

Die Katatonien: neue Aspekte zur Ätiologie

Gerald Stöber

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Würzburg
Füchsleinstraße 15, 97080 Würzburg

psychoneuro 2003; 29 (7+8): 358–363

Psychomotorische Störungen sind bei endogenen Psychosen häufig, die eigentlichen katatonen Symptomenkomplexe finden sich bei der periodischen Katatonie und den systematischen Katatonien nach K. Leonhard. Zwillings- und Familienstudien zeigen, dass systematische Katatonien vornehmlich sporadisch auftreten, pränatale Störungen scheinen hier wichtige ätiologische Faktoren zu sein. Periodische Katatonien hingegen zeigen einen dominierenden Einfluss hereditärer Faktoren. In einer genomweite Kopplungsstudie fand sich eine signifikante Evidenz für Kopplung auf Chromosom 15q15. Parametrische Analysen und Haplotypanalysen weisen auf eine autosomal dominante Transmission mit verminderter Penetranz hin (entsprechend dem Risiko von ca. 27% bei Verwandten ersten Grades). Der Kopplungsbefund auf Chromosom 15q15 und damit auch die Validität des Phänotyps konnten in einer zweiten genomweiten Kopplungsstudie mit neuen Familien bestätigt werden, ebenso wie die Evidenz für genetische Heterogenität.

Die Auffassung, dass die Schizophrenien – klinisch wie ätiologisch – eine heterogene Gruppe von Erkrankungen sind, gewinnt neben der Vorstellung eines Einheitskonzeptes der endogenen Psychosen zunehmend mehr Gewicht. In Hinblick auf eine nosologische Ordnung von psychischen Erkrankungen ist eine klinische Differenzierung unbestritten von essenzieller Bedeutung, um einer Heterogenität, insbesondere im genetischen Bereich, gerecht zu werden (9). Wichtige Forschungsansätze, um das Ausmaß der Heredität bei den endogenen Psychosen zu erfassen, sind Zwillings-, Adoptions- und Familienstudien. Um auf molekularer Ebene genetische Faktoren psychischer Erkrankungen aufzudecken, sind wesentliche Untersuchungsansätze genomweite Kopp-

lungsuntersuchungen mit nachfolgenden positionellen Klonierungsprojekten sowie Mutationsanalysen und Assoziationsstudien in Kandidatengenomen, aber auch Genexpressionsstudien.

Familiäre Häufung bei Schizophrenien vom katatonen Typ

Bei katatonen Psychosen fanden bereits frühe Untersuchungen eine hohe familiäre Inzidenz von homotypischen Psychosen, die bis zu 19% reichte (14). Auch Scharfetter und Nüsperli (13) fanden ein signifikant erhöhtes Morbiditätsrisiko für Verwandte ersten Grades von Patienten mit katatoner Schizophrenie (13%), verglichen mit Patienten, die unter paranoiden Psychosen oder Hebephrenien litten (7% und 8%). Katatonien zeigten eine höhere Rate an Homotypie unter den Verwandten als

anderen Psychoseformen. Diese Befunde wurden erneut bestätigt in einem repräsentativen Kollektiv von Patienten mit katatoner Schizophrenie, die i. R. einer epidemiologischen und klinischen Längsuntersuchung im kroatischen Psychosefallregister erfasst waren (11). Unter den 402 Patienten, die bis 1990/91 nachverfolgt werden konnten, fanden sich 59 Fälle (15%), bei denen zumindest einmal im Längsverlauf die ICD-8 Diagnose einer Schizophrenie vom katatonen Typ gestellt worden war. In 44% dieser Patienten fand sich eine positive Familienanamnese für weitere Psychosen, ein Anteil der deutlich höher war als für nicht-katatonen Schizophrenien (20%).

Die klinische Differenzierung der katatonen Schizophrenien

Die psychopathologische Schule von Wernicke, Kleist und Leonhard hat eine differenzierte Aufteilung psychomotorischer Störungen vorgelegt (8). Bei organisch bedingten Psychosen ist die (psycho-)motorische Aktivität häufig betroffen, sie bleibt jedoch rein quantitativ im Sinne einer Hyperkinese oder Akinese. Innerhalb der endogenen Psychosen stehen psychomotorische Störungen rein quantitativer Natur denjenigen qualitativer Natur gegenüber, die als eigentliche katatone Symptome an-

