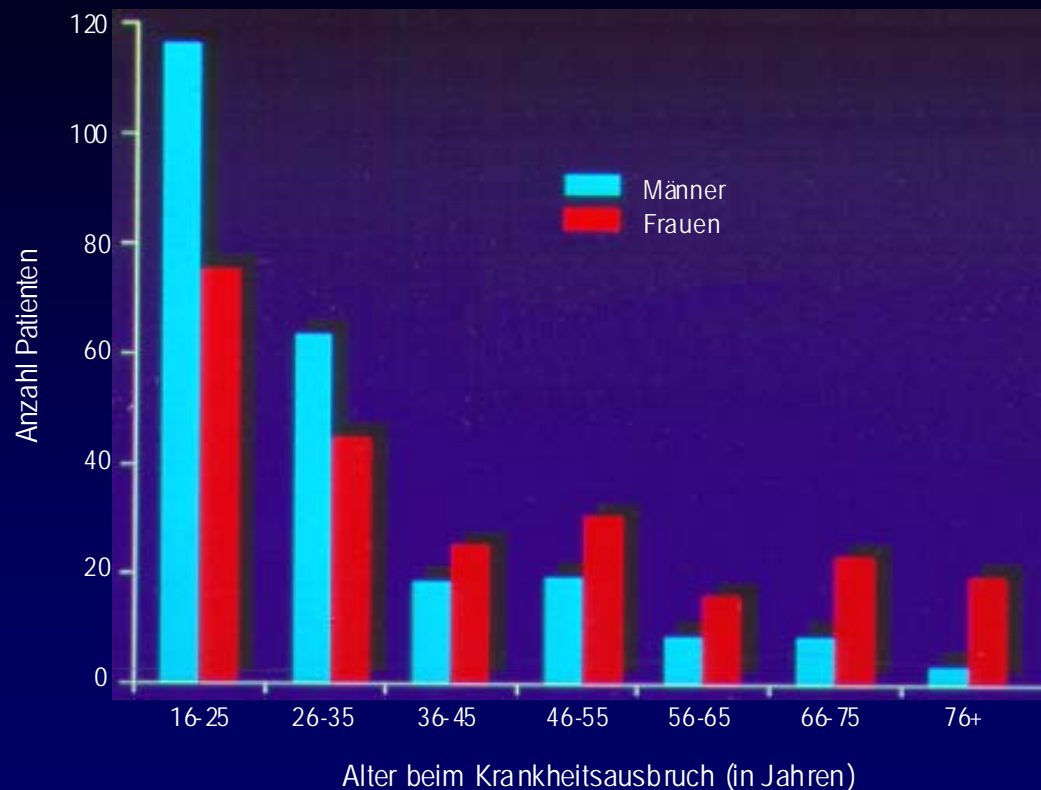
Interaktion zwischen Stärke der Krankheitsdisposition (familiäre Belastung) und Schutzwirkung durch Östrogen

Alter beim ersten psychotischen Symptom von Frauen und Männern mit/ohne familiärer Belastung mit Schizophrenie



Das schizophrene Syndrom ist eine Erkrankung aller Lebensalter

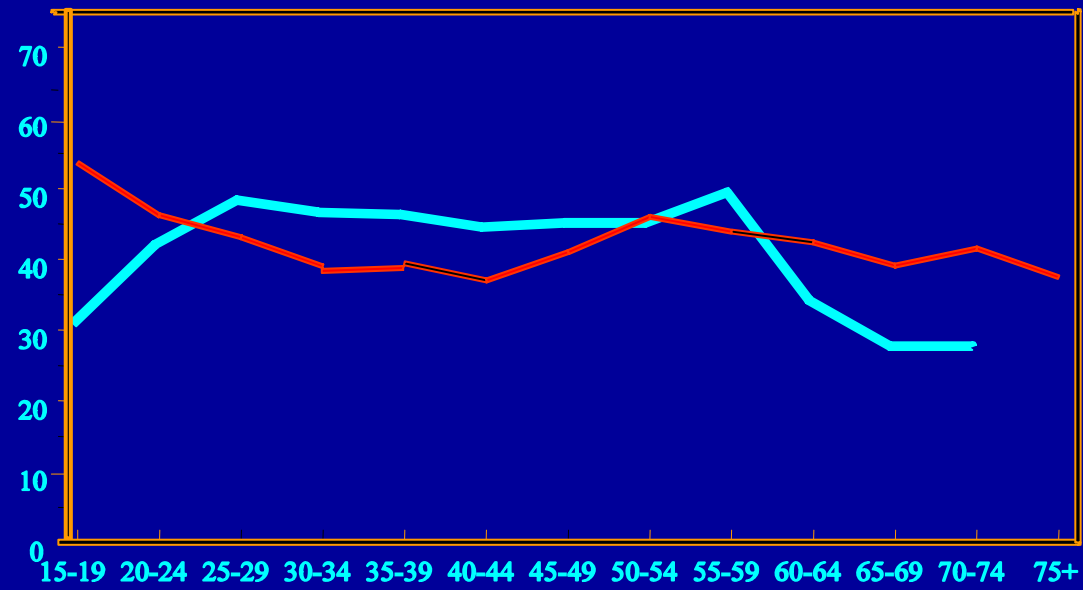
Erstaufnahmeraten für Schizophrenie (DSM-III) bei Männern und Frauen (Camberwell-Studie (London), Castle et al. 1998)



Beim Lebenszeitrisiko Verhältnis Männer : Frauen 51% : 49%

Anteile von Patienten mit Negativsymptomatik (Erstaufnahmealter 15 - 75 und darüber)

