

PHILIPP STERZER

DIE  
ILLUSION  
DER  
VERNUNFT

WARUM WIR VON UNSEREN  
ÜBERZEUGUNGEN NICHT ZU  
ÜBERZEUGT SEIN SOLLTEN

ullstein 

Durchblutungsstörung des Herzens, die zum Absterben von Herzmuskelgewebe führt und in der Regel durch die Verstopfung einer verengten Herzkranzarterie mit einem Blutgerinnsel verursacht wird. Von Symptomen, wie wir das bei den Kriterien für die Diagnose Schizophrenie gesehen haben, ist hier gar nicht die Rede. Natürlich geht auch ein Herzinfarkt meist mit bestimmten Symptomen einher, typischerweise mit einem starken und plötzlich einsetzenden linksseitigen Brustschmerz. Aber Symptome wie diese können auch bei vielen anderen Krankheiten auftreten und daher bestenfalls den Verdacht auf einen Herzinfarkt begründen. Die Diagnosestellung aber beruht allein auf dem Nachweis der Durchblutungsstörung beziehungsweise des Absterbens von Herzmuskelgewebe.

Die klinische Diagnosestellung einer Schizophrenie – wie übrigens auch die der meisten anderen psychiatrischen Diagnosen - ist also ungefähr so präzise wie die Diagnose »linksseitiger Brustschmerz«: Es gibt eine Handvoll Symptome, die unserer Beobachtung nach häufig zusammen auftreten, woraus wir auf das Vorliegen einer bestimmten Erkrankung schließen. Unklar ist allerdings, ob es diese »bestimmte Erkrankung« überhaupt gibt. So, wie der typischen Symptomkonstellation beim Herzinfarkt sehr oft die besagte Durchblutungsstörung zugrunde liegt, so gehen wir in unserer medizinisch geprägten Denkweise davon aus, dass auch der Symptomkonstellation aus Wahn, Halluzinationen und desorganisiertem Denken eine bestimmte Pathologie zugrunde liegen müsste. Aber welche könnte das sein? Wir haben zwar eine Menge Ideen und auch zahlreiche wissenschaftliche Befunde, die uns zumindest eine Ahnung von möglichen Pathologien geben; für die klinische Diagnosestellung ist all das aber derzeit nicht relevant, weil nicht verlässlich genug.

Sie beruht also allein auf Symptomen und befindet sich damit medizinhistorisch betrachtet in einem Stadium, das man ohne allzu große Übertreibung als vorsintflutlich bezeichnen kann. Aber wir haben es eben auch mit dem Gehirn zu tun, dem komplexesten aller Organe, und mit Störungen seiner Funktion. Nach allem, was wir wissen, liegt diesen Funktionsstörungen nicht *eine* Pathologie zugrunde, sondern es ist eine Vielzahl komplex interagierender Faktoren, die dazu beitragen. Wir bemühen uns, die Situation zu verbessern, aber einstweilen müssen wir mit der rein symptom-basierten Diagnostik zurechtkommen. Eine Schwierigkeit, die diese Form der Diagnostik mit sich bringt, ist ihre Unschärfe. Oft ist der Fall klar, die diagnostischen Kriterien sind eindeutig erfüllt, und eine zweifelsfreie Diagnosestellung ist möglich. Oft genug aber ist es nicht so klar, ob die Kriterien erfüllt sind, denn schon bei den Symptomen gibt es eine gewisse Unschärfe, wie wir am Beispiel des Wahns ja schon ausführlich diskutiert haben. Man muss aber das Problem gar nicht als Schwäche der diagnostischen Methodik anprangern. Vielmehr liegt die diagnostische Unschärfe in der Natur der Sache. Nicht nur zwischen Wahn und »normalen« Überzeugungen gibt es einen fließenden Übergang, sondern auch bei allen anderen psychischen Symptomen.