gesehen werden. Diese Trennung ist von großer prognostischer und therapeutischer Bedeutung. Die zyklische Motilitätspsychose zeigt eine reine Hyperkinese oder Akinese, ohne jegliche Beimengung qualitativer Veränderungen. Sie nimmt stets einen phasischen, remittierenden Verlauf. Katatone Schizophrenien im eigentlichen Sinne, die periodische Katatonie und die systematischen Katatonien, zeigen qualitative psychomotorische Störungen und das Auftreten dieser Veränderungen zeigt stets einen prognostisch ungünstigen Verlauf voraus. Die periodische Katatonie hat einen bipolaren, schubförmigen Verlauf mit psychomotorischen Erregungen mit gleichzeitigem Auftreten von grimassierenden Gesichtsbewegungen, Parakinesen (verzerrter Ablauf von Bewegungen mit ruckartigen Zwischenbewegungen) bis hin zu akinetischen, negativistischen Verhaltensweisen mit steifer, maskenartiger Mimik, motorischen Iterationen und Stereotypien. Diese akuten Episoden gehen in milde bis schwere Residualzustände über, bei denen wiederum psychomotorische Veränderungen im Vordergrund stehen (Tab. 1). Im Gegensatz zur polymorphen Symptomatik der periodischen Katatonie sind die Symptomenkomplexe der systematischen Katatonien genau abgrenzbar und im Längsverlauf äußerst stabil (Tab. 2).

Klinisch genetische Studien zu katatonen Untergruppen

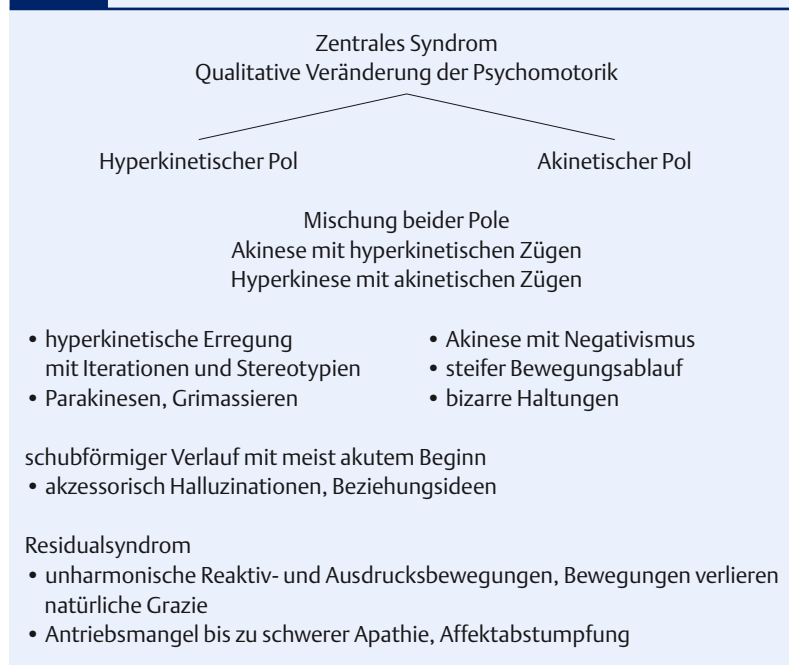
Die systematische Zwillingsuntersuchung von Franzek und Beckmann (3) erfasste alle Zwillinge aus der Region Unterfranken, die nach 1930 geboren und wegen einer Erkrankung aus dem schizophrenen Spektrum nach DSM-III hospitalisiert worden waren. Im Kollektiv aus 47 gleichgeschlechtlichen Zwillingen fanden sich 22 monozygote Zwillingspaare. In sechs Paaren (27%) wurde eine periodische Katatonie diagnostiziert. Fünf Paare waren konkordant (beide Zwillinge an periodischer Katatonie erkrankt) und nur ein Paar diskordant (Ko-Zwilling: Diagnose einer Persönlichkeitsstörung). Unter den 25 zweieiigen Zwillingen wurden drei Paare (12%) mit periodi-

scher Katatonie gefunden. Ein Paar war konkordant, die beiden anderen diskordant (Ko-Zwilling: gesund bzw. Diagnose einer abnormen Persönlichkeit). Die Konkordanzrate von monozygoten Zwillingen mit 83% differierte signifikant von der zweieiiger Zwillinge mit 33% (Tab. 3). In einer angenommenen Gen-Umweltinteraktion entsprach dies einem dominierenden Effekt von Vererbung.

Keiner der monozygoten Zwillinge litt an einer systematischen Ka-

tatonie. Systematische Katatonien wurden nur bei zweieiigen Zwillingspaaren beobachtet und stets war der Ko-Zwilling gesund, ein klarer Hinweis für einen dominierenden Effekt von Umweltfaktoren in der Genese dieser Erkrankungen. Diese Befunde korrelierten mit Ergebnissen aus einem unabhängigen (nicht systematisch erhobenen) Zwillingskollektiv aus 45 monozygoten Paaren (8). Unter den sechs eineiigen Zwillingspaaren mit periodischer

Tab. 1 Periodische Katatonie



Tab. 2 Die systematischen Katatonien

Zentrales Syndrom	Qualitative Veränderung der Psychomotorik
Klinische Unterformen	Charakteristische Symptomatik
Parakinetische Katatonie	Parakinesen verzerrte Pseudoexpressivbewegungen agrammatisches Sprechen mit abspringenden Bemerkungen
Manierierte Katatonie	Bewegungs-/ Unterlassungsmanieren (komplexe Handlungsabläufe)
Proskinetische Katatonie	Proskinese (Gegengreifen, Mitgehen) Verbigerieren
Negativistische Katatonie	psychomotorischer Negativismus Ambitendenz
Sprechbereite Katatonie	kurzschlüssiger Sprechimpuls Vorbeireden Autismus mit leerem Gesichtsausdruck
Sprachträge Katatonie	schwere Antriebs- / Sprachverarmung Dauerhalluzinationen auf allen Sinnesgebieten