% Erkrankte mit
Symptomen



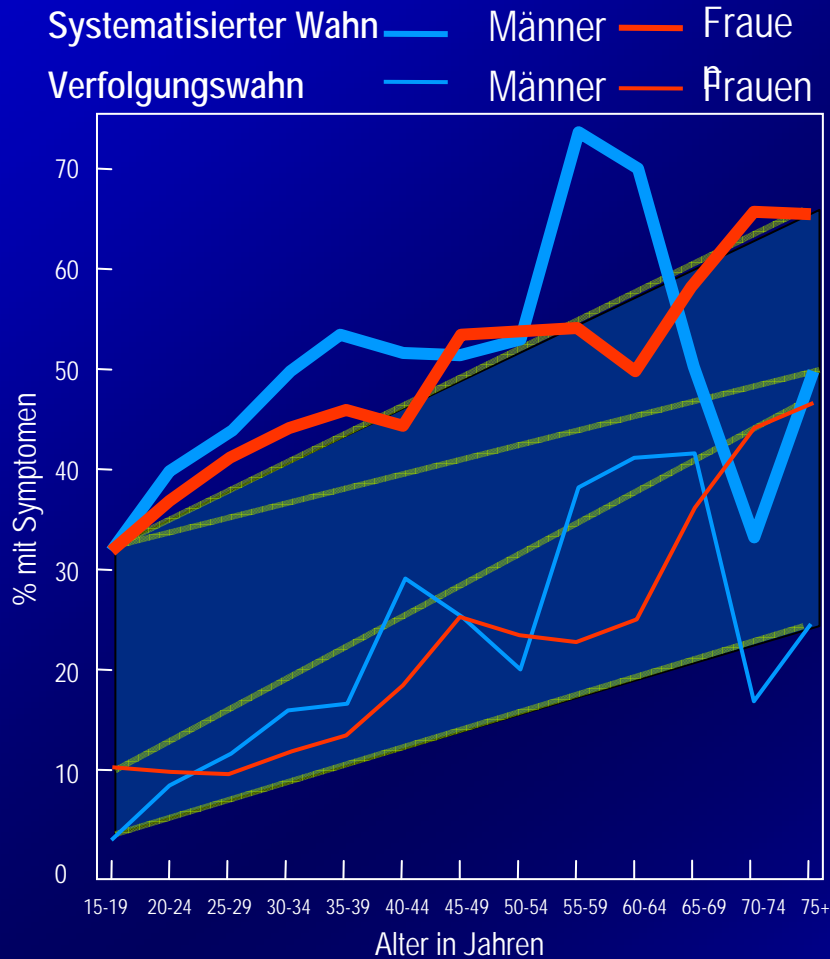
Frauen
Männer

Altersgruppen

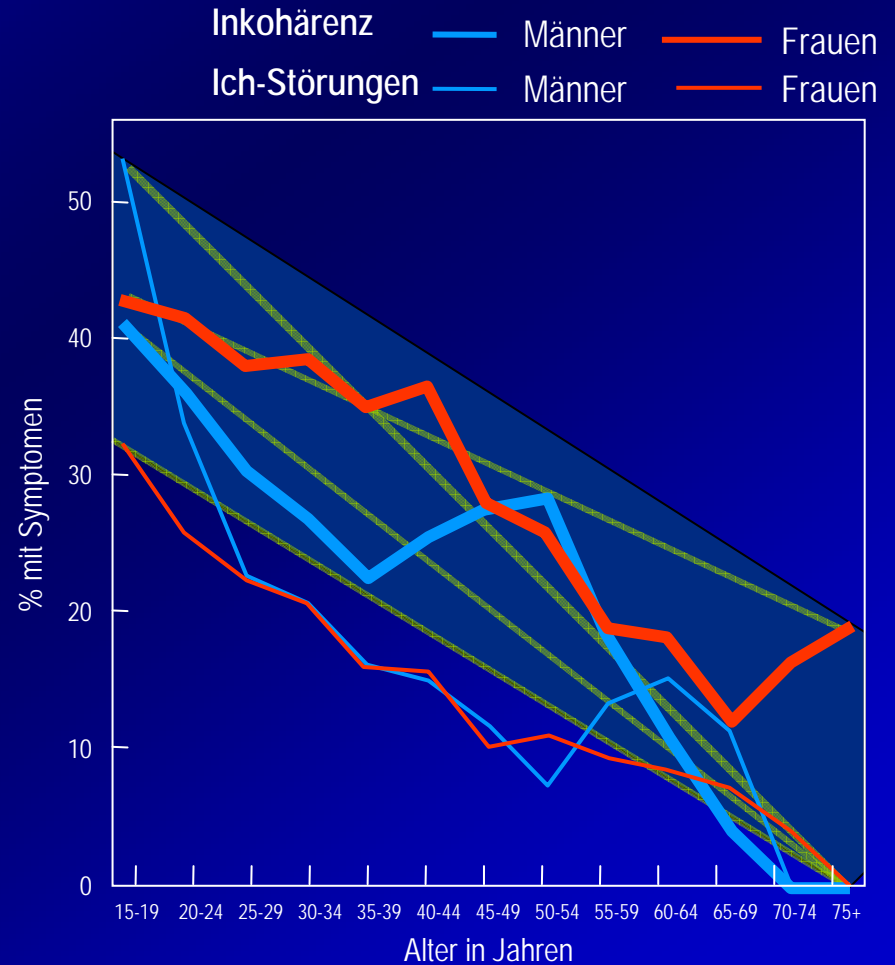
Altersvergleich erster Episoden von Schizophrenie und schizophrenieähnlichen Psychosen

- Psychotische Syndrome mit signifikanten Alterstrends -

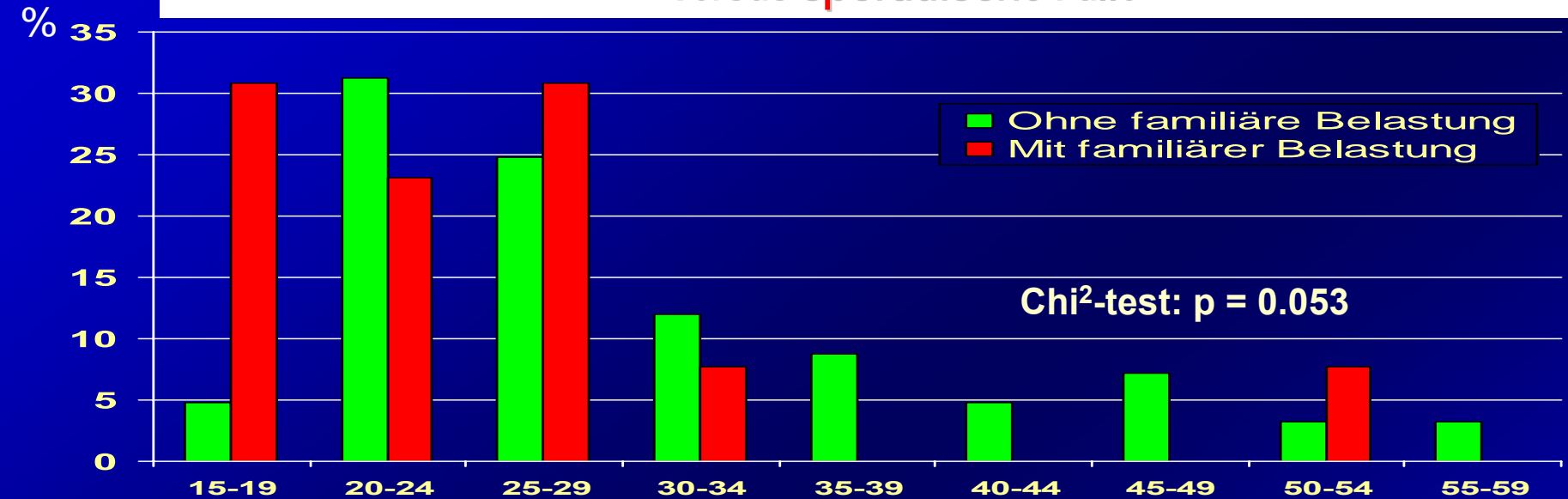
- Konsekutive Erstaufnahmen - Zi; n=1109



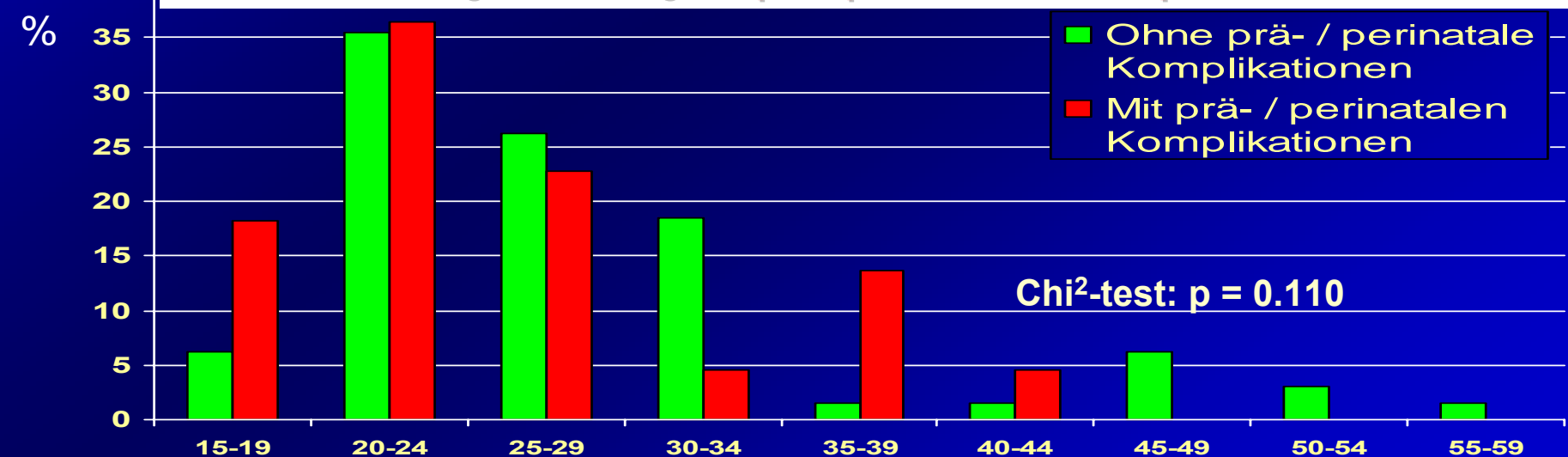
$\chi^2 = p < .001$



Altersverteilung der Häufigkeit **familiärer Belastung** mit Schizophrenie versus **sporadische Fälle**



Altersverteilung der Häufigkeit **prä-/perinataler Komplikationen** versus ohne



(ABC-Erstepisodenstichprobe N = 232)

Erstaufnahmealter (in Jahren)

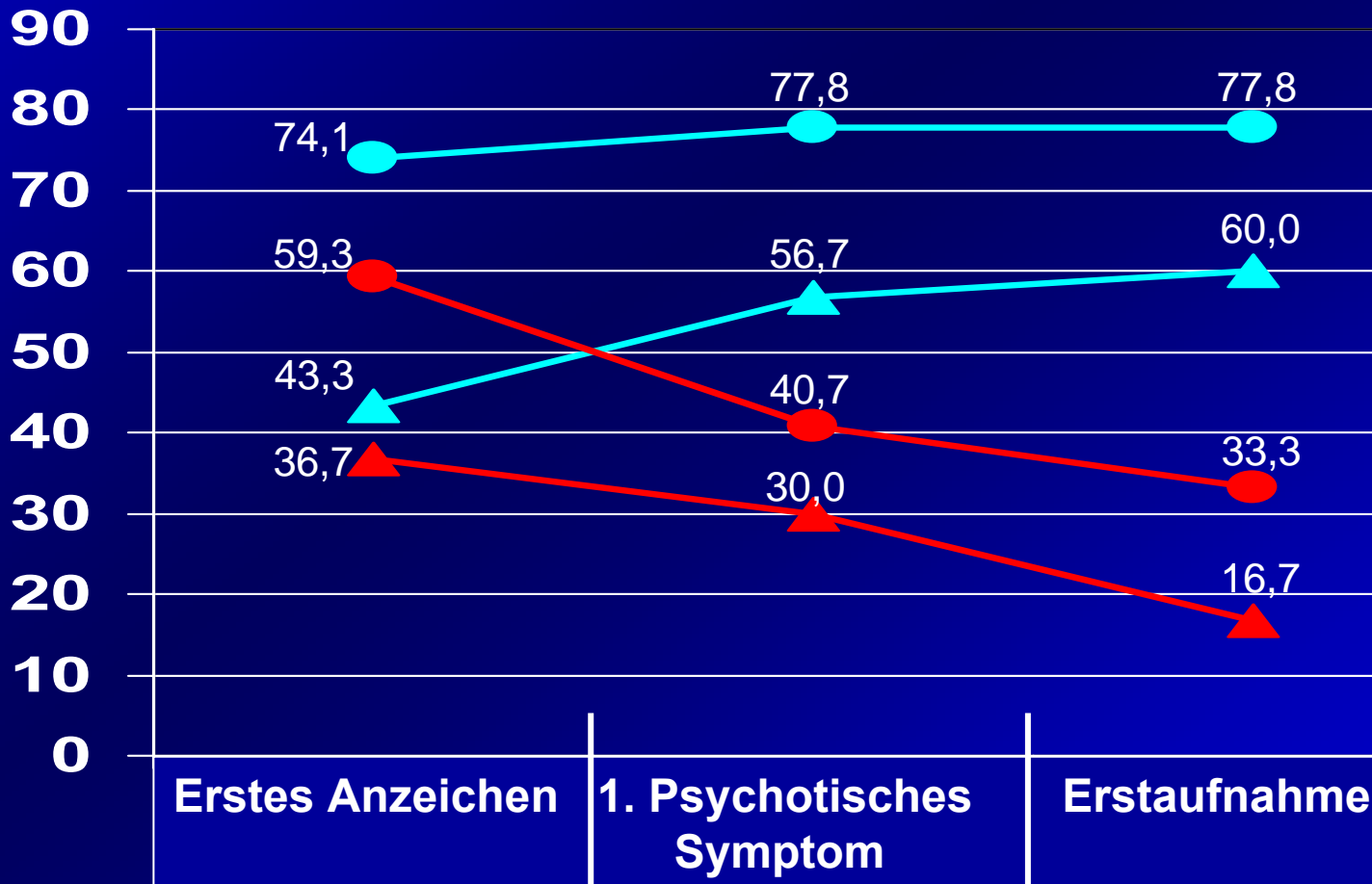
**Wann beginnt die funktionelle und
soziale Beeinträchtigung
im Verlauf der Schizophrenie?**

