

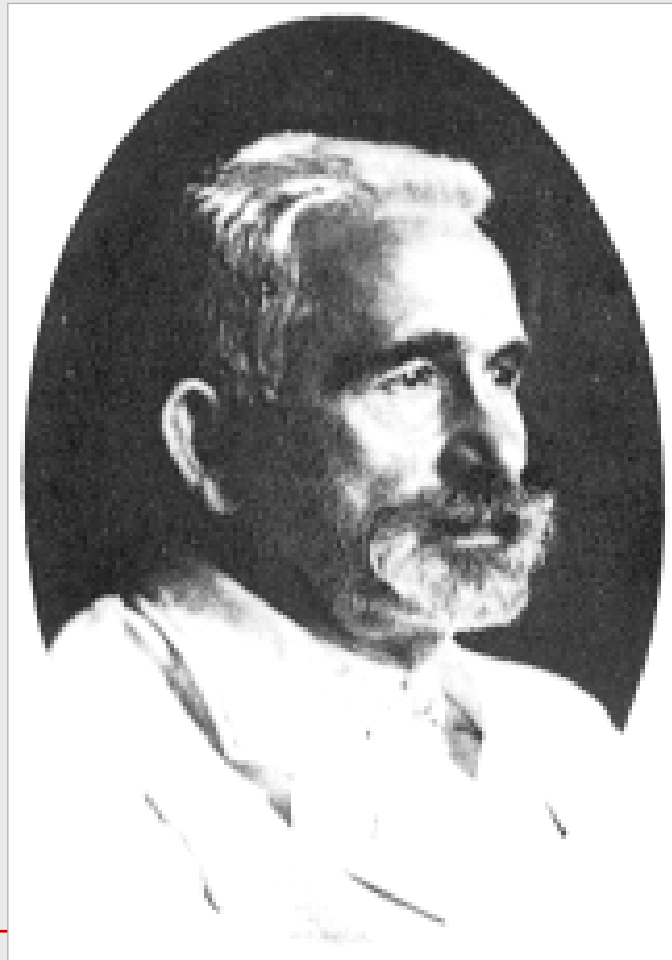
Die Kraepelinsche Dichotomie – Abschließende Überlegungen aus klinischer und Forschungsperspektive

Georg Juckel

LWL-Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum
Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Präventivmedizin



Dichotomie aufgrund von Symptomen, Verlauf und Ausgang: Schizophrenie vs manisch-depressive Erkrankung (Kraepelin, 1896)



Emil Kraepelin
1856-1926

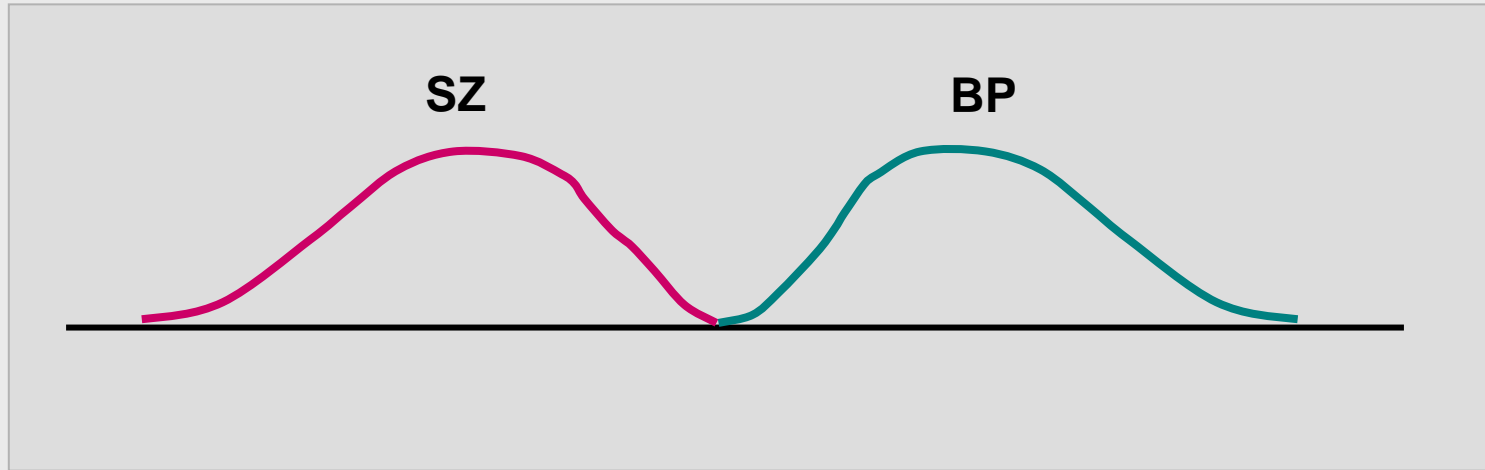


"Kein Erfahrener wird leugnen, daß die Fälle unerfreulich häufig sind, in denen es trotz sorgfältigster Beobachtung unmöglich erscheint, hier zu einem sicheren Urteile zu gelangen. ... Wir werden uns somit an den Gedanken gewöhnen müssen, daß die bisher von uns verwerteten Krankheitszeichen nicht ausreichen, um uns die zuverlässige Abgrenzung des manisch-depressiven Irreseins von der Schizophrenie unter allen Umständen zu ermöglichen, daß vielmehr auf diesem Gebiet Überschneidungen vorkommen, ..."

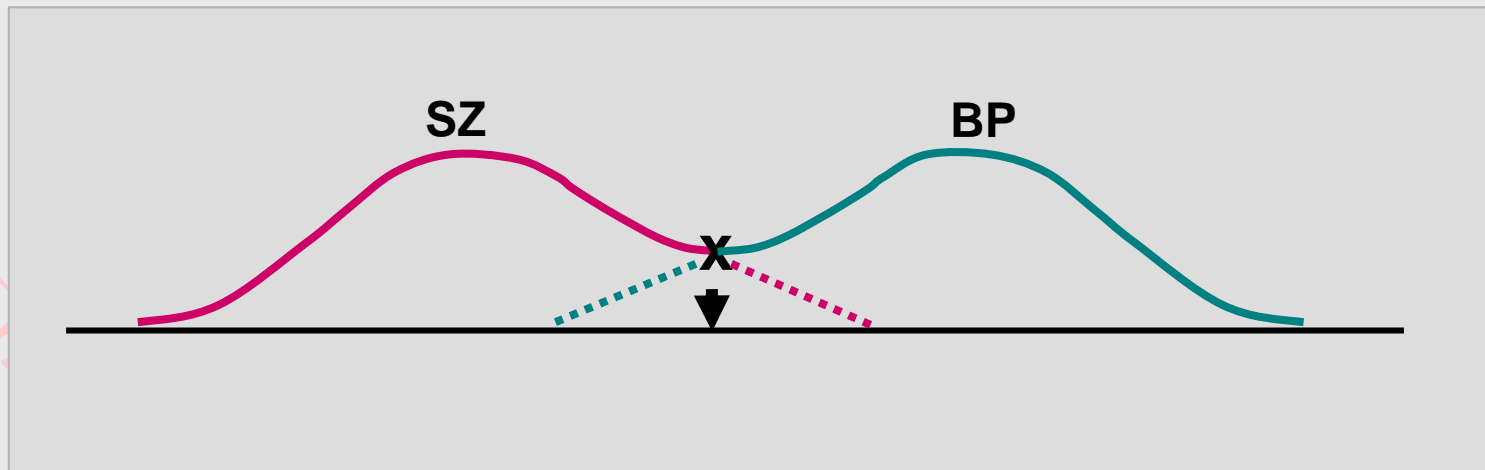
(Kraepelin, 1920)