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Katatonie waren fünf Paare konkordant (83%). Es fand sich kein einziges konkordantes monozygotes Zwillingenpaar mit systematischer Schizophrenie. Als präventiven Faktor nahm Leonhard psychosoziale Faktoren an, nämlich die intensive Kommunikation eineiiger Zwillinge während der Kindheit, ebenso möglich scheint es jedoch, dass es bereits intrauterin zu einer vitalen Gefährdung des prädisponierten Zwillinges kommt (3).

Familienstudien

In Untersuchungen zu Reliabilität und Stabilität der diagnostischen Kategorien „periodische Katatonie“ und „systematische Katatonien“ wurden Patienten, die die DSM III-Kriterien für Schizophrenien mit katatonen Symptomatik erfüllten, untersucht. Zwischen erfahrenen Untersuchern ließ sich eine hohe diagnostische Übereinstimmung von 0,93 gemäß Cohens Kappa erreichen,

die katamnestiche Evaluation erbrachte eine diagnostische Stabilität von 97% (Cohens kappa 0,93). Die Evaluation des Morbiditätsrisikos unter Verwandten ersten Grades basierte auf der Analyse der Daten von 543 Personen (1, 15).

Mehrfach betroffene Familien fanden sich bei Indexfällen mit systematischer Katatonie in 11%, während bei Patienten mit periodischer Katatonie 59% der Familien Sekundärfälle aufwiesen. Periodische und systematische Katatonie unterschieden sich signifikant im intrafamiliären Morbiditätsrisiko (Tab. 4). Für Verwandte ersten Grades betrug das Risiko 4,6% bei systematischen Katatonien, bei periodischer Katatonie hingegen 26,9%. Bei periodischer Katatonie erreichte das kumulative Morbiditätsrisiko 33,7% bei den Müttern, 15,4% bei Vätern sowie 18,1% für Brüder und 23,7% für Schwestern. Es fand sich angedeutet eine inverse Beziehung zwischen

frühem Erkrankungsbeginn bei den Indexfällen und erhöhtem Erkrankungsrisiko für Geschwister (16). Leonhard hatte bei den systematischen Katatonien ein sehr niedriges Morbiditätsrisiko in den Familien gefunden, bei periodischer Katatonie hingegen ein Risiko von 22,0% für Eltern und 21,3% für Geschwister. Dies bestätigte eine frühere Studie über eine familiäre Häufung bei katatonen Psychosen, zeigt aber, dass dies hauptsächlich den Phänotyp der periodischen Katatonie betrifft. Die Lebenszeitprävalenz der periodischen Katatonie kann auf 1:10.000 in der Allgemeinbevölkerung geschätzt werden.

Es fanden sich keine Geschlechterunterschiede im Erkrankungsalter (23,2 ± 8,0 Jahren bei Männern, 26,5 ± 10,8 Jahre bei Frauen) – in Übereinstimmung mit den Befunden Leonhards (8). Im paarweisen Vergleich von Indexfall und erkranktem Elter zeigte sich ein früherer Krankheitsbeginn beim Indexfall (genetische Antizipation; 15). Dynamische Mutationen – wie sie krankheitsverursachend bei verschiedenen neurodegenerativen Erkrankungen nachweisbar sind – ließen sich bei periodischer Katatonie bisher nicht finden. Es fand sich kein klinischer Hinweis für das Vorliegen einer Geschlechtskonkordanz, eines geschlechtsgebundenen Erbgangs oder eines eindeutigen „Parent of Origin“-Effekts (genetischer Locus mit Imprinting).

Die periodische Katatonie ist reliabel diagnostizierbar, Zwillingenbefunde zeigen eine hohe Konkordanz bei monozygoten Paaren, in den Familien läßt sich eine unilineale, vertikale Transmission sowie eine exzessive Häufung homotypischer Psychosen nachweisen. Das Morbiditätsrisiko von ca. 27% weist bereits klinisch-genetisch auf einen Hauptgeneffekt hin und ist vereinbar mit der Annahme einer autosomal dominanten Transmission mit reduzierter Penetranz (15). Systematische Katatonien treten größtenteils sporadisch auf, auch die Zwillingenbefunde sprechen gegen einen dominanten Effekt genetischer Faktoren. Dies führt zwangsläufig zur Frage, welche nicht-genetischen

Tab. 3 Konkordanzraten ein- und zweieiiger Zwillinge

	Periodische Katatonie	Systematische Katatonie
Eineiige Zwillinge	6	0
Konkordant/diskordant	5/1	-
Paarweise Konkordanz ¹	83%	-
Zweieiige Zwillinge	3	2
Konkordant/diskordant	1/2	0/2
Paarweise Konkordanz ¹	33%	0%

¹Kalkulation des Anteils konkordanter Paare in Bezug auf die Gesamtzahl der untersuchten Paare.