SOZIALE ENTWICKLUNG IM FRÜHVERLAUF DER SCHIZOPHRENIE

im Vergleich zu einer nach Alter und Geschlecht gematchten Kontrollgruppe zu identischen Zeitpunkten

Ehe oder stabile Partnerschaft

%-Anteile von Personen



Signifikante Geschlechtsunterschiede im Krankheitsverhalten

(im Querschnitt bei Erstaufnahme)

- ABC-Erstepisodenstichprobe N=232 -

Häufiger bei Frauen

- a) kumulativ bis zur Erstaufnahme:
 - Unruhe
- b) im Querschnitt bei Erstaufnahme:
 - Überanpassung/Konformität

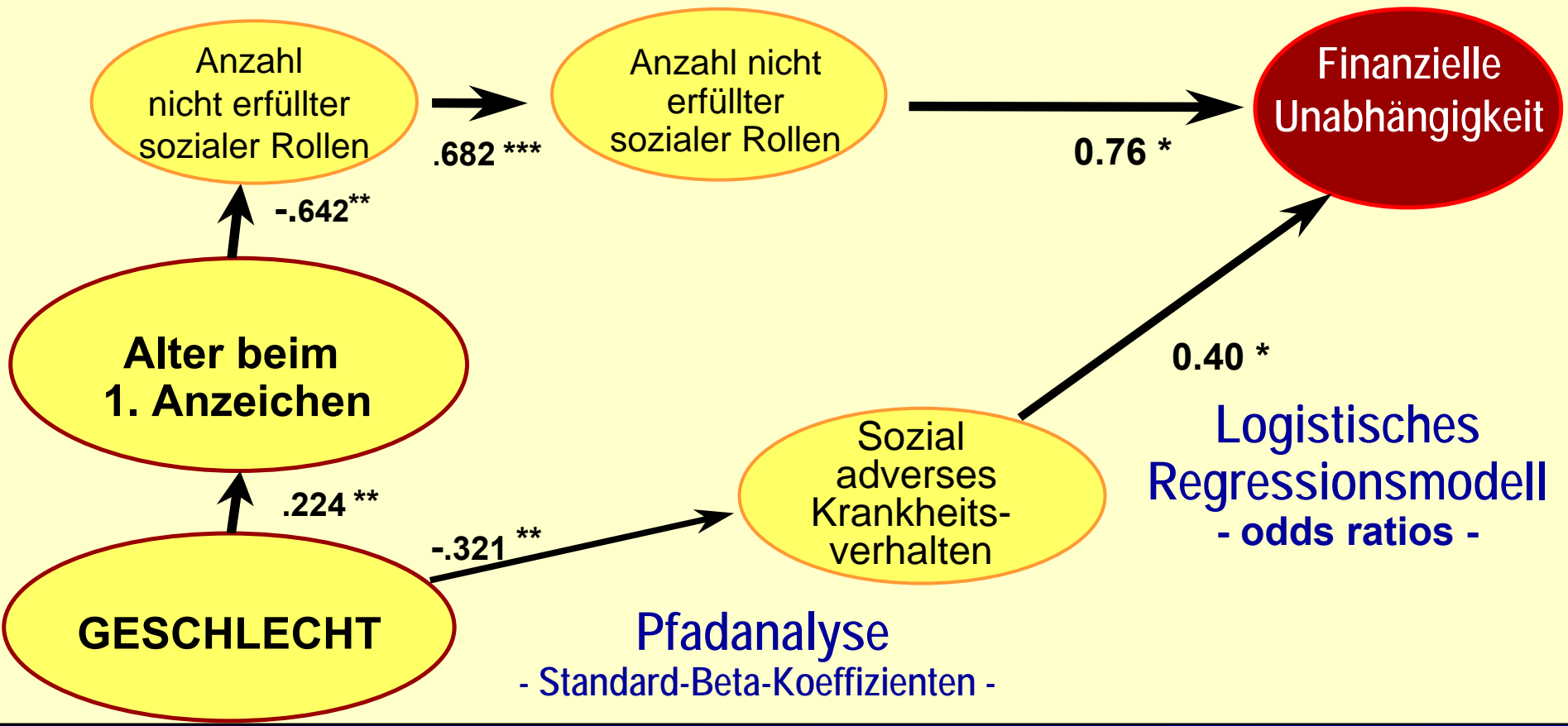
Häufiger bei Männern

- Selbstvernachlässigung
- Fehlendes Interesse an Arbeit
- Mangelnde Hygiene
- Soziale Unaufmerksamkeit
- Verminderte Freizeitaktivität
- Alkohol- und Substanzmissbrauch
- Aktivitäts- und Kommunikationsdefizite
- Interesselosigkeit

**Gesamteinschätzung:
Soziale Behinderung**

Modell der Vorhersage des sozialen Verlaufs der Schizophrenie 5 Jahre nach Erstaufnahme

- ABC-Verlaufsstichprobe (n=115) erster Krankheitsepisoden -



Quelle: Häfner H (2000). Ist es alles nur die Krankheit? Schriften der Math-naturwissenschaftl. Klasse der Heidelberger Akademie der Wissenschaften Nr. 7.