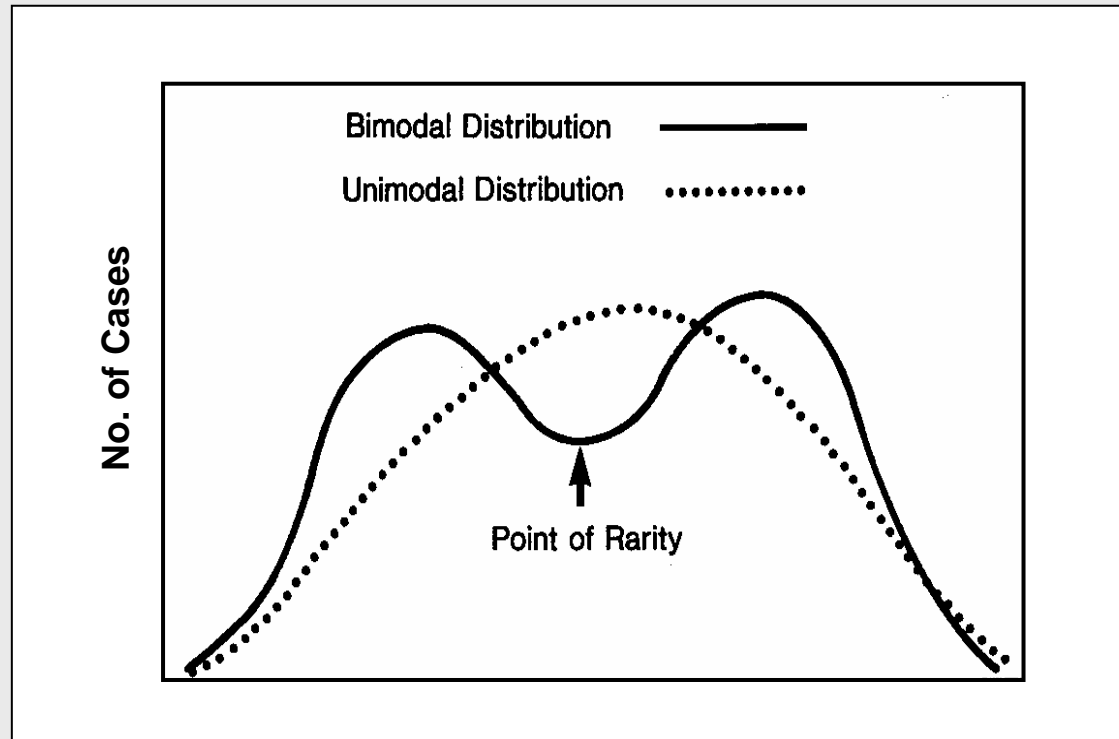
Distinkt (Kraepelin)



oder Überlappung ?