Konkordanzraten ein- und zweieiiger Zwillinge mit periodischen und systematischen Katatonien (nach Franzek und Beckmann, 3): Unterschiedlicher Einfluss hereditärer Faktoren bei periodischen Katatonien und systematischen Katatonien.

Tab. 4 Morbiditätsrisiko bei Verwandten ersten Grades

Verwandte ersten Grades	Periodische Katatonie (n = 83)		Systematische Katatonie (n = 56)		p-Wert
	Anzahl	Erkrankungsrisiko	Anzahl	Erkrankungsrisiko	
Väter	78	15,4 %	53	2,0 %	0,02
Mütter	83	33,7 %	56	6,8 %	0,005
Geschwister	162	24,4 %	111	3,9 %	0,01
gesamt	323	26,9 %	220	4,6 %	0,001

Kumulatives Morbiditätsrisiko der Verwandten ersten Grades bei periodischer Katatonie und systematischen Katatonien: Hauptgeneffekt bei periodischer Katatonie.

Faktoren zur Ätiologie der systematischen Katatonien beitragen und welche äußeren Faktoren eine verminderte Penetranz bei periodischer Katatonie begünstigen könnten.

■ Gen-Umwelt-Interaktionen

Pränatale und perinatale Störungen der Hirnentwicklung sind ebenso wie psychosoziale Stressoren und Familienkonstellationen mit der Genese schizophrener Psychosen in Verbindung gebracht worden. Franzeck und Beckmann (2) hatten bei den sporadisch auftretenden systematischen Schizophrenien (einschließlich der systematischen Katatonien) einen signifikanten Geburtenüberschuss in den Winter- und Frühjahrsmonaten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung nachweisen können, bei familiär gehäuft auftretenden Schizophrenien hingegen zeigte sich eine erniedrigte Geburtenrate in dieser jahreszeitlichen Periode. Wurden die Mütter von Patienten mit periodischen und systematischen Katatonien zu Schwangerschaft und Geburt der Indexfälle befragt, fand sich, dass 34% der Patienten mit systematischer Katatonie, jedoch nur 8% der Patienten mit periodischen Katatonien pränatal einer Infektionserkrankung der Mütter ausgesetzt waren. Das Risiko einer Exposition erreichte bei den systematischen Katatonien eine Odds-Ratio von 23,33 (95% CI 11,7-273,4). Logistische Regressionsanalysen zeigten, dass die pränatale Exposition die Diagnose einer systematischen Katatonie signifikant voraussagte (21). Bei Patienten mit systematischen Katatonien fanden wir entgegen der Annahmen von Leonhard (8) keine klar umschriebenen Geschwisterkonfigurationen, die mit dem Auftreten von systematischen Katatonien assoziiert gewesen wären (18).

Nach Leonhards Befunden nahm in den Familien mit periodischer Katatonie die Rate an Erkrankten zu, wenn die Zahl der Geschwister abnahm. In Familien, in denen die Mutter erkrankt war, schien die Anzahl der älteren Geschwister bei den männlichen Patienten geringer zu sein als die der jüngeren Geschwister. In unserem Kollektiv war die Größe der Geschwisterschaft nicht

korreliert mit der Anzahl der erkrankten Geschwister (18). Konfigurationsfrequenzanalysen zeigten, dass männliche Patienten häufig die jüngsten in einer Geschwisterreihe waren. Erkrankte Mütter hatten hingegen häufiger gesund gebliebene männliche Nachkommen. In diesen Familien (erkrankte Mutter mit mindestens einem männlichen und einem weiblichen Nachkommen) war meist eine erstgeborene Schwester vorhanden und diese ältere Schwester könnte – im Sinne von Leonhards Annahmen – die erkrankte Mutter als mütterliche Leitfigur ersetzt haben und zugunsten einer reduzierten Penetranz bei männlichen Nachkommen beigetragen haben (8, 17). Prä- und perinatale Komplikationen fanden sich bei Indexfällen mit periodischer Katatonie nicht gehäuft, systematische Untersuchungen bei gesunden, transmittierenden Personen fehlen. Die Ursachen der verminderten Penetranz bleiben somit im Wesentlichen noch ungeklärt.