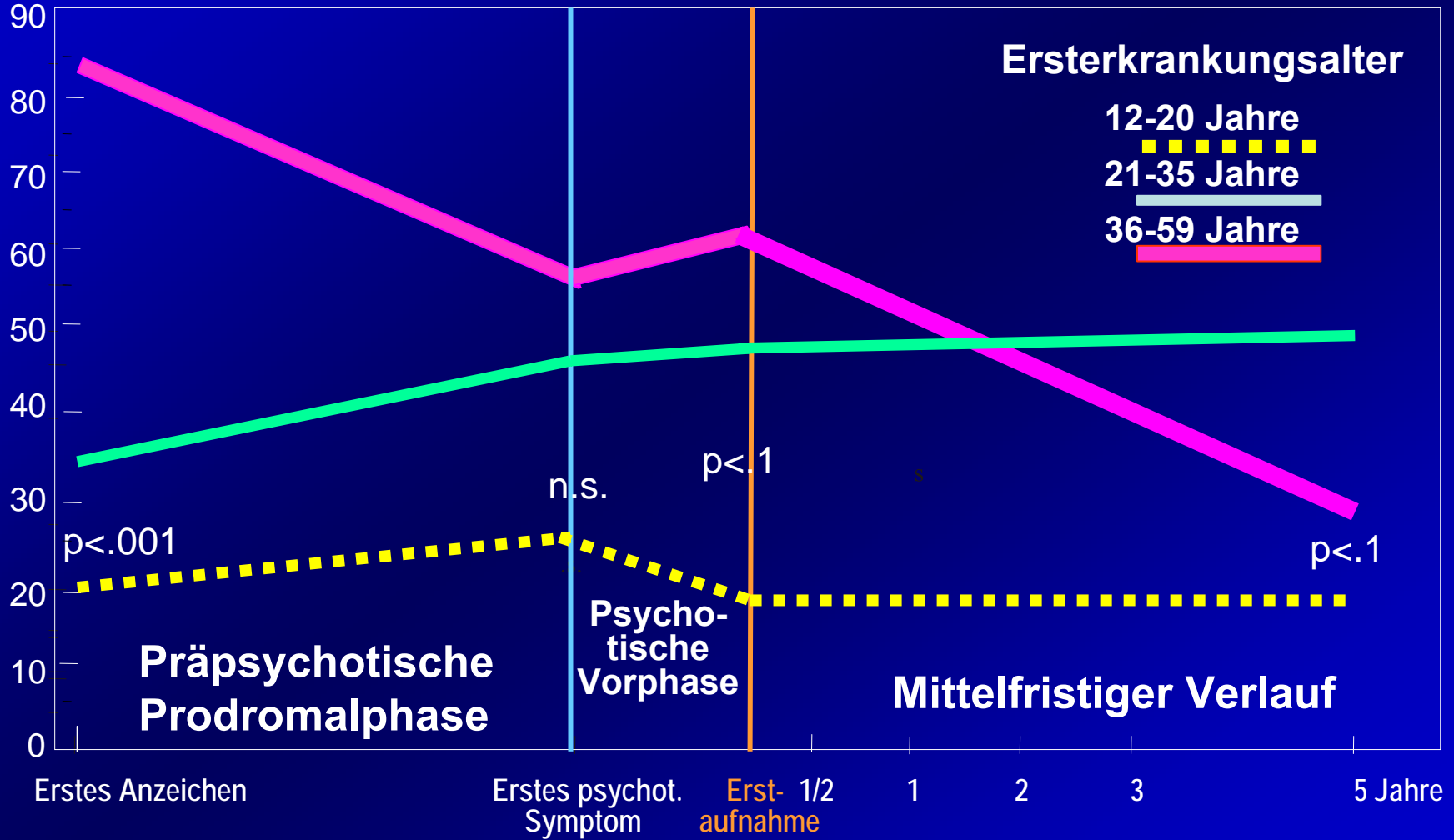
Einflüsse auf den sozialen Verlauf

Der soziale Verlauf der Schizophrenie in drei Altersgruppen

- ABC-Verlaufsstichprobe (n=115), erste Krankheitsepisoden -

Finanzielle Unabhängigkeit: ausreichender Beitrag zum eigenen oder gemeinsamen (Familie) Lebensunterhalt

% der Altersgruppe



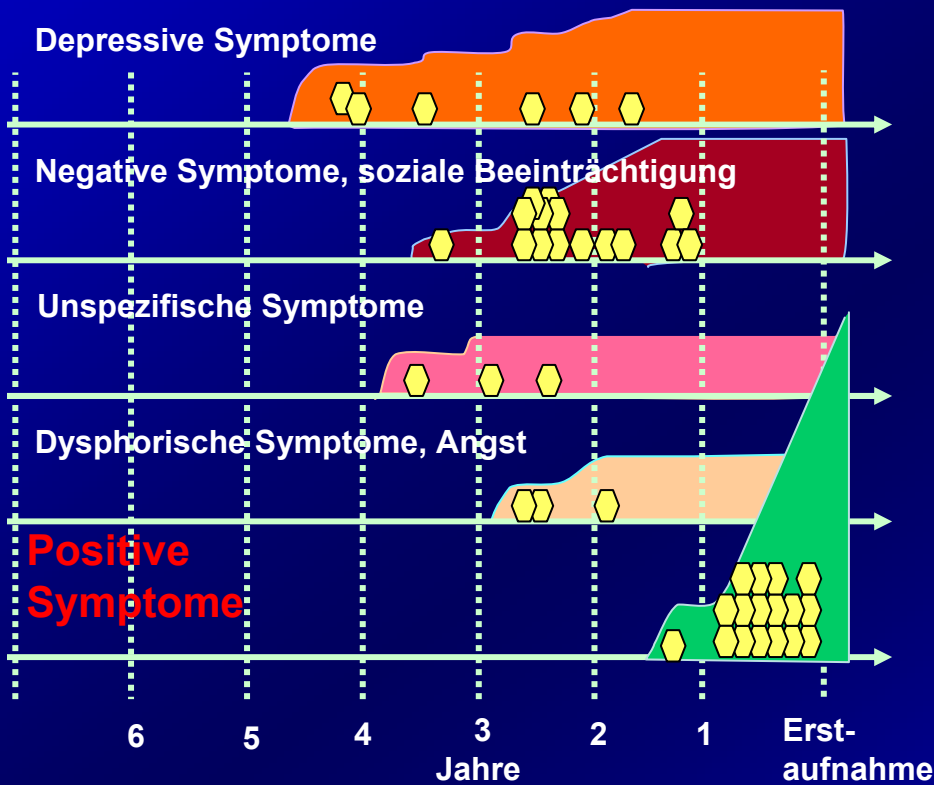
Schizophrenie und Depression

Erstauftreten von Symptomen (IRAOS) aus 5 klinischen Kategorien vor Erstaufnahme (Häufigkeit bei über 5% der Patienten)

Schizophrenie

(ICD-9: 295, 297, 298.3, 298.4)

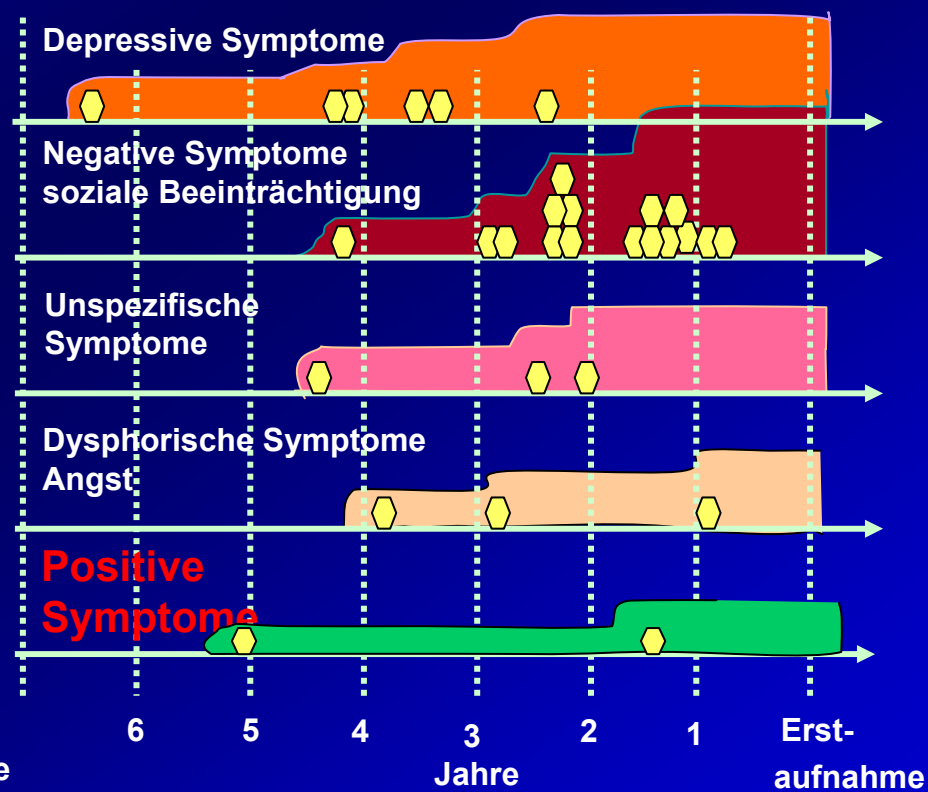
n = 130



Depression

(ICD-10, F32, F33, F34.1, 43.2)