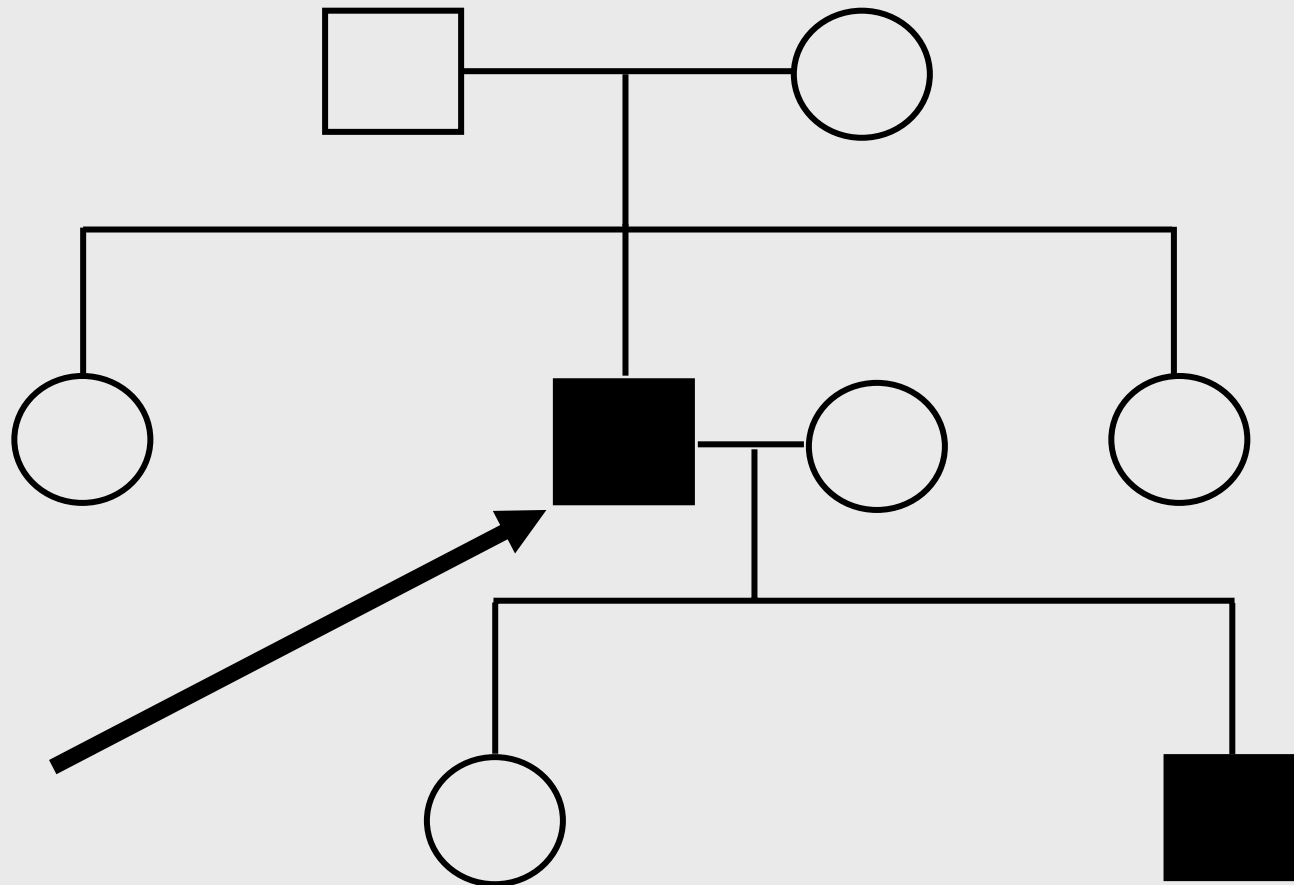


(Symptomatische) Diskontinuität zwischen Schizophrenie und affektiven Störungen ?

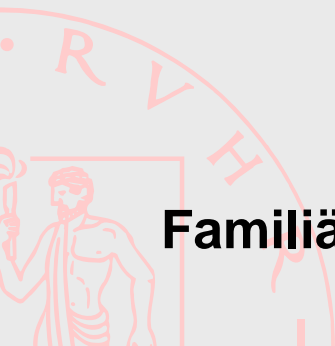


Attempts to demonstrate discontinuity between schizophrenic and affective psychoses by discriminant function analysis have been, at best, only partially successful.

Kontrollierte Familienstudien



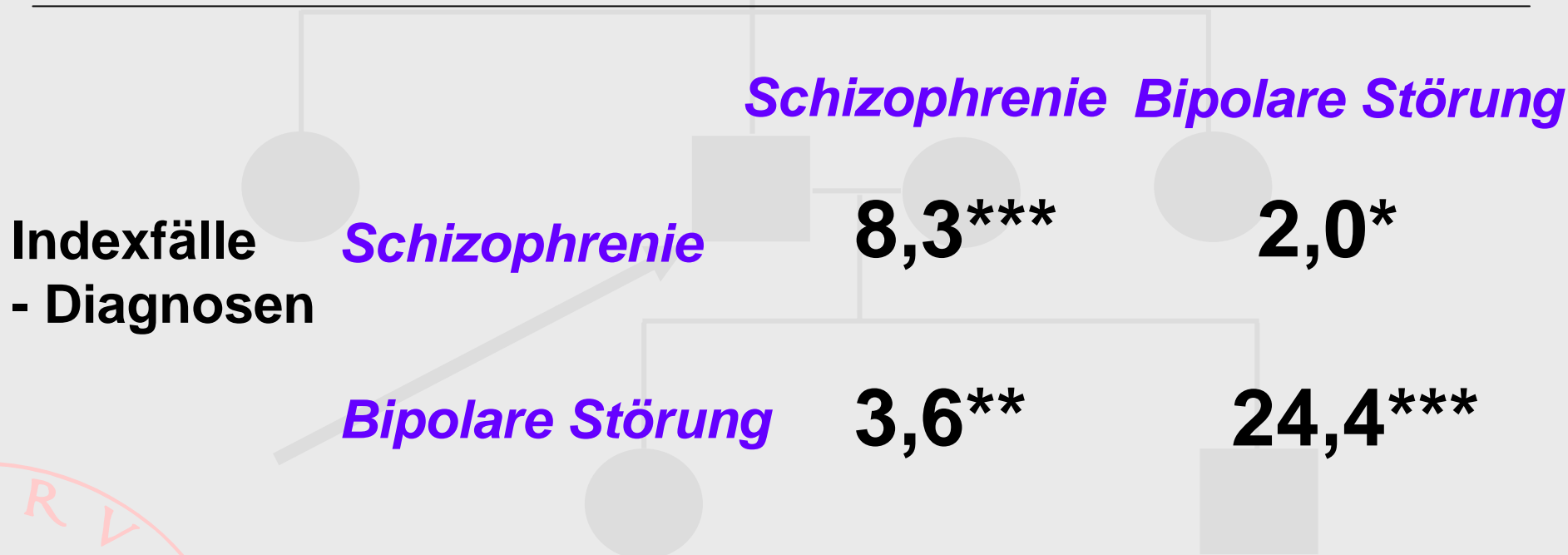
~~Familiäre Homogenität von diagnostischen Häufungsmustern?~~





Kontrollierte Familienstudien (RR) Risikoerhöhung für psychotische bipolare Erkrankungen bei Angehörigen (FDR) von Patienten - Metaanalyse

***RR im Vergleich zu Angehörigen gesunder Kontrollen:
Angehörige 1. Grades (FDR)-Diagnosen***



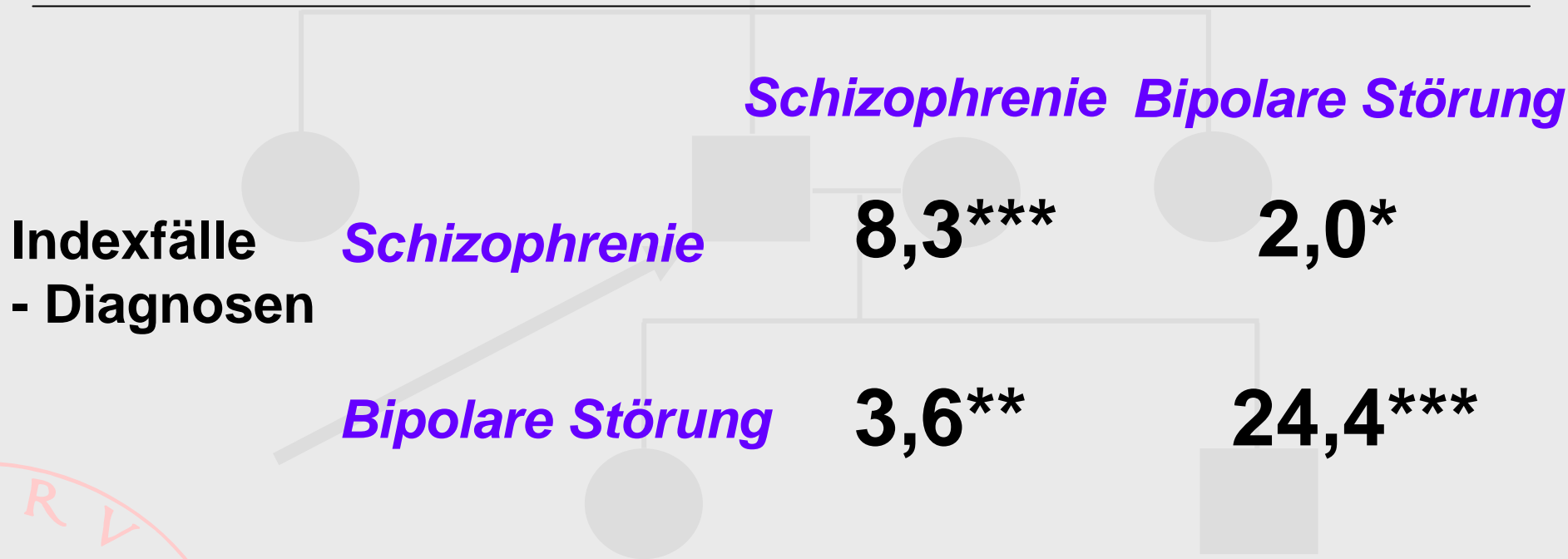
*** $p < .001$, ** $p < .01$, * $p < .05$