■ Zur molekularen Basis der periodischen Katatonie

Ein wichtiger Schritt hin zum Beleg einer genetischen Basis katatonischer Schizophrenien war die genomweite Kopplungsanalyse in 12 Multiplexfamilien mit periodischer Katatonie (Tab. 5; 19). In einer zweiten genomweiten Kopplungsstudie in einem neuen Set von vier Multiplexfamilien konnten wir kürzlich den Befund eines Hauptgenlocus für periodische Katatonie auf Chromosom 15q15 erfolgreich replizieren (22). Wir konnten somit nicht nur die Validität des Phänotyps bestäti-

gen, sondern auch die chromosomale Lokalisation des Hauptgenlocus replizieren. Die klinischen Untersuchungen wurden in beiden Studien von einem einzelnen erfahrenen Untersucher ausgeführt, um eine möglichst reliable diagnostische Evaluation der Familien zu erreichen. Nur wenn Leonhards strikte Kriterien für eine periodische Katatonie erfüllt waren, wurden die Betroffenen als erkrankt eingestuft. Im ersten Genomscan wurden 135 Individuen (darunter 57 erkrankte Personen) aus 12 Multiplexfamilien untersucht und in der zweiten Studie 48 Individuen (21 davon erkrankt) aus vier Mehrgenerationenfamilien (20). Die statistischen Analysen wurden mit nicht-parametrischen, modellfreien Methoden (mit GeneHunter-Plus) sowie parametrischen Methoden unter der Annahme eines autosomal dominanten Modells mit einer „affected-only“-Analyse durchgeführt.

Die nicht-parametrischen Analysen erbrachten den signifikantesten Befund auf Chromosom 15q15 bei Position 35,3 cM. Nach den sehr restriktiven Kriterien von Lander und Kruglyak (6) erreichte der Z_{lr} -Wert von 4,05 mit einem Signifikanzwert von $2,6 \times 10^{-5}$ und der nicht-parametrische LOD*-Wert von 3,57 die Kriterien einer signifikanten Evidenz für Kopplung. Darüber hinaus fanden sich Hinweise für einen zweiten unabhängigen chromosomalen Locus auf Chromosom 22q13, der die Kriterien einer „suggestive evidence“ erreichte. Unter Annahme eines autosomal dominanten Modells mit einer „affected-only“-Analyse fand sich ein

Tab. 5 Hauptgenlocus auf Chromosom 15q

Chromosom	Koordinate [cM]	Zlr Wert	GENEHUNTER-PLUS	
			LOD* Wert	p-Wert
Genomscan I				
13	65,2	2,43	1,28	0,0075
15	35,3	4,05	3,57	0,000026
22	58,2	2,92	1,85	0,0018
Genomscan II				
1	228,7	2,79	2,30	0,029
15	32,3	2,77	1,66	0,003

Nichtparametrische Mehrfachpunkt-Kopplungsanalyse in Familien mit periodischer Katatonie (Loci mit $p < 0,01$ in genomweiter Kopplungsanalyse und p -Werten $< 0,05$ in der Replikationsstudie).

maximaler LOD-Score von $Z_{\max} = 2,75$ bei Marker D15S1012 für das Kollektiv. In den zwei außergewöhnlich großen Familien mit jeweils sieben erkrankten Personen ergaben sich Vierpunkt-LOD-Werte (Vitesse) von 2,59 ($\theta = 0,00$) auf Chromosom 22q und 2,89 ($\theta = 0,029$) in der Chromosom 15q Kandidatenregion.

Die Replikationsstudie mit vier neuen Mehrgenerationenfamilien erfüllte wiederum die Kriterien einer genomweiten Kopplungsanalyse. Das deutlichste Allel-Sharing zwischen erkrankten Individuen fand sich erneut in der vorbeschriebenen Chromosom 15 Region mit einem Z_{lr} -Wert von 2,77 bei Markerposition 32,2 cM mit $p = 0,003$ (Tab. 5). Diese Werte erfüllten die Kriterien von Lander und Kruglyak (6) für eine bestätigte Kopplung („confirmed linkage“) mit einem nominalen Signifikanzwert von $p < 0,01$. Diese Region auf Chromosom 15q15 wurde in den Multiplexfamilien, die Evidenz für eine Kopplung zu dieser Region aufweisen, weiter mit einer dichten Abfolge hochpolymorpher Marker untersucht (21). Meiotische Bruchpunkte wurden analysiert und kritische Rekombinanten platzierten den Locus für das putative Krankheitsgen in eine ca. 11 cM große Region zwischen Marker D15S1042 und D15S659. In mehreren großen Mehrgenerationenfamilien teilen alle erkrankten Individuen einen gemeinsamen Markerhaplotypen auf Chromosom 15q. Auch nicht erkrankte Individuen aus diesen Familien tragen den Haplotypen, und damit das krankheitsassoziierte Allel, und müssen als nichterkrankte Überträger angesehen werden. Die analysierten Familien tragen keinen gemeinsamen Haplotypen, also (noch) keinen Hinweis auf einen Gründereffekt. Diese Befunde bestätigten aber die Annahme eines autosomal dominanten Erbgangs mit verminderter Penetranz, wie es bereits aufgrund der früheren empirisch-genetischen Studien anzunehmen war. Mehrere Mehrgenerationenfamilien zeigten keinen kosegregierenden Haplotypen auf Chromosom 15 und unterstützten die Annahme einer weitergehenden genetischen Heterogenität. Die genomweiten Kopplungsstudien erbrachten positive Werte für Kopplung

auf Chromosom 1, 13, 20 und 22, die zum Teil jedoch nicht die konventionellen Signifikanzstandards erreichen und weiterer Analysen bedürfen.