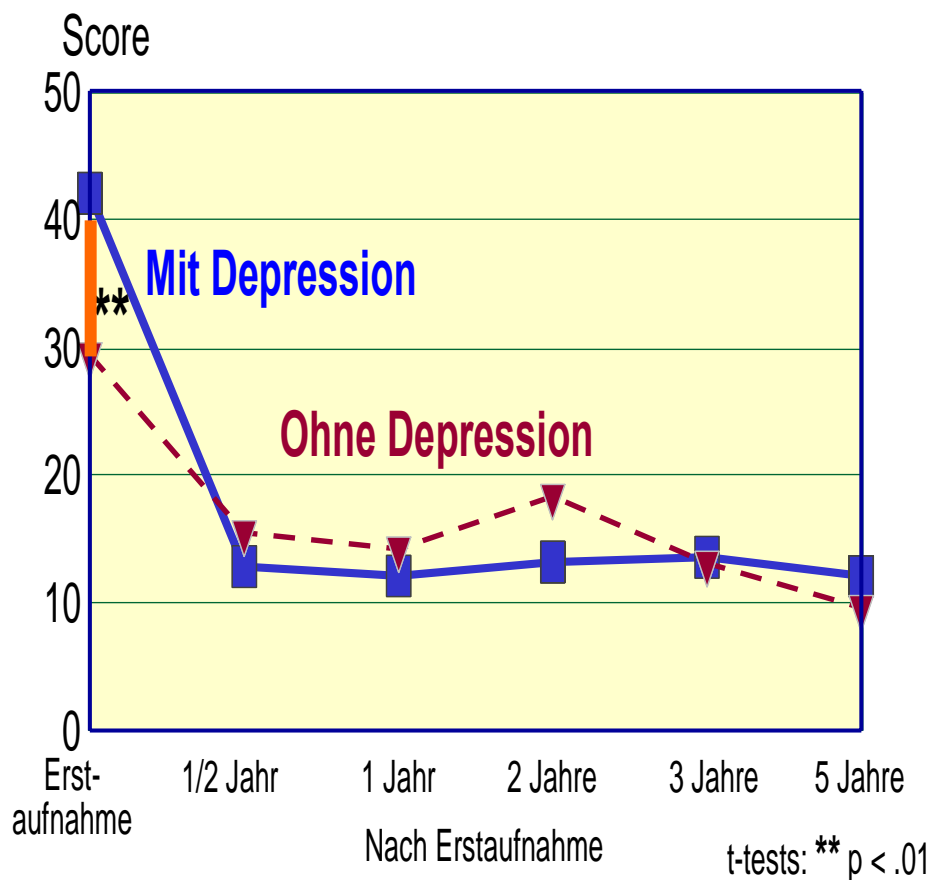
n = 130



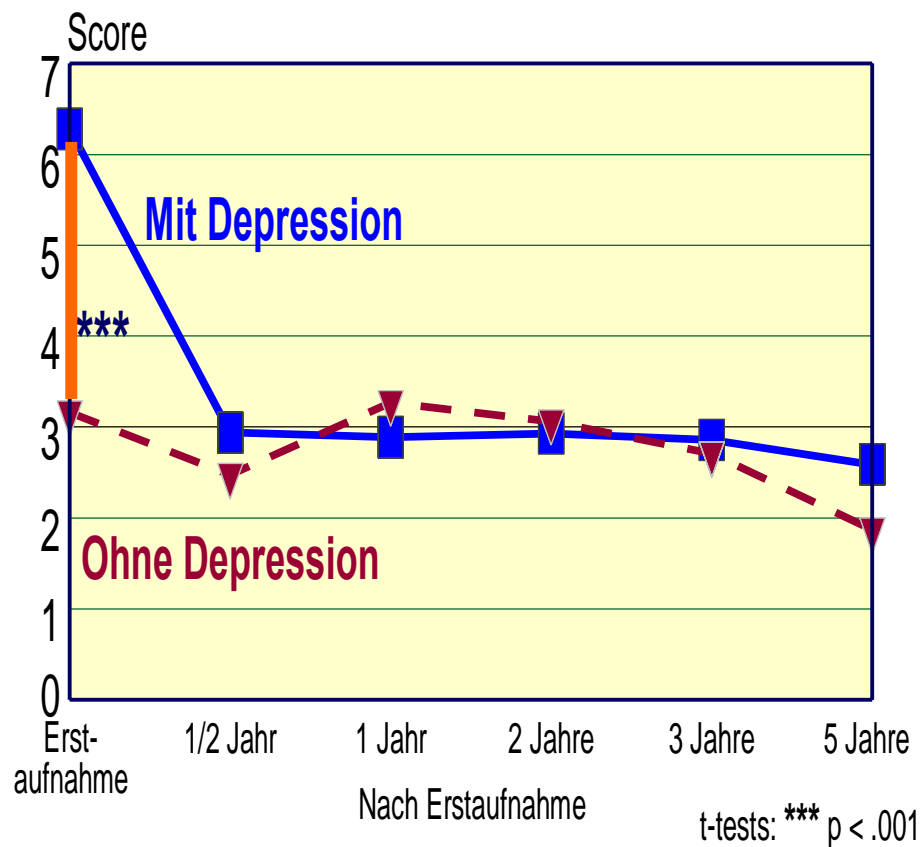
Beeinflusst die depressive Prodromalsymptomatik den Verlauf?

Symptomverlauf über 5 Jahre bei schizophrenen Erkrankten mit/ohne depressive Verstimmung im Frühverlauf (ABC-Verlaufsstichprobe n=115)

CATEGO-Gesamtscore



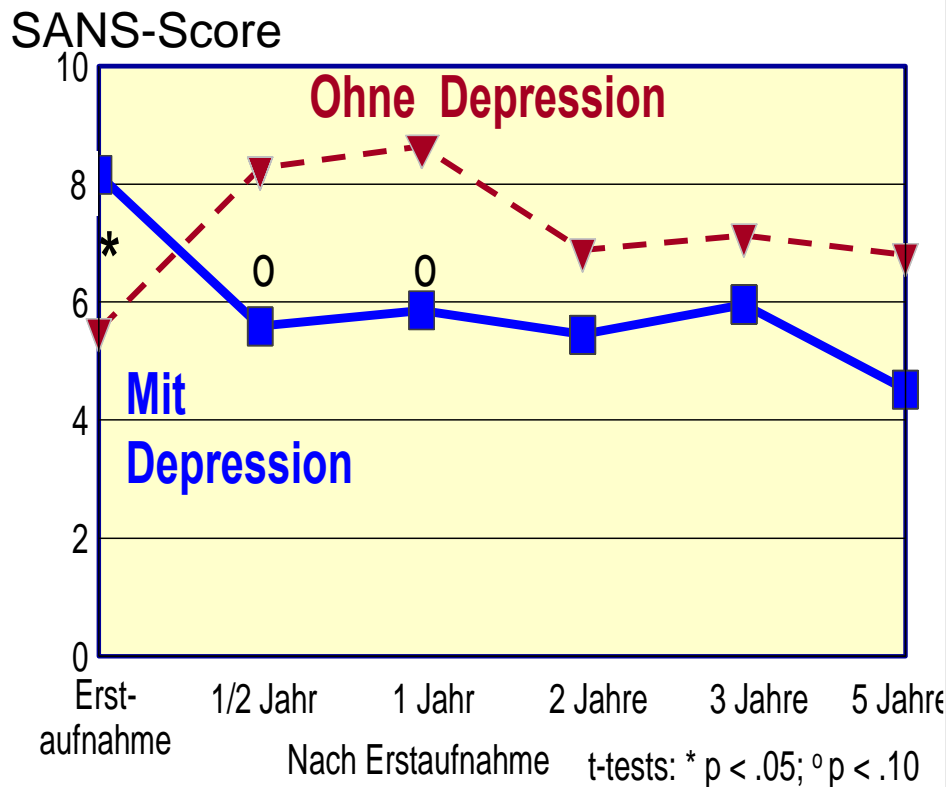
CATEGO- Depressionssyndrom



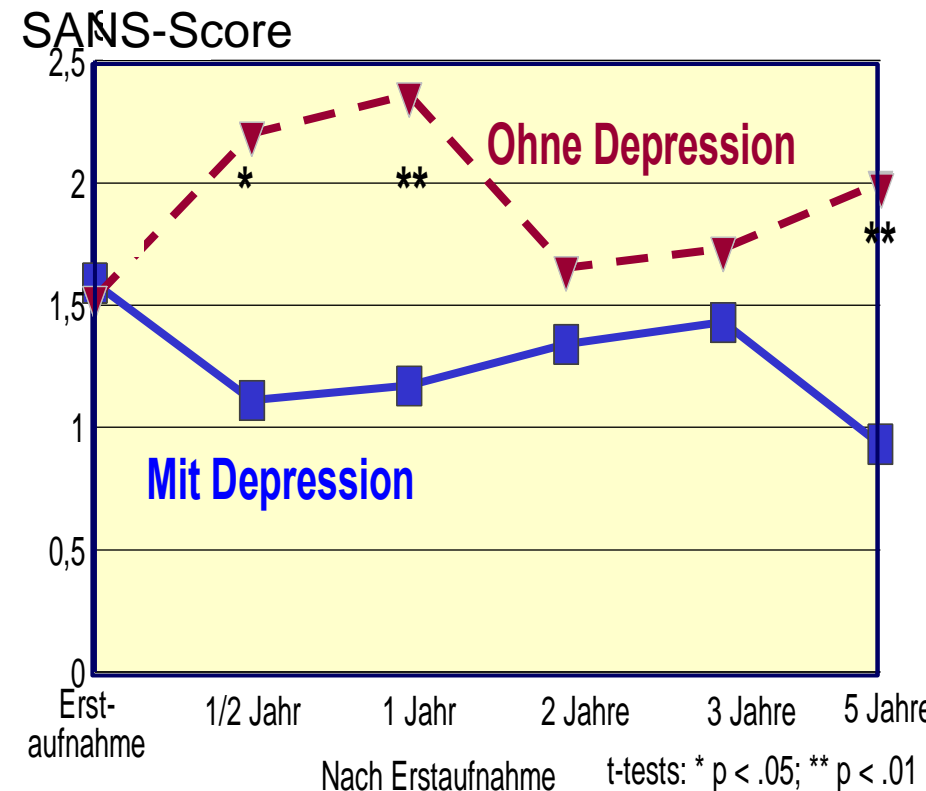
Beeinflusst die depressive Prodromalsymptomatik den Verlauf?

Symptomverlauf über 5 Jahre bei schizophrenen Erkrankten mit/ohne depressive Verstimmung im Frühverlauf (ABC-Verlaufsstichprobe n=115)

Negative Symptome (SANS-Gesamtscore)



Affektive Verflachung (SANS-Globaleinschätzung)



Outcome-Analyse

Langzeitverlauf der Schizophrenie (12,3 Jahre)