Die Diagnose Schizophrenie wird bei etwa einem von hundert Menschen irgendwann im Laufe des Lebens gestellt. Das heißt aber nicht, dass jeder Hundertste die »Krankheit Schizophrenie« hat, denn die Krankheit gibt es in diesem absoluten Sinne nicht. Es heißt lediglich, dass bei jedem Hundertsten im Laufe des Lebens irgendwann die *Kriterien* für die Diagnose Schizophrenie erfüllt sind. Und die können sich ändern. Weil neue wissenschaftliche Erkenntnisse dies nahelegen oder sich die gesellschaftliche Haltung zu psychischen Erkrankungen ändert. Wie bereits erwähnt, könnte es sogar passieren, dass wir diese Diagnose komplett aufgeben. Vielleicht einigen wir uns auch irgendwann darauf, die diagnostischen Kriterien enger zu fassen, weil wir feststellen, dass die Diagnose viel öfter gestellt wird als nötig und in vielen Fällen die Behandlung mehr schadet als nutzt. Dann würde vielleicht nur noch jeder Zwei- oder Dreihundertste die Diagnose bekommen. Ich weiß natürlich nicht, ob das so kommen wird,

aber wenn ich eine Prognose wagen darf, dann ist es die: Auch wenn wir uns noch so sehr bemühen und noch so kluge Forschung betreiben, *die eine* Pathologie, die der Krankheit Schizophrenie zugrunde liegt, werden wir nie finden. Denn die »Krankheit Schizophrenie« gibt es in diesem Sinne nicht. Das heißt nicht, dass es sinnlos ist, ihre Mechanismen zu erforschen. Denn ich hoffe sehr (und glaube auch vorsichtig daran), dass uns diese Forschung irgendwann helfen wird zu verstehen, warum welcher Mensch an welchen Symptomen leidet und wie diese gelindert werden können.

## **Schizophrenieforschung**

Da man sich in der psychiatrischen Forschung mittlerweile weitgehend darüber einig ist, dass die Auffassung von der »Krankheit Schizophrenie« als feststehende Entität nicht haltbar ist, wird auch oft infrage gestellt, ob die diagnostische Kategorie »Schizophrenie« für die Forschung herangezogen werden sollte.<sup>[85]</sup> Diese Frage ist durchaus berechtigt. Allerdings sollte man bedenken, dass diese Kategorie nicht rein zufällig entstanden ist, sondern aus der Beobachtung heraus, dass bestimmte Symptome häufig zusammen auftreten. Die Annahme, dass es dafür eine gemeinsame Grundlage gibt, ist somit nicht völlig aus der Luft gegriffen. Um das Zustandekommen dieser typischen Symptomkonstellation – in der Medizin spricht man von einem Syndrom – zu erklären, kann es also durchaus sinnvoll sein zu untersuchen, wie sich Menschen mit der Diagnose Schizophrenie hinsichtlich genetischer, neurophysiologischer oder sonstiger Parameter von anderen Menschen unterscheiden. Auch wenn wir uns vor allem für eine bestimmte Symptomdimension interessieren, wie zum Beispiel Wahn, mag es sinnvoll sein, die Kategorie Schizophrenie heranzuziehen, denn schließlich tritt bei der überwiegenden Mehrzahl aller Menschen, bei denen eine Schizophrenie diagnostiziert wird, irgendwann einmal das Symptom Wahn auf. Statistisch gesehen haben also Menschen mit der Diagnose Schizophrenie mit einer viel höheren Wahrscheinlichkeit wahnhaftige Überzeugungen als andere Menschen. Das heißt nicht, dass sie kategorial anders sind, aber es deutet darauf hin, dass die Diagnose Schizophrenie mit einer stärkeren Neigung einhergeht, wahnhaftige Überzeugungen auszubilden.

Wenn wir uns also zum Beispiel dafür interessieren, welche Mechanismen im Gehirn wahnhaften Überzeugungen zugrunde liegen, dann erscheint es somit durchaus sinnvoll, die diagnostische Kategorie Schizophrenie für die entsprechenden Untersuchungen heranzuziehen. Eine andere Möglichkeit besteht darin, Wahn ganz unabhängig von diagnostischen Kategorien zu untersuchen, also sich allein auf die *Symptomdimension* Wahn zu beziehen. Wenn es darum geht, die Grundlagen von Wahn zu verstehen, dann haben beide Ansätze ihre Stärken und Schwächen, aber sie haben aus meiner Sicht beide ihre Berechtigung. Im Folgenden, und auch im weiteren Verlauf des Buches, werde ich mich auf eine Reihe von Studien beziehen, die entweder den einen oder den anderen Ansatz gewählt haben. Wichtig ist dabei, dass ich grundsätzlich nicht die »Krankheit Schizophrenie« im Auge habe, sondern dass es dabei immer um die Grundlagen von Wahn als eine bestimmte Form von Überzeugungen geht, also um die Frage, welche Mechanismen im Gehirn dazu beitragen, dass Wahn entsteht.