Der Locus auf Chromosom 15q überlappt mit einem Locus für einen alternativen Endophänotyp der Schizophrenie (erkrankte und gesunde Individuen in diesen Familien zeigen ein inhibitorisches neurophysiologisches Defizit der evozierten P50 Potenziale; 4). Die Kopplungswerte liegen hier jedoch mehr in zentromeren Bereichen. Positive Kopplungsbefunde auf Chromosom 15q13-15 wurden neuerdings in Mehrgenerationenfamilien europäisch-amerikanischen Ursprungs gefunden (23) und Gejman und Kollegen (5) fanden bei erkrankten Geschwisterpaaren Hinweise auf Kopplung in einem Chromosom 15q15 Bereich, der eine Überlappung mit der Kandidatenregion für periodische Katatonie aufwies.

Zusammengefasst, der Phänotyp der periodischen Katatonie ist valide. Die periodische Katatonie ist eine hereditäre Form der katatonen Schizophrenien und wird – zumindest in einigen großen Mehrgenerationenfamilien – autosomal dominant transmittiert mit einem Hauptgenlocus auf Chromosom 15q15. Sie ist genetisch heterogen mit Hinweisen auf unterschiedliche chromosomale Loci in voneinander unabhängigen Familien. Weitere Analysen in der 11 cM großen Region umfassen Untersuchungen auf Kopplungsungleichgewicht in Kernfamilien und Multiplexfamilien und Mutationsanalysen in Kandidatengen.

Das Kandidatengen KIAA0027/MLC 1 auf Chromosom 22q13

Das Kandidatengen KIAA0027/MLC1 wurde kürzlich mit der Ätiopathogenese katatoner Schizophrenien in Verbindung gebracht (10), da eine sehr seltene Variante L309M in der großen Familie, die den Kopplungsbefund auf Chromosom 22q13 trug, mit dem krankheitsassoziierten Haplotyp segregierte und sich diese Variante bei Kontrollpersonen nicht fand. Zeitgleich wurde von der Arbeitsgruppe um van der Knaap aufgezeigt, dass Varianten des Gens KIAA0027/MLC1 zu einer seltenen,

autosomal rezessiven Form der megalenzephalen Leukenzephalopathien mit subkortikalen Zysten, MLC, führen (7). Klinisch zeichnet sich diese im Kindesalter beginnende Leukodystrophie durch Makrocephalie, Störung motorischer Funktionen mit Ataxie und Spastizität und kognitive Entwicklungsstörungen aus, während bildgebende Verfahren Veränderungen der weißen Hirnsubstanz mit subkortikalen Zysten, vor allem in anterioren und temporalen Regionen, zeigen. Bei MLC sind weder Psychosen noch Kosegregation mit Schizophrenie bekannt. Wir selbst konnten in einem systematischen Mutationscreening bei 140 Indexfällen mit periodischer Katatonie und 5 Fällen von MLC den Befund der niederländischen Arbeitsgruppe bestätigen, es fand sich jedoch kein Hinweis, dass das Gen MLC1 für die Genese endogener Psychosen relevant sein könnte. Es wurden zwar verschiedene genetische Varianten gefunden, bei Erkrankten und bei gesunden Kontrollen jedoch in gleicher Frequenz. Darüberhinaus wurde die seltene L309M Variante bei einem weiteren Indexfall mit periodischer Katatonie gefunden. Diese Variante wurde vom nicht betroffenen Elternteil transmittiert, während der erkrankte Elternteil und dessen erkrankte Geschwister keine Kopplung auf Chromosom 22q aufwiesen (12).

Zusammengefasst, Mutationen im Gen KIAA0027/MLC1 verursachen die autosomale rezessiv erbliche megalenzephalale Leukenzephalopathie mit subkortikalen Zysten, sind jedoch ohne Relevanz für die Entstehung schizophrener Psychosen. Der initiale Befund erwies sich leider als falsch-positives Resultat. Die Ursache des molekularen Defekts bei der periodischen Katatonie ist derzeit noch ungeklärt.

Abstract

Psychomotor disturbances are frequently observed among the endogenous psychoses, true catatonic signs, however, are restricted to Leonhard's nosological entities periodic catatonia and systematic catatonia. Twin and family studies suggested, that systematic catatonias are sporadic in origin, prenatal disturbances of neu-

rodevelopment seem to be of major etiological importance. In contrast, periodic catatonia is mainly genetically determined. In a genomewide linkage scan we found significant evidence for linkage to chromosome 15q15 using non-parametric analyses. Parametric analyses and haplotype analyses were in concordance with the assumption of an autosomal dominant transmission with reduced penetrance (reflected by a morbidity risk of ~27% for first degree relatives). Linkage to chromosome 15q15 and the validity of the phenotype were confirmed in second genome scan with an independent data set, which also confirmed evidence for genetic heterogeneity.