Klinische Merkmale bei Erstaufnahme und bei Langzeit-Follow-up (12,3 Jahre) in %

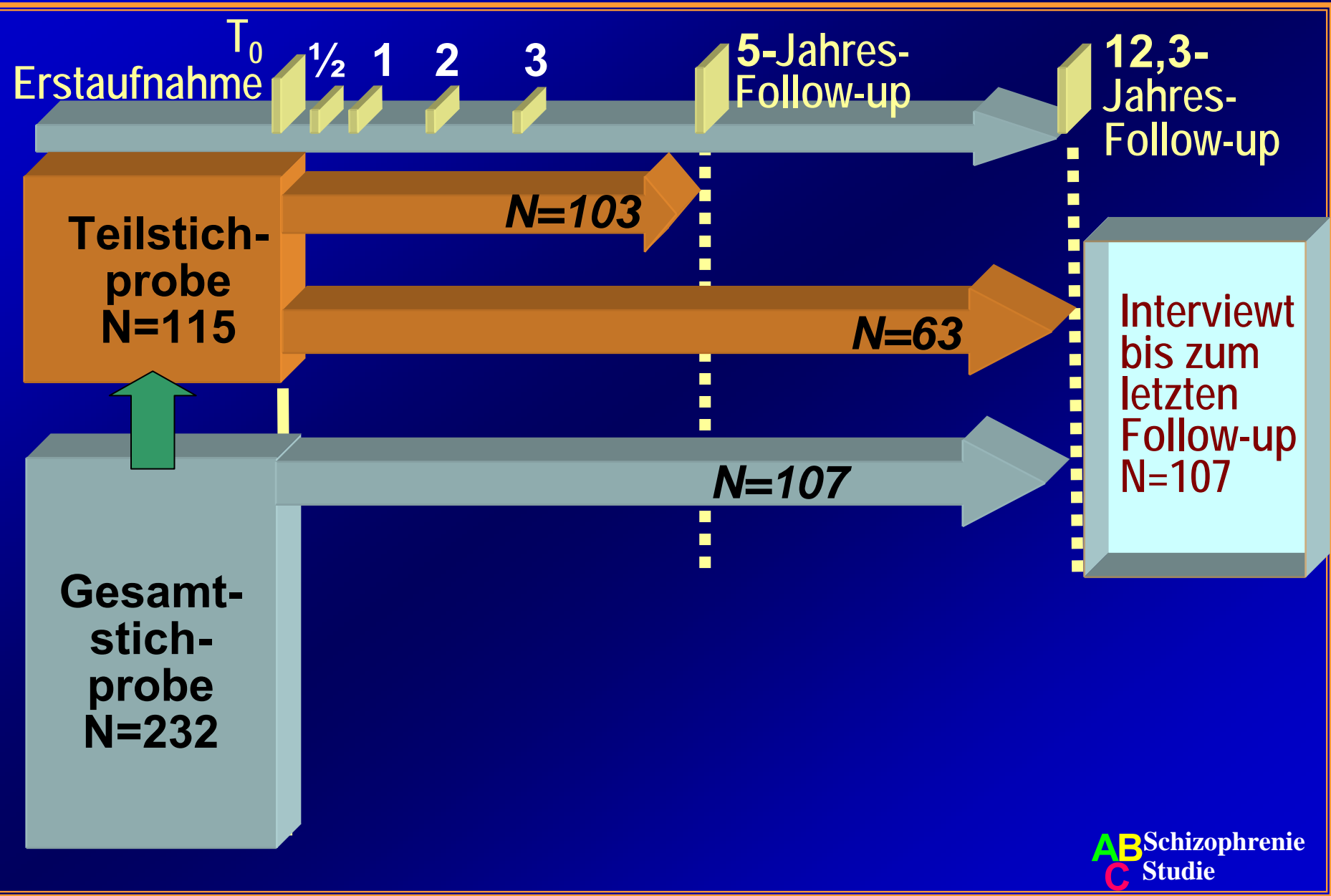
	ABC-Kohorte	
	Erstaufnahme (%)	Letztes Follow-up (%)
Soziale Behinderung (DAS gesamt ≥ 2)	57,9	19,6
Wahn, Halluzination (PSE-DAH ≥ 2)	95,3	15,9
Sprache, Verhalten (PSE-BSO ≥ 2)	95,3	51,4
Affektverminderung (SANS global > 2)	29,5	5,6
Alogie / Paralogie (SANS global > 2)	17,1	2,8
Abulie / Apathie (SANS global > 2)	39,4	23,6
Anhedonie (SANS global > 2)	37,9	16,3
Aufmerksamkeit (SANS global > 2)	29,8	9,9

Verlaufsanalyse, Langzeitverlauf

(134 Monate \approx 11,2 Jahre)

Gesamt- und Teilstichproben erster Episoden von Schizophrenie

5-Jahresverlauf und 12,3 (Mittel)-Jahres-Follow-up



Rückfallepisoden (psychotische und depressive) im Langzeitverlauf der Schizophrenie

Homogenisierte Verlaufsdauer: 134 Monate (11,2 Jahre)

Erste Episode

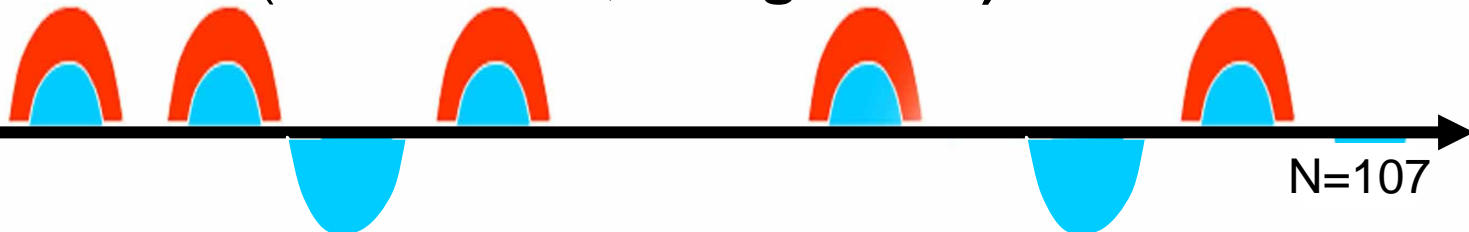
Weiterer Krankheitsverlauf (134 Monate)

N = 232

Schizo-
phrenie

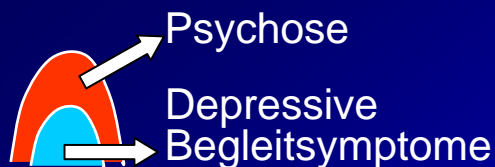
Anzahl psychotischer Rückfälle:

N=333 (Mittelwert 3; Range 0-29)



Anzahl depressiver Rückfälle:

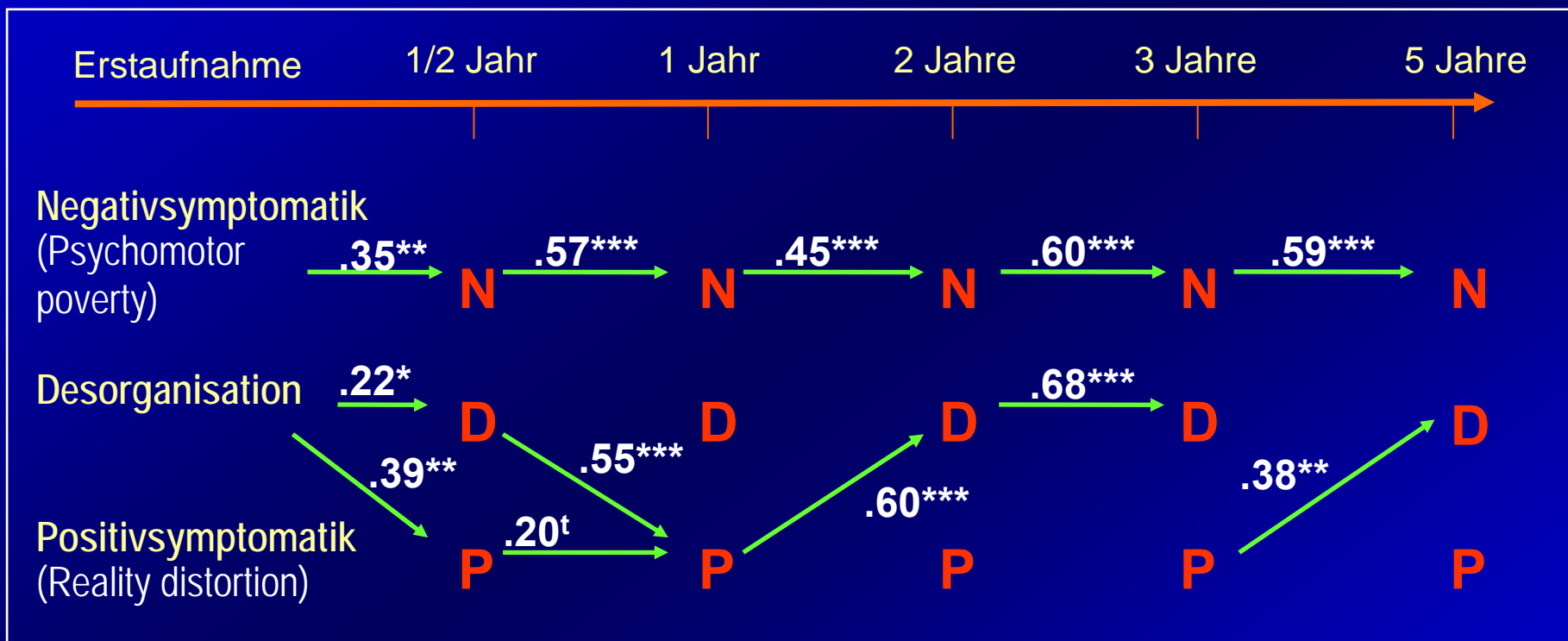
N= 73 (Mittelwert 0,67; Range 0-11)



Verlauf der drei Liddle'schen Faktoren über 5 Jahre

Teilsample der ABC-Verlaufsstichprobe (bei Einschluss n=115, nach 5 Jahren n=103)

Quelle: Löffler & Häfner (1999).



Pearson-Korrelationen: ^t: p < 0.1; *: p < 0.05; **: p < 0.01; ***: p < 0.001

¹ Die Faktoren wurden bei den 5 Querschnitten mittels explorativer orthogonaler Faktoranalyse getestet.