(Schallenberg, Arch Gen Psychiatry, 2009)



Kontrollierte Familienstudien (RR) Risikoerhöhung für psychotische bipolare Erkrankungen bei Angehörigen (FDR) von Patienten - Metaanalyse

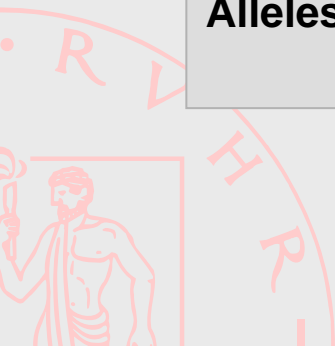
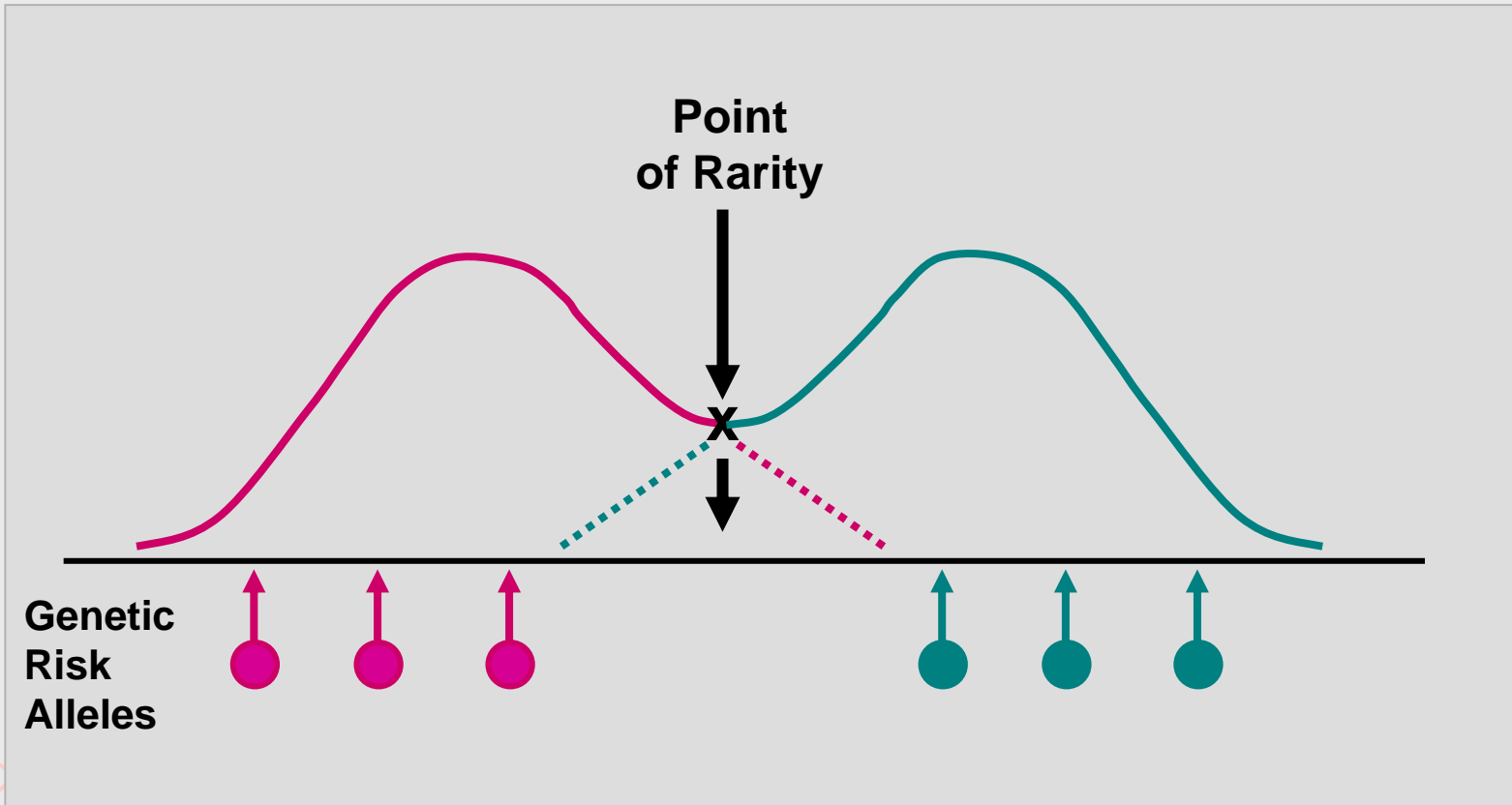
**RR im Vergleich zu Angehörigen gesunder Kontrollen:
Angehörige 1. Grades (FDR)-Diagnosen**