## **Wo die Dämonen herkommen – die Rolle der Genetik**

Ich möchte Sie hier nicht mit Theorien und Fakten zur Entstehung der Schizophrenie langweilen, die man bei tiefergehendem Interesse ohne Probleme in jedem Psychiatrielehrbuch oder im Internet nachlesen kann. Ein Punkt erscheint mir aber in unserem Zusammenhang besonders wichtig, und das ist die Rolle der Genetik.

Wie bei vielen anderen psychischen Störungen gehen wir bei der Schizophrenie von einem sogenannten *Vulnerabilitäts-Stress-Modell* aus.<sup>[86]</sup> Das bedeutet, dass Menschen eine mehr oder weniger stark ausgeprägte Anfälligkeit (= Vulnerabilität) für die Erkrankung haben können, die genetisch bedingt ist und sie in bestimmten Phasen der Hirnentwicklung anfälliger für schädliche Umwelteinflüsse (= Stress) macht. Zu diesen Umwelteinflüssen gehören zum Beispiel Virusinfektionen der Mutter während der Schwangerschaft, traumatische Erlebnisse in der Kindheit und Drogenkonsum oder Migrationserfahrungen in der Jugend. Jeder einzelne dieser Umwelteinflüsse hat nur einen geringen Effekt, aber zusammengenommen spielen sie nach heutigem Kenntnisstand eine bedeutende Rolle.

Über viele Jahre hinweg schwelte in der Forschung eine *Nature-or-Nurture-Debatte*: Ist es die Natur (also die Genetik) oder sind es die Erziehung und andere Umweltfaktoren, die hauptsächlich der Entstehung der Schizophrenie zugrunde liegen? Heute gilt als gesichert, dass es in dieser Frage kein Entweder-oder gibt, sondern, dass sowohl Genetik als auch Umweltfaktoren eine bedeutende Rolle spielen und miteinander in Wechselwirkung stehen.<sup>[87]</sup>

Die Schizophrenie gehört zu den psychischen Störungen, bei denen der Beitrag der Genetik am größten ist. Auf einen genetischen Einfluss deutet schon die Beobachtung hin, dass Schizophrenien familiär gehäuft auftreten. So liegt bei eineiigen (= genetisch identischen) Zwillingen, von denen einer an Schizophrenie erkrankt ist, die Wahrscheinlichkeit einer Erkrankung beim anderen Zwillingspartner bei mindestens fünfzig Prozent. Natürlich stellt sich bei solchen Befunden immer die Frage, inwieweit sie durch »Nature« oder »Nurture« bedingt sind. Wenn von einem Zwillingenpaar beide an Schizophrenie erkranken, liegt das dann an den Genen oder daran, dass sie unter ähnlichen Umständen aufgewachsen sind? Einen Hinweis auf einen echten genetischen Effekt liefert hier die Beobachtung, dass das Erkrankungsrisiko mit zunehmendem Verwandtschaftsgrad steigt.<sup>[88]</sup>

Die molekulargenetische Forschung der letzten Jahrzehnte hat die große Bedeutung der genetischen Einflüsse bestätigt. Seit es ohne allzu großen Aufwand möglich ist, das gesamte menschliche Genom zu sequenzieren, wurden groß angelegte Studien mit dem Ziel durchgeführt, den Zusammenhang zwischen bestimmten genetischen Varianten und dem Auftreten von Krankheiten festzustellen. So wird in genomweiten Assoziationsstudien (kurz GWAS genannt) nach *genetischen Risikovarianten* gesucht: Gibt es Varianten an bestimmten Orten des Genoms, die signifikant mit einer bestimmten Diagnose assoziiert sind, die entsprechende Erkrankung also wahrscheinlicher machen? Solche Studien erfordern eine hohe Zahl von Teilnehmenden und sind nur durch den Zusammenschluss vieler Forschender in internationalen Konsortien möglich.

Für die bislang größte GWAS zur Schizophrenie analysierte das internationale Psychiatric Genomics Consortium die Daten von 76 755 Menschen mit der Diagnose Schizophrenie und die von 243 649 gesunden Kontrollpersonen.<sup>[89]</sup> In dieser Studie wurden 287 Risikovarianten für Schizophrenie gefunden. Der Anteil des genetischen Beitrags zum Auftreten schizophrener Erkrankungen, die sogenannte *Varianzaufklärung*, wurde auf der Grundlage dieser genomweiten Analyse auf etwa 24 Prozent geschätzt. In Anbetracht des deutlich höheren genetischen Beitrags, den Zwillingsstudien nahelegen, ist allerdings damit zu rechnen, dass weitere genetische Assoziationsstudien in Zukunft noch weitere Risikovarianten aufdecken werden. Der Anteil der Varianzaufklärung durch genetische Varianten wird sich also



voraussichtlich noch weiter erhöhen. Festhalten lässt sich aber schon jetzt, dass sich durch genetische Assoziationsstudien ein bedeutender Teil des erblichen Einflusses erklären lässt, den die familiäre Häufung von Schizophrenien nahelegt.

Wie groß der genetische Einfluss auf die Entstehung schizophrener Psychosen ist, ist aber nur *eine* wichtige Erkenntnis, die uns genetische Assoziationsstudien mit den Mitteln der modernen Molekulargenetik liefern. Mindestens genauso wichtig sind die Informationen, die uns solche Studien über die möglichen Entstehungsmechanismen der Erkrankung liefern. In dieser Hinsicht ist vor allem die Frage relevant, welche Funktion die genetischen Risikovarianten haben. Entscheidend dafür ist die sogenannte Genexpression: Wie und in welchen Zellen des Organismus wird die genetische Information, für die ein Gen kodiert, umgesetzt? In GWAS zur Schizophrenie zeigte sich (wenig überraschend), dass ein großer Teil der identifizierten Gene im Gehirn exprimiert wird und mit der Funktion bestimmter Hirnbotsstoffe wie Glutamat oder Dopamin zu tun hat. Zusätzlich (und etwas überraschender) wurden aber auch einige Risikovarianten in Genen gefunden, die in Zellen des Immunsystems exprimiert werden.<sup>[90]</sup> Dieser wichtige Befund hatte zur Folge, dass die Rolle der Immunfunktion seither stärker in den Fokus der Schizophrenieforschung gerückt ist. Sowohl die Vielzahl der genetischen Risikovarianten als auch die Tatsache, dass betroffene Gene in verschiedenen Geweben exprimiert werden, legt nahe, dass die Rolle der Genetik sehr komplex ist. Man spricht in diesem Fall von einem *polygenetischen* Einfluss.

Sehen wir uns das etwas genauer an. Es gibt *monogenetisch* vererbte Krankheiten, bei denen *ein* Gen verändert ist, was zu einer ganz spezifischen Veränderung in der Funktionsweise des Organismus führt. Ein bekanntes Beispiel für eine solche monogenetische Erkrankung ist die Mukoviszidose: Hier führt eine einzige Genmutation dazu, dass unter anderem in den Atemwegen übermäßig zäher Schleim gebildet wird, was häufige und zum Teil schwere Atemwegsinfektionen wie Lungenentzündungen zur Folge hat. Solche monogenetischen Erkrankungen sind vererbbar. Das heißt, wenn beide Eltern Träger einer Mutation sind und diese an ihr Kind weitervererben, so wird es unweigerlich zur Erkrankung kommen.<sup>[91]</sup>

Polygenetische Erkrankungen wie Schizophrenie sind nicht auf diese Weise direkt vererbbar, sie sind aber in dem Sinne erblich, dass eine genetische Veranlagung weitergegeben wird, die das Risiko für die Erkrankung erhöht. Das Erkrankungsrisiko steigt mit der Anzahl der geerbten Genvarianten, von denen jede einzelne für sich genommen nicht krankheitsauslösend ist, die aber in ihrer Summe ein genetisches Risiko bedingen. Man spricht in diesem Zusammenhang von einem genetischen *Risikoprofil*.

Dass sich dieses Risikoprofil aus vielen unterschiedlichen Genen zusammensetzt, bringt auch mit sich, dass es nicht *den einen* Mechanismus gibt, der schizophrenen Erkrankungen zugrunde liegt (was wiederum zu unserer Feststellung passt, dass es nicht *die eine* »Krankheit Schizophrenie« gibt). Vielmehr ist davon auszugehen, dass es sich um eine Vielzahl von Mechanismen handelt, die zum Erkrankungsrisiko beitragen und deren Rolle bei der Entstehung von Schizophrenien durch das genetische Risikoprofil und die Wechselwirkung von Genen und Umweltfaktoren bestimmt wird. Zur genetischen Variabilität kommt noch hinzu, dass natürlich auch die Umweltfaktoren individuell sehr unterschiedlich sind. So ist davon auszugehen, dass etwa die individuellen Lernerfahrungen eines heranwachsenden Kindes in vielschichtiger Weise auf das genetische Risikoprofil treffen. Darin liegt auch eine mögliche Erklärung dafür, dass das Erscheinungsbild schizophrener Erkrankungen individuell sehr variabel ist. So liegt, wie bereits erwähnt, das häufigste und für Schizophrenie so charakteristische Symptom, ein Beziehungs- oder Verfolgungswahn, zwar bei einem hohen Prozentsatz der Erkrankten vor, aber eben nicht bei allen. Bei anderen Betroffenen stehen Halluzinationen oder desorganisiertes Denken im Vordergrund, und Wahn spielt nur eine untergeordnete oder gar keine Rolle. Auch der Verlauf

der Erkrankung ist sehr unterschiedlich. Bei manchen Betroffenen kommt es nur zu einer einzigen psychotischen Episode, während die Erkrankung bei anderen schwer und chronisch verläuft.