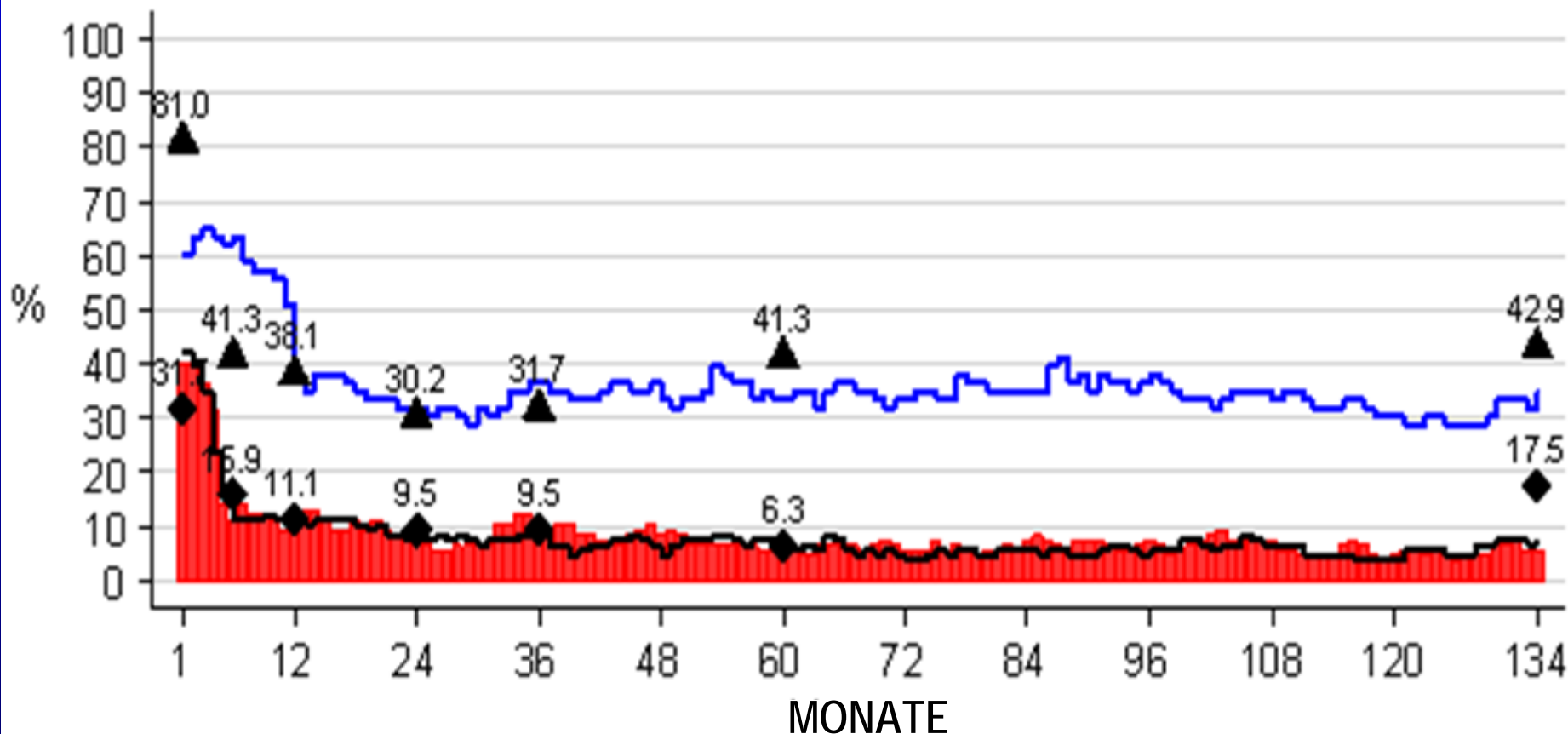
Mittlere Dauer des Vorhandenseins (in Monaten) depressiver, manischer und psychotischer Kernsymptome im Langzeitverlauf (134 Monate = 11,2 Jahre) der Schizophrenie

DEPRESSIVE SYMPTOME	Depressive Verstimmung (≥ 14 Tage)	Verlust des Selbstvertrauens	Schuldgefühle	Suizidgedanken/-versuch
Monate mit Symptom	30,4	27,9	8,2	4,2
MANISCHE SYMPTOME	Gehobene Stimmung	Vermindertes Schlafbedürfnis	Rededrang	Hyperaktivität
Monate mit Symptom	5,8	3,8	3,6	0,8
PSYCHOTISCHE SYMPTOME	Verbale Halluzination	Gemachte Gedanken	Gedankenentzug	Gedankenlautwerden
Monate mit Symptom	4,8	2,4	1,7	1,2

Langzeitverlauf von drei Symptomdimensionen der Schizophrenie

- jeweils % der Patienten mit Kernsyndrom -

AB Schizophrenie
C Studie



— IRAOS Depression (n=63)

■ IRAOS manische Symptome (n=107)

— IRAOS positive Symptome (n=107)

◆ PSE Depression schwer (n=63)

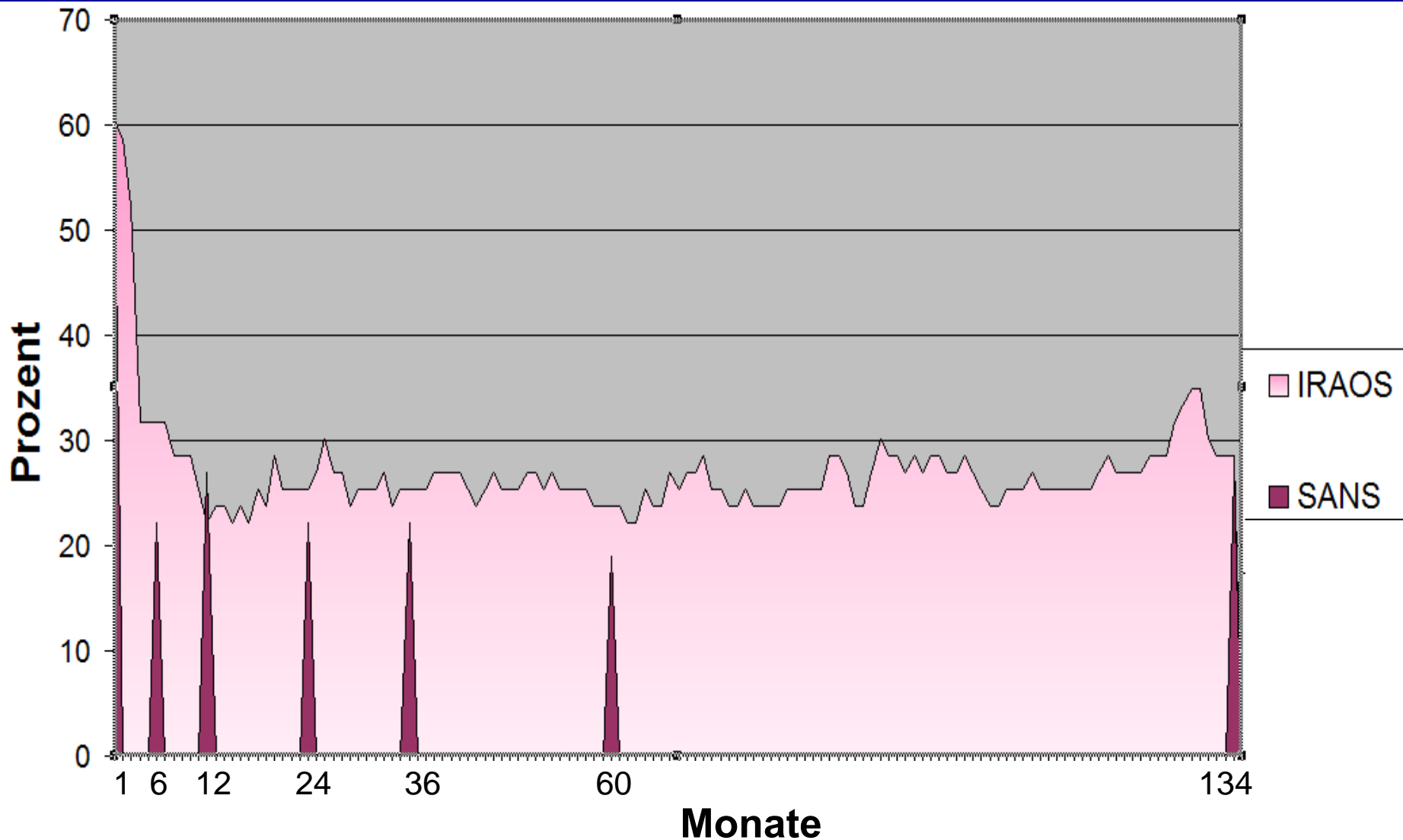
▲ PSE Depression mittelschwer/schwer (n=63)

Monatsprävalenzraten von SANS-Abulie/Apathie

Vergleichende Messung von Negativsymptomatik im Langzeitverlauf

7 Monatsprävalenzraten erfasst mit SANS am Teilsample (N=115/63)

134 Monatsprävalenzraten retrospektiv erfasst mit IRAOS am Gesamtsample (N=232/107)



Verlaufsmuster

(Symptomexazerbationen)