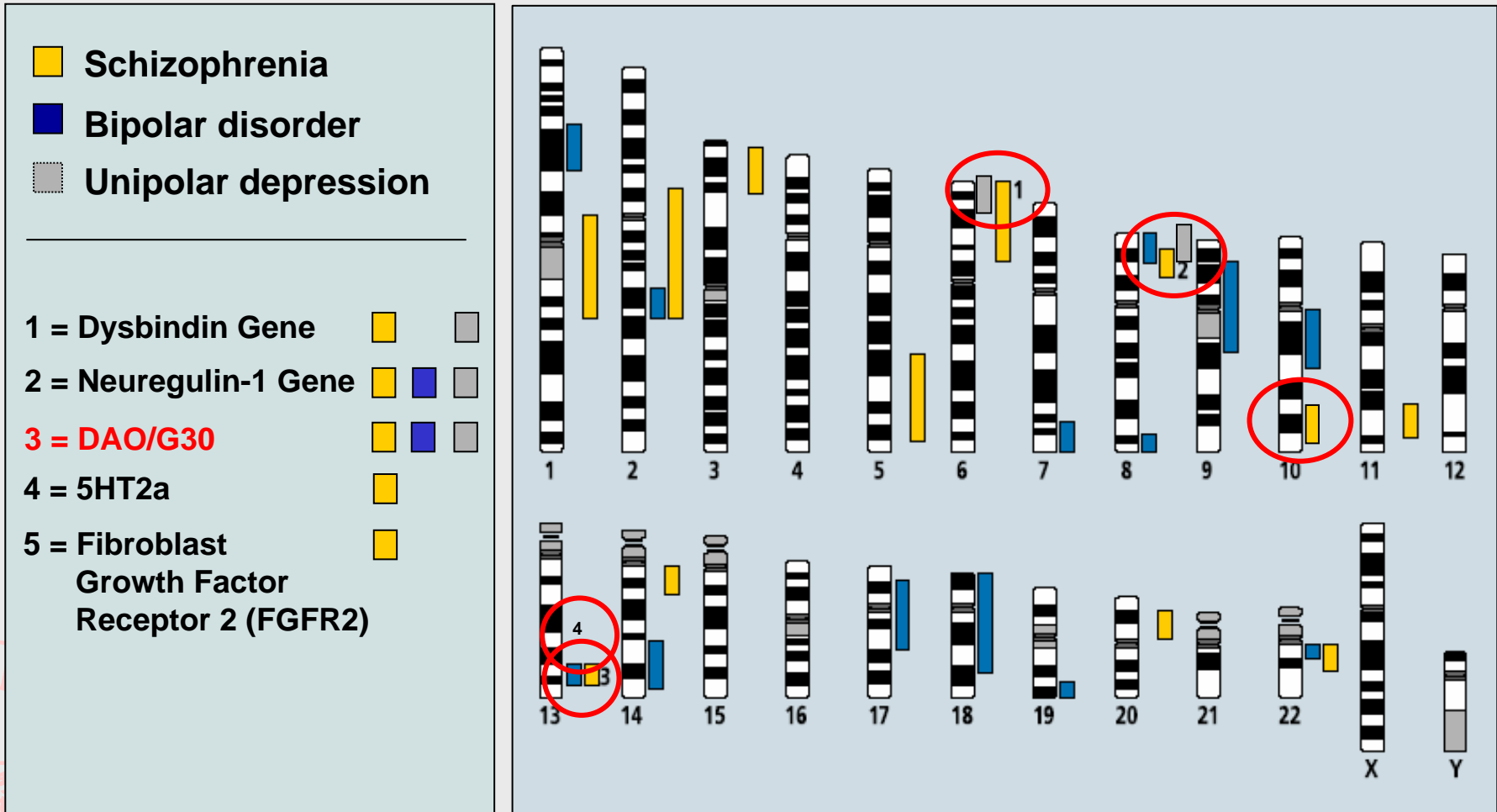
→ Keine vollständige diagnostische Homogenität

*** $p < .001$, ** $p < .01$, * $p < .05$

Krankheitsspezifische Gene ?