Key Words:

schizophrenia – catatonia – periodic catatonia – aetiology – genetics

Literatur

1. Beckmann H, Franzek E, Stöber G. Genetic heterogeneity in catatonic schizophrenia: a family study. *Am J Med Genet* 1996; 67: 289–300
2. Franzek E, Beckmann H. Psychosen des schizophrenen Spektrums bei Zwillingen. Wien, New York, Springer, 1998
3. Franzek E, Beckmann H. Schizophrenie und Geburtensaisonalität – gegensätzliche Befunde in Abhängigkeit vom genetischen Risiko. *Fortschr Neurol Psychiatr* 1993, 61: 22–26
4. Freedman R, Coon H et al. Linkage of a neurophysiological deficit in schizophrenia to a chromosome 15 locus. *Proc Natl Acad Sci* 1997; 94: 587–592
5. Gejman PV, Sandersw AR, Badner JA et al. Linkage analysis of schizophrenia to chromosome 15. *Am J Med Genet* 2001; 105: 789–793
6. Lander E, Kruglyak L. Genetic dissection of complex traits: guidelines for interpreting and reporting linkage results. *Nat Genet* 1995; 11: 241–247
7. Leegwater PAJ, Yuan BQ, van der Stehen J et al. Mutations of MLC1 (KIAA0027), encoding a putative membrane protein, cause megalencephalic leucoencephalopathy with subcortical cysts. *Am J Hum Genet* 2001; 68:831–838
8. Leonhard K. Klassifikation der endogenen Psychosen und ihre differenzierte Ätiologie. 7. Auflage Thieme, Stuttgart, New York, 1997
9. McKusick VA. On lumpers and splitters, or the nosology of genetic disease. *Persp Biol Med* 1969; 12: 298–312
10. Meyer J, Huberth A, Ortega G et al. A missense mutation in a novel gene encoding a putative cation channel is associated with catatonic schizophrenia in a large pedigree. *Mol Psychiatry* 2001; 6: 304–308
11. Mimica N, Folnegovic-Smalc V, Folnegovic Z. Catatonic schizophrenia in Croatia. *Eur Arch Psychiatr Clin Neurosci* 2001; 251 (Suppl 1): 17–20
12. Rubie C, Lichtner P, Gärtner J et al. Sequence diversity of KIAA0027/MLC1: are schizophrenia and megalencephalic leucoencephalopathy allelic disorders? *Hum Mutat* 2003; 21: 45–52
13. Scharfetter C, Nüsperli M. The group of schizophrenias, schizoaffective psychoses, and affective disorders. *Schizo Bull* 1980; 6: 586–591
14. Slater E, Cowie V. The genetics of mental disorders. London, New York, Toronto, Oxford University Press, 1971
15. Stöber G, Franzek E, Lesch KP, Beckmann H. Periodic catatonia: a schizophrenic subtype with major gene effect and anticipation. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1995; 245: 135–141
16. Stöber G, Franzek E, Haubitz I, Pfuhlmann B, Beckmann H. Gender differences and age of onset in the catatonic subtypes of schizophrenia. *Psychopathology* 1998; 31: 307–312
17. Stöber G, Haubitz I, Franzek E, Beckmann H. Parent-of-origin effect and evidence for differential transmission in periodic catatonia. *Psychiatr Genetics* 1998; 8: 213–219
18. Stöber G, Franzek E, Beckmann H. On the role of birth order and sibship size in periodic and systematic catatonia, In: Franzek E, Ungvari G, Rütger E, Beckmann H (Hrsg.). *Progress in differentiated psychopathology*. Würzburg, International Wernicke-Kleist-Leonhard Society, 2000: 292–297
19. Stöber G, Saar K, Rüschemdorf F et al. Splitting schizophrenia: periodic catatonia susceptibility locus on chromosome 15q15. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 1201–1207
20. Stöber G, Pfuhlmann B, Nürnberg et al. Towards the genetic basis of periodic catatonia: pedigree sample for genome scan I and II. *Eur Arch Psychiatr Clin Neurosci* 2001; 251 (Suppl 1): 25–30
21. Stöber G, Franzek E, Beckmann H, Schmidtke A. Exposure to prenatal infections, genetics, and the risk of systematic and periodic catatonia. *J Neural Transm* 2002; 109: 921–929
22. Stöber G, Seelow D, Rüschemdorf F et al. Periodic catatonia: confirmation of linkage to chromosome 15 and evidence for further genetic heterogeneity. *Hum Genet* 2002; 111: 323–330
23. Tsuang DW, Skol AD, Faraone SV et al. Examination of genetic linkage of chromosome 15 to schizophrenia in a large Veterans Affairs Cooperative Study sample. *Am J Med Genet* 2001; 105: 662–668