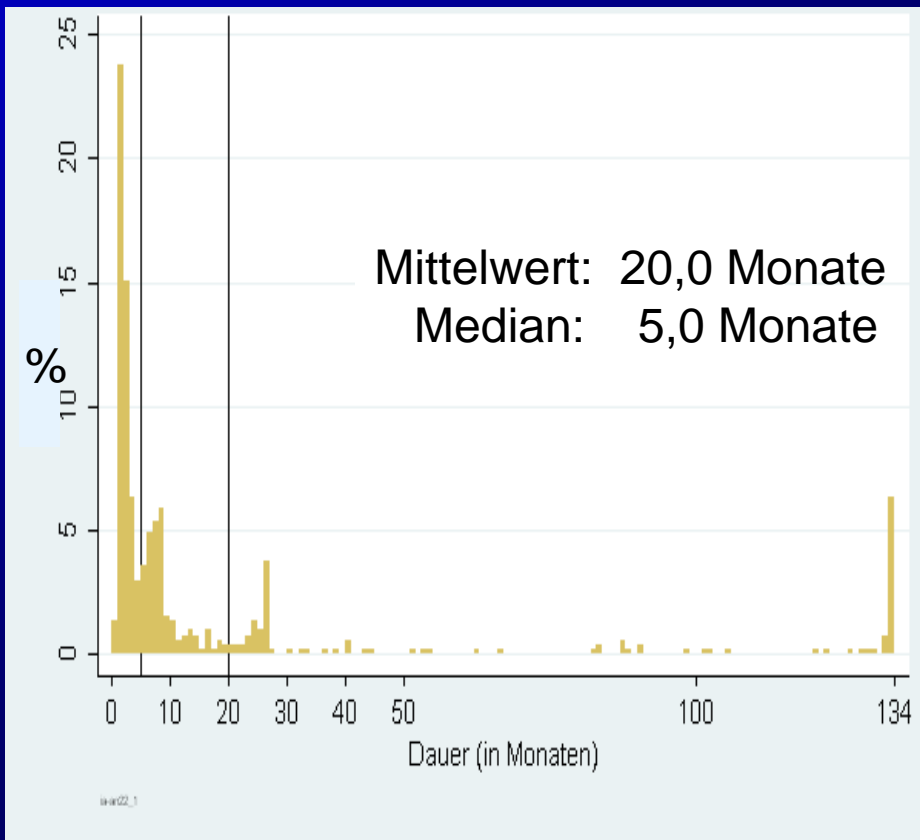
hinter den Verlaufsformen der

depressiven und der positiven

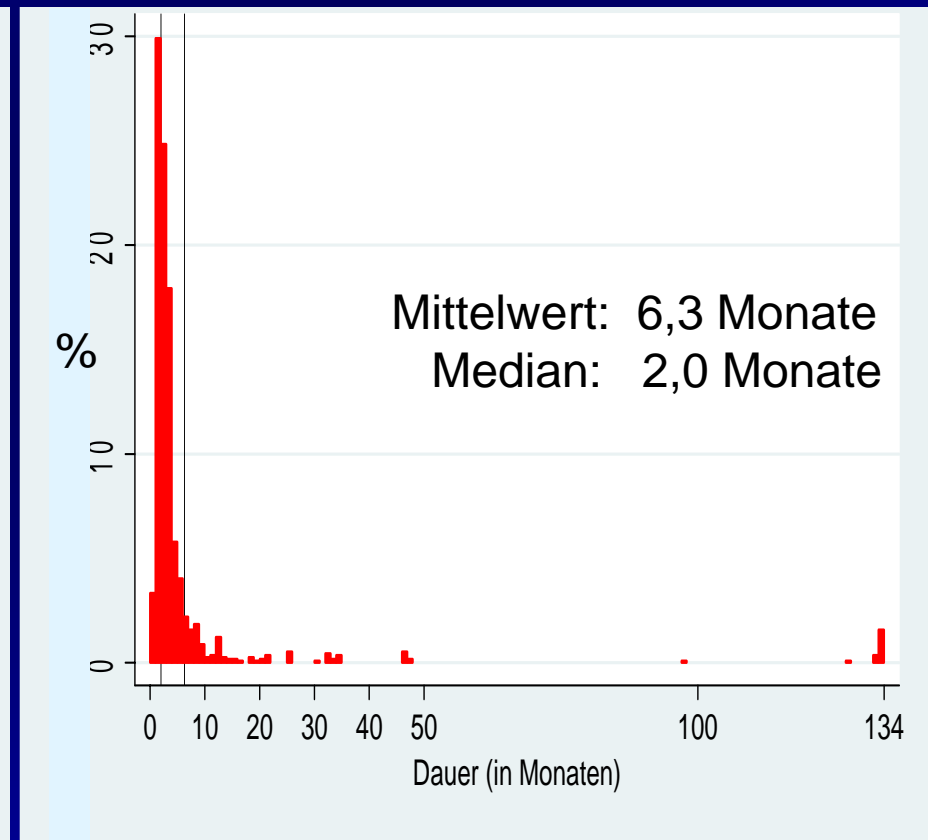
Kerndimension

Dauer der Exazerbationen (Episoden) depressiver und positiver Symptomatik: Histogramme

Depressive Kerndimension



Positive Kerndimension



Langzeitverlauf der Negativsymptomatik

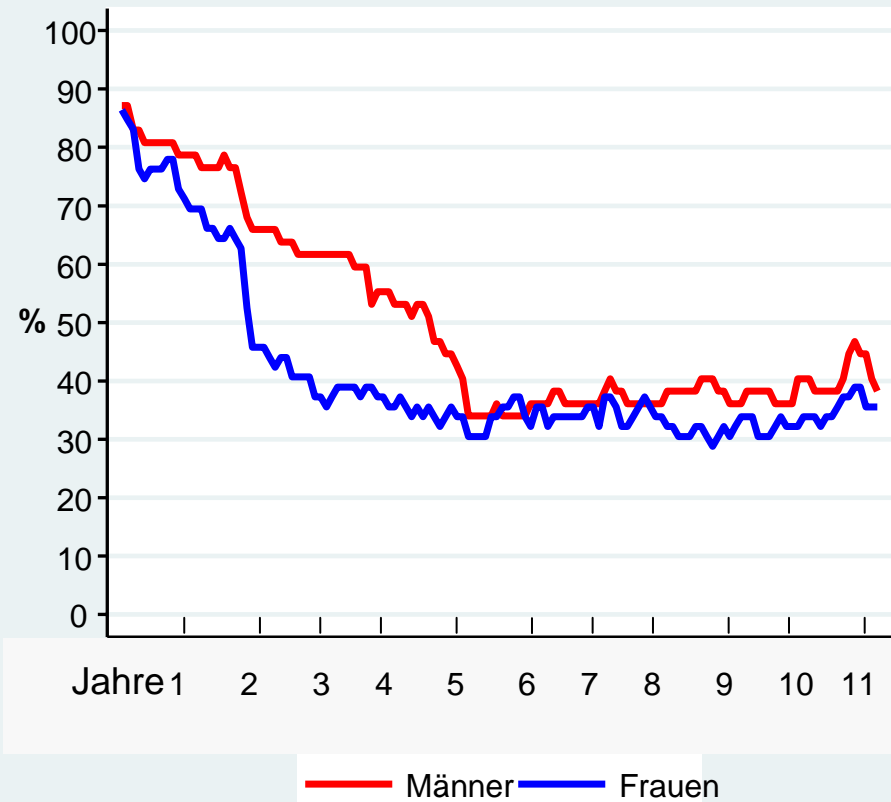
(N=107) 134 Monatsprävalenzwerte

Nach stationärer Erstaufnahme

- beide Geschlechter zusammen -



- getrennt nach Geschlecht -



ZUSAMMENFASSUNG (1)

Schizophrenie und Depression sind klinisch und funktionell eng verbunden.

Das Konstrukt einer präzise abgrenzbaren Krankheit Schizophrenie lässt sich nicht mehr hinreichend stützen.

Das tatsächliche Krankheitsgeschehen vermittelt den Eindruck repetitiver Krisenanfälligkeit und nicht das Bild eines stabilen Residuums gestörter Hirnentwicklung oder eines kontinuierlich fortschreitenden neurodegenerativen Prozesses.

ZUSAMMENFASSUNG (2)

Das „**schizophrene Syndrom**“ ist eine Krankheit aller Lebensalter mit einschneidenden Unterschieden zwischen Kindheit und Alter.

Dafür sind mehrere Faktoren verantwortlich:

- Biologische Risikofaktoren
- Alter und Geschlecht
- Mentales Reaktionsspektrum, geprägt durch Reifungs- und Alterungsprozesse
- Soziale Startbedingungen der Krankheit
- Altersabhängige kulturelle u. sozioökonomische Umweltbedingungen.

Die Vielfalt gestaltender Einflüsse aus biologischen, psychologischen und sozialen Lebensvollzügen legen nahe, die Krankheit mehr aus diesen Zusammenhängen zu verstehen.

Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, Mannheim, 2010

Ich danke für Ihre Aufmerksamkeit

und meinen Kolleginnen
und Kollegen für ihren
Anteil an den
vorgestellten
Teilprojekten
der
**ABC-
Schizophrenie-
Studie:**

Dr. Wolfram an der Heiden
Prof. Wagner Farid Gattaz
Prof. Martin Hambrecht
Dr. Regina Könnecke
Dr. Walter Löffler
Dr. Kurt Maurer
Prof. Anita Riecher
Prof. Armin Schmidtke

und weitere Kolleginnen und Kollegen
aus verschiedenen Disziplinen, die an der Studie mitgewirkt haben.