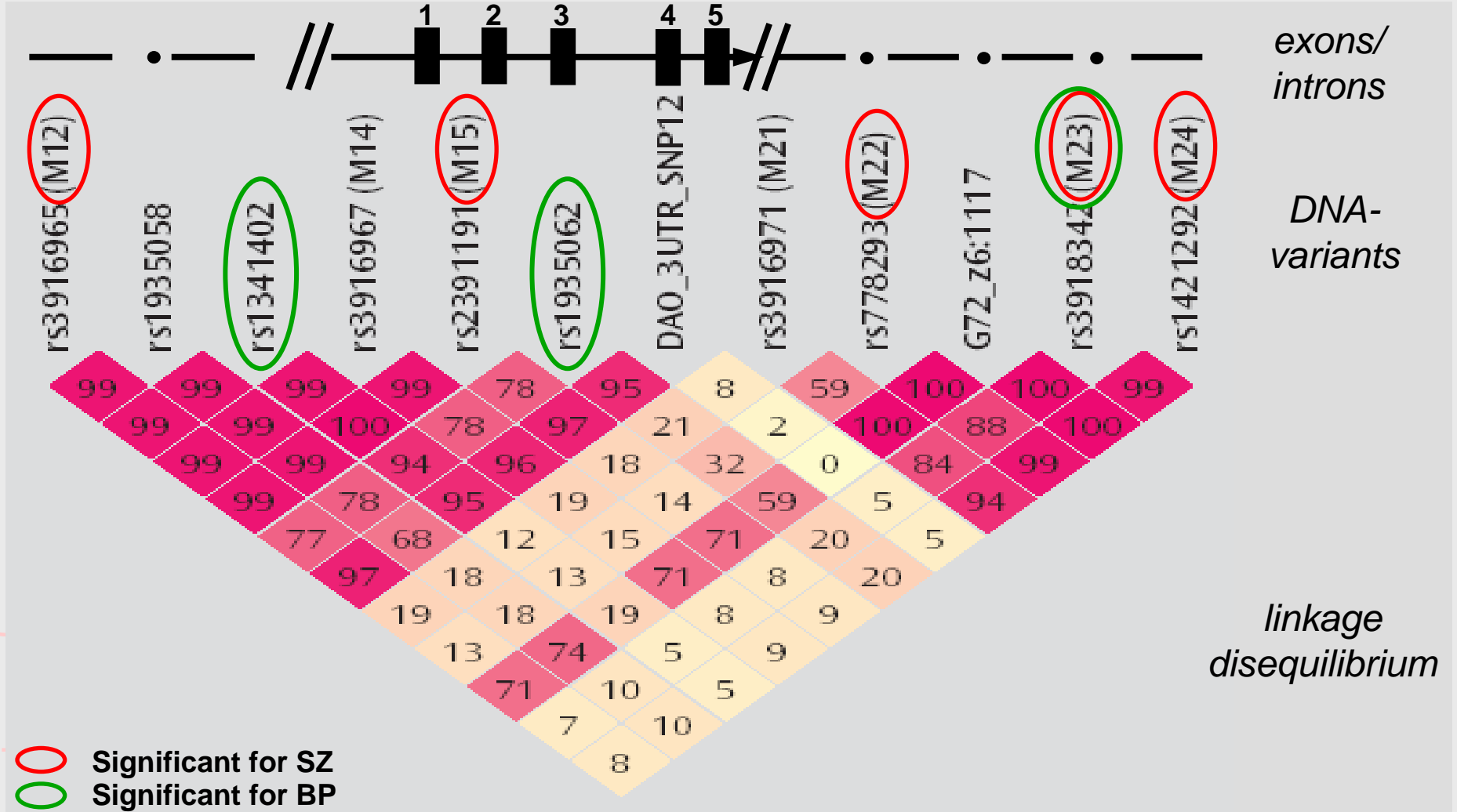


Candidate Regions and Best Confirmed Suspected Vulnerability Genes





DAO/G30 gene with 2 haplotype blocks: Vulnerability gene for **Schizophrenia** and **bipolar disorder**



Rietschel et al., Am J Psychiatry 2008; 165:753-762
Schulze et al., Am J Psychiatry 2005; Schumacher et al., Mol Psychiatry 2004

GWAS-Schizophrenia: Combined Schizophrenia and Bipolar Analysis



Chr./Mb	SNP	Risk allele	Allele freq.			SZ	BP	Meta SZ + BP
			SZ	BP	CON	OR	OR	OR
2/185.5	rs1344706	T	0.66	0.62	0.59	1.38	1.16	1.12
11/29.1	rs1602565	C	0.15	0.12	0.11	1.49	1.14	1.15
12/116.2	rs6480121	G	0.40	0.35	0.34	1.33	1.06	1.03
16/52.2	rs9922369	A	0.05	0.03	0.03	2.06	1.15	1.20
16/13.0	rs7192086	T	0.30	0.25	0.24	1.33	1.06	1.10
11/132.1	rs3016384	C	0.56	0.51	0.49	1.29	1.08	1.07



A genome-wide meta-analysis identifies novel loci associated with schizophrenia and bipolar disorder

Wang et al. October 2010, Schizophrenia Research

Schizophrenia and bipolar disorder both have strong inherited components. **Recent studies have indicated that schizophrenia and bipolar disorder may share more than half of their genetic determinants.** In this study, we performed a meta-analysis (combined analysis) for genome-wide association data of the Affymetrix Genome-Wide Human SNP array 6.0 to detect genetic variants influencing both schizophrenia and bipolar disorder using European-American samples (**653 bipolar cases and 1034 controls, 1172 schizophrenia cases and 1379 controls**). The best associated SNP rs11789399 was located at 9q33.1 ($p = 2.38 \times 10^{-6}$, 5.74×10^{-4} , and 5.56×10^{-9} , for schizophrenia, bipolar disorder and meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder, respectively), where one flanking gene, ASTN2 (220 kb away) has been associated with attention deficit/hyperactivity disorder and schizophrenia. The next best SNP was rs12201676 located at 6q15 ($p = 2.67 \times 10^{-4}$, 2.12×10^{-5} , 3.88×10^{-8} for schizophrenia, bipolar disorder and meta-analysis, respectively), near two flanking genes, GABRR1 and GABRR2 (15 and 17 kb away, respectively). The third interesting SNP rs802568 was at 7q35 within CNTNAP2 ($p = 8.92 \times 10^{-4}$, 1.38×10^{-5} , and 1.62×10^{-7} for schizophrenia, bipolar disorder and meta-analysis, respectively).

Through meta-analysis, we found two additional associated genes NALCN (the top SNP is rs2044117, $p = 4.57 \times 10^{-7}$) and NAP5 (the top SNP is rs10496702, $p = 7.15 \times 10^{-7}$). **Haplotype analyses of above five loci further supported the associations with schizophrenia and bipolar disorder. These results provide evidence of common genetic variants influencing schizophrenia and bipolar disorder.** These findings will serve as a resource for replication in other populations to elucidate the potential role of these genetic variants in schizophrenia and bipolar disorder.

Bestätigte Gene für Schizophrenie und bipolare Störung



Krankheitsunspezifisch

SZ

BP

DISC 1

Grozeva et al. 2010: Burden of CNVs in bipolar disorder is less as controls and schizophrenics. Possesing of large, rare deletions are more likely to be diagnosed as having schizophrenia, those without them as having bipolar disorder

Krankheitsspezifisch

SZ

BP

Dysbindin DTNBP1
CNV 15q13
CNV 5q11
CNV 16p
CNV 1q21,2

DGK H
MYO5B
ANK 3
CACNA 1C



Ähnlichkeit der beiden Erkrankungen:

Früher Erkrankungsbeginn

Prävalenzen

Geschlechterverhältnis

„degenerativen Verlauf“ (kognitive Veränderungen; „Ausbrennen“)

Hohe Rezidiv-/Schub-/Chronizitätsrate

Psychosoziale Nachteile, Hohe Komorbidität mit Sucht

Volkswirtschaftliche Bedeutung, hohe Krankheitsbelastung

Neurobiologie (u.a. Genetik)

Positive und negative Seiten der Symptomatik

Oft Verzögerung im Erkennen

Unterschiede:

Klinische Phänomenologie (manisch/psychotisch; dep./Negativ-S.):

Unterschiede, aber auch Überlappungen:

Verteilung psychotische Symptome, aber auch Halluzinationen, Wahn

Suizidalität

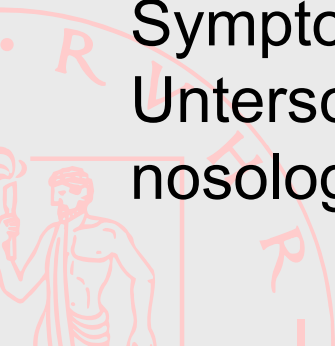
Familiäre Häufung

Dierks et al. 2010: Kraepelin was right, a latent class Analysis of symptom dimension (>4000 pats)

85% der untersuchten Schizophrenen wurden klassifiziert in die Klasse der Kraepelinschen Schizophrenie (Symptomatik, low IQ und poor outcome), 15% in affektiver Klasse (Symptomatik, normal IQ, good outcome).

Bei bipolaren Patienten: 41% Kraepelinische Schizophrenie, 44% affektive Klasse, 10% manisch-dep Klasse.

Symptomheterogenität hoch bei bipolar, aber bessere Unterscheidung würde zur klarer getrennten nosologischen Einheiten führen.