Für die psychiatrische Forschung ist natürlich von großem Interesse, wie bestimmte genetische Risikoprofile und deren Wechselwirkung mit bestimmten Umweltfaktoren zu bestimmten Veränderungen der Hirnfunktion führen; wie diese neuronalen Mechanismen wiederum mit bestimmten Symptomen zusammenhängen; und ob sich dadurch ein bestimmter Verlauf oder gar die Wirksamkeit von bestimmten therapeutischen Strategien voraussagen lässt. Sie sehen schon, die Sache ist nicht gerade einfach.

Lassen Sie uns also vor allem im Auge behalten, was aus all diesen Informationen für unser Verständnis von Wahn relevant ist. Wir können festhalten, dass genetische Faktoren zu einem bedeutenden Anteil an der Entstehung schizophrener Erkrankungen beteiligt sind – und damit vermutlich auch an der Entstehung von Wahn, der als Symptom für diese Erkrankungen so charakteristisch ist. Wie groß dieser genetische Anteil ist, das variiert von Individuum zu Individuum und hängt davon ab, wie viele und welche Risikovarianten vorliegen. Aber, so variabel und komplex sie auch sein mag, es scheint eine genetische Grundlage dafür zu geben, dass manche Menschen leichter an einer Schizophrenie erkranken als andere; und damit möglicherweise auch dafür, dass manche Menschen stärker zu wahnhaften Überzeugungen neigen als andere. Ich sage hier ganz bewusst »möglicherweise«, denn wir können die Diagnose Schizophrenie und die Neigung zu wahnhaften Überzeugungen nicht einfach gleichsetzen. Wer zu wahnhaften Überzeugungen neigt, muss noch lange nicht als schizophren diagnostiziert werden, und wem die Diagnose Schizophrenie gestellt wird, der muss nicht unbedingt an einem Wahn leiden. Doch wenn eine Erkrankung, deren zentrales Symptom Wahn ist, eine genetische Grundlage hat, dann liegt die Hypothese nahe, dass dasselbe auch für die Neigung zu wahnhaften Überzeugungen gelten könnte.

## **Warum es Schizophrenie gibt**

Nach dem, was uns die Genetik gelehrt hat, scheint die Antwort auf die Frage, warum es Schizophrenie gibt, diese zu sein: weil es genetische Varianten gibt, die schizophrene Erkrankungen begünstigen. Doch diese Antwort provoziert sofort die nächste Frage: Warum gibt es diese Genvarianten überhaupt, wenn sie doch das Risiko für eine so schwere Erkrankung wie Schizophrenie erhöhen? Für monogenetische Krankheiten fällt die Antwort auf solche Fragen vergleichsweise leicht, denn da kann man das Problem auf einen einzelnen Gendefekt zurückführen. Da ist bei den unglaublich komplexen Vorgängen der Weitergabe genetischer Informationen von Generation zu Generation eben ein folgenschwerer Fehler passiert. Bei polygenetischen Erkrankungen fällt die Erklärung ungleich schwerer: Denn da ist kein Fehler passiert, sondern es handelt sich um genetische Normvarianten, um Gene also, die es in unterschiedlichen Varianten gibt und die für sich genommen nicht pathologisch sind. Warum also gibt es dann Schizophrenie überhaupt?

Die Frage nach dem »Warum« eines jeden Verhaltens – oder noch allgemeiner: eines jeden Lebensphänomens – lässt sich immer auf verschiedenen Ebenen beantworten. Als ich mich gerade daranmachen wollte, diesen Absatz zu schreiben, stand ich vom Schreibtisch auf und ging in die Küche, um mir ein Glas Wasser zu holen. Warum habe ich das getan? Die naheliegendste Antwort wäre wohl: weil ich Durst hatte. Eine Physiologin würde meinen Drang nach Wasser auf der Grundlage ihres Wissens