Korrespondenz

Priv.-Doz. Dr. med. Gerald Stöber
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Universität Würzburg
Füchsleinstraße 15
97080 Würzburg
e-mail: stoeber_g@klinik.uni-wuerzburg.de

Copaxone®

20 mg, Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

Wirkstoff: Glatirameracetat – Verschreibungspflichtig. **Zusammensetzung:** Jede Durchstechflasche enthält 20 mg Glatirameracetat, entsprechend 18 mg Glatiramer. **Weitere Bestandteile:** Pulver: Mannitol; Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Reduktion der Schubfrequenz bei ambulanten Patienten mit schubförmig remittierender multipler Sklerose (MS), bei denen mindestens zwei Schübe mit neurologischen Funktionsstörungen während der letzten 2 Jahre aufgetreten sind. Nicht bei primär oder sekundär progressiver MS. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Glatirameracetat oder Mannitol, Schwangerschaft. Keine Erkenntnisse zur Anwendung bei Patienten unter 18 Jahren, hier keine Empfehlung. **Nebenwirkungen:** In 3 klinischen Prüfungen (269 MS Pat. unter Copaxone®, 271 Pat. unter Placebo) mehr als 2% häufiger unter



Copaxone® als unter Placebo auftretende unerwünschte Ereignisse: sehr häufig (> 10%): Diverse Reaktionen an der Injektionsstelle, Brustschmerzen, Schmerz, Herzklopfen, Vasodilatation, Übelkeit, Angst, Dyspnoe, Rash, Schwitzen; häufig

(> 1/100, < 1/10): Schüttelfrost, Gesichtsoedem, lokale Reaktionen, Synkope, Tachykardie, Erbrechen, Lymphadenopathie, Ödem, Gewichtszunahme, Nervosität, Tremor, Herpes simplex, benignes Haut-Neoplasma, Funktionsstörungen der Augen, Candida-Mykose der Vagina. In den 3 klinischen Studien weniger als 2% häufiger unter Copaxone® als unter Placebo auftretende unerwünschte Ereignisse: sehr häufig (> 10%): grippeähnliche Symptome, Asthenie, Rückenschmerzen, Kopfschmerzen, Obstipation, Diarrhö, Arthralgie, Depression, Schwindel, Hypertonie; häufig (> 1/100, < 1/10): allergische Reaktionen, Fieber, Flankenschmerzen, Zyste, Unwohlsein, Nackenschmerzen, Neoplasma, Hypertonie, Migräne, Funktionsstörungen der Gefäße, Anorexie, Dysphagie, Darminkontinenz, Gastroenteritis, reaktale Funktionsstörungen, Stomatitis, Zahnkaries, Störungen der Zähne, Ekchymose, Peripheres Ödem, Arthritis, abnorme Träume, Agitation, Amnesie, Ataxie, Verwirrtheit, Spitzfußstellung, Nystagmus, Somnolenz, Sprachstörungen, Stupor, Bronchitis, vermehrter Husten, Rhinitis, allergische Rhinitis, saisonale Rhinitis, Störung der Haut, Urtikaria, Diplopie, Funktionsstörungen der Ohren, Ohrenschmerzen, Otitis media, Geschmacksstörung, Gesichtsfeldstörungen, Zystitis, Dysmenorrhö, Impotenz, Menstruationsstörung, v. a. positiven Papanicolaou-Abstrich, Harnretention, Störungen des Harnapparats, Harndrang; gelegentlich (> 1/1000, < 1/100): Suizidversuch, Abszess, Zellulitis, Katergefühl, Hernie, allgemeine Unterkühlung, Entzündung, Schleimhautstörungen, Post-Impfungs-Syndrom, Extrasystolen, Blässe, Krampfadern, Ösophageales Geschwür, rektale Blutung, Enterokolitis, Hepatomegalie, Speicheldrüsenvergrößerung, Struma, Hyperthyreose, Eosinophilie, Splenomegalie, Alkohol-Intoleranz, Gicht, Störung der Sehne, Tendopathie, Euphorie, Halluzinationen, Feindseligkeit, manische Reaktionen, Myoklonus, Neuritis, Persönlichkeitsstörung, Schiefhals, Apnoe, Nasenbluten, Laryngospasmus, Funktionsstörung der Lunge, Veränderung der Stimme, Angioödem, Kontakt-Dermatitis, Erythema nodosum, Furunkulose, Haut-Athrophie, Haut-Karzinom, Haut-Knötchen, Katarakt, Schädigung der Hornhaut, Augenblutung, Mydriasis, Otitis externa, Ptosis, Abort, Brustschwellung, Hämaturie, Nierenschmerzen, Störungen der Eierstöcke, Priapismus, Funktionsstörungen der Prostata, Pyelonephritis, Störung der Testis, Harmanomalie, Vaginalblutung, Vulva- und Vagina-Störungen. Nebenwirkungsmeldungen (nicht-kontrollierte Studien, Post-Marketing-Daten): seltene (> 1/10.000, < 1/1.000) und sehr seltene