Argumente gegen Kraepelin´s Dichotomie



Bzgl. Dementia praecox („Schizophrenie“) und manisch-depressives Irresein (bipolare Störung (Depression))

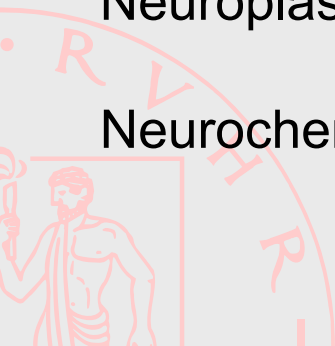
Genetik: BDNF, COMT, usw.

Neuroanatomisch: PFC (DLPFC, mPFC/ACC), Hippokampus, Basalganglien etc.

Anhedonie-Konzept (ventrales Striatum): Dopamin-Störung (Schizophrenie, Depression, Parkinson); Pleasure (Serotonin, Opiate) (Juckel et al. 2003)

Neuroplastizität: Hippokampus, neurotrophe Faktoren

Neurochemie Serotonin, Dopamin





Coi dis

Paul Li

Lancet 2009; 373: 234-39

Backg
ground

Relation to proba

Biological relationships

Parent	Offspring
Sibling	Sibling
Sibling	Maternal half-sibli
Sibling	Paternal half-sibli

Adoptive relationships

Biological parent	Adopted away off
Sibling	Adopted away bio
Adoptive parent	Adoptee
Sibling	Non-biological sib

RR=relative risk. *Adopted children whose t

Table 2: Recurrence risks for schizophre

Los Angeles, CA, USA
(Prof) D Cannon PhD

Correspondence to:
Prof Paul Lichtenstein,
Department of Medical

Epidemiology and Biostatistics,
Karolinska Institutet, Box 281,
17177 Stockholm, Sweden
paul.lichtenstein@ki.se

DIAGNOSIS
respe
dison
genet

Interp
party
schizi
entiti

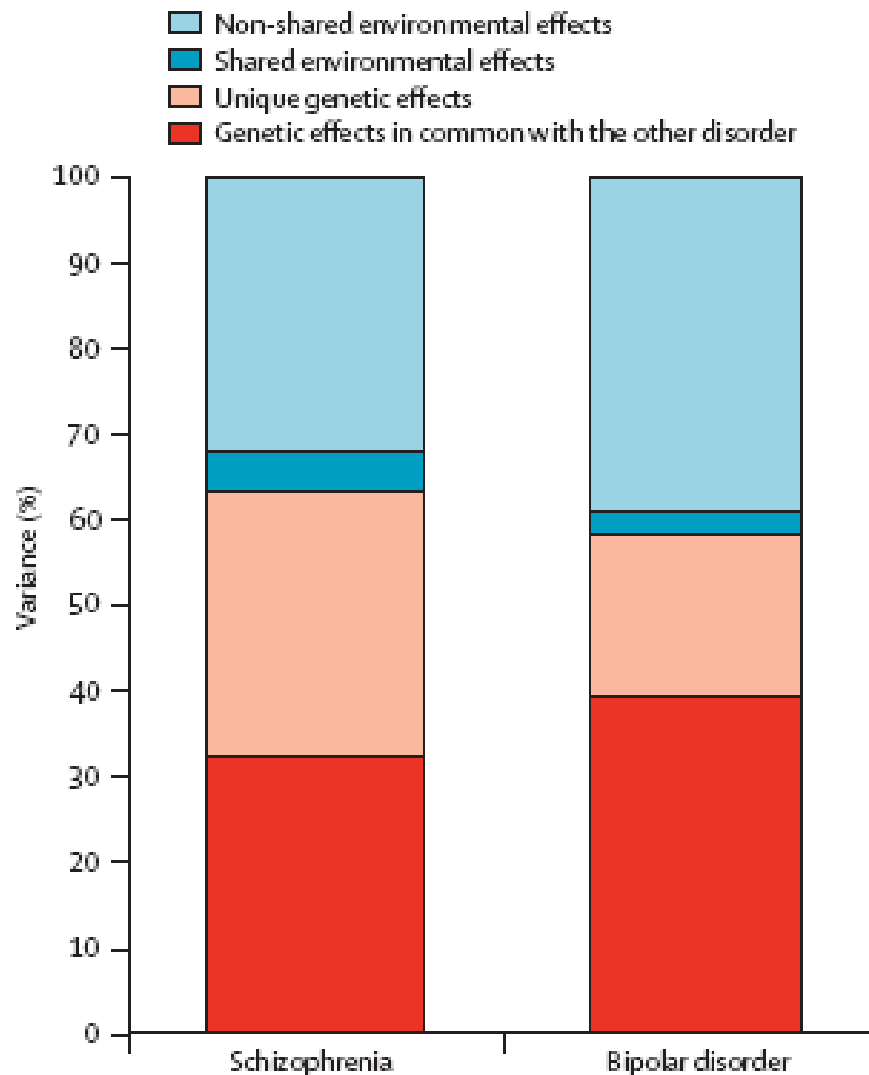


Figure: Variance accounted for by genetic, shared environmental, and non-shared environmental effects for schizophrenia and bipolar disorder. Red indicates genetic effects, with dark red for genetic effects in common with the other disorder and light red for unique genetic effects. Blue indicates environmental effects, with dark blue for shared environmental effects and light blue for non-shared environmental effects.

a and bipolar d study

ultman

crete or shared causative
contributions to liability for

Risk for bipolar disorder when proband has schizophrenia

RR	95% CI
5.2	4.4-6.2
3.7	3.2-4.2
1.2	0.6-2.4
2.2	1.3-3.8
6.0	2.3-15.2
5.0	0.3-79.9
..	..
2.0	0.1-37.8

order was 64% and 59%,
%, 4.4%-7.4%; bipolar
only (63%) due to additive

entia and bipolar disorder
ical dichotomy between
lers as distinct diagnostic

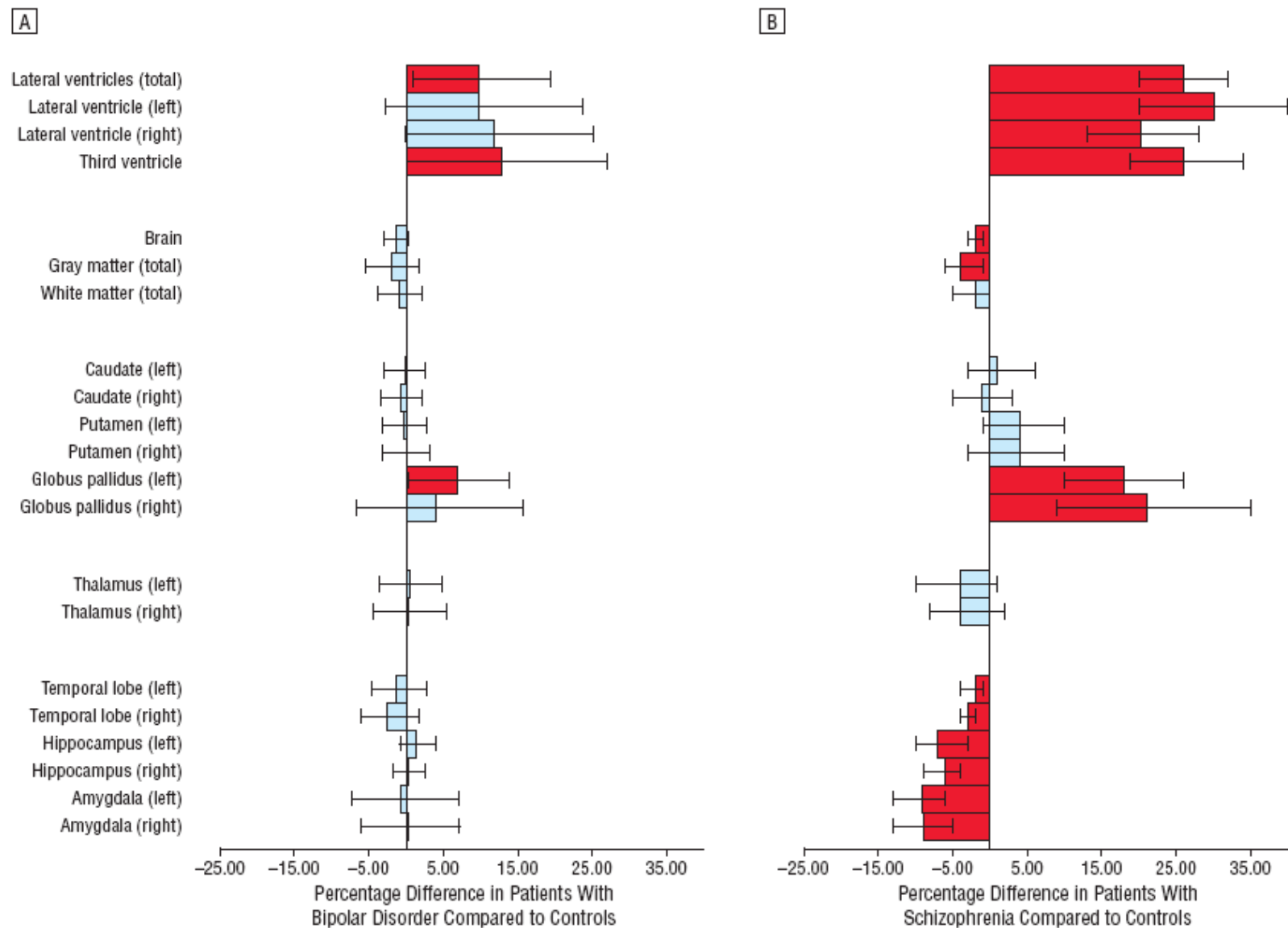


Figure 5. Comparison of our meta-analysis (A) and the meta-analysis of patients with schizophrenia by Wright et al²⁶ (B). Only regions investigated by both studies are shown. Computed tomographic studies have been excluded from our analysis, and effect sizes are calculated from percentage increase or decrease in structure size compared with the control group to match the methods used by Wright et al; as such, the significance of results may vary from Figure 3 (see also “Sensitivity Analysis” subsection in the text). Red bars represent significant differences, and blue bars are nonsignificant differences.

Ellison-Wright & Bullmore 2010: Anatomy of bipolar and schizophrenia: A meta-analysis

Gray matter

Schizophrenia: frontal, temporal, cingulate and insular cortex, thalamus (more extensive), limbic and neocortical structures, paralimbic such as affected in bipolar)

Bipolar: anterior cingulate and bilateral insula. (paralimbic regions, emotional processing)

- Great overlap with schizophrenia, except for a region of anterior cingulate (specific for bipolar)



**Neurobiologisch mangelt es an
differentiellen Befunden!**

**Können wir unsere Diagnostik
verbessern, daß auch biologisch
sinnvolle nosologische Entitäten
herauskommen ?**

**Bzw. können uns
neurobiologische Befunde auch
klinisch sinnvolle Einheiten
liefern ?**



Gleiche (=ähnliche) Ursachen - gleiche Wirkung (=Phänotyp)

Unterschiedliche Ursachen – unterschiedliche Wirkungen

Gleiche Ursachen – unterschiedliche Wirkung

Unterschiedliche Ursachen – gleiche Wirkung

AB WANN WIRD ES DIFFERENTIELL ?



Also spricht alles für ein Kontinuum

Frage oder Vermutung: Ist das Gehirn primitiv ?

Wenige (endogene/exogene) Reaktionsweisen, wenige klinische Erscheinungsbilder, die sich kaum als Entitäten voneinander abtrennen lassen (Fischer& Carpenter 2009), sprich die eher ein Kontinuum darstellen: Delir/Demenz, Psychose, Affektiv (Depression)

Aber möglicherweise viele verschiedene Ursachen (Psychose (schizophren/bipolar) als „final common pathways“ produziert vom Gehirn als Response auf viele verschiedenen Ursachen))

Oder

Neurobiologisch im Gehirn alles unspezifisch aktiv und alles sehr ähnlich, dann aber die Frage, wie kommen (zu mindestens leicht) unterschiedlichen Phänotypen zustande.

Sind unsere Meßmethoden für diese evtl. mikrofunktionellen Veränderungen noch zu ungenau ?

D.h. es könnte sein, daß die Biologische Psychiatrie a priori zur Erkenntnislosigkeit verurteilt ist, sprich keine Möglichkeit zur Aufklärung von Kausalitäten.

***2 Wege möglich, um evtl. zu abgrenzbaren =
dichotomen Einheiten zu kommen :***

***Von einem neurobiologischen Befund ausgehen, dann
im Rahmen einer Modellbildung (Läsion, Tier, Zelle, etc)
kausal eine Verbindung zum nächsten Faktor finden
(Kausalkette beginnen) (z.B. N.N.)***

***Oder klinische Charakterisierung verbessern und
hoffen, daß die biologischen Befunde dann auch besser
passen (z.B. Leonhard – Beckmann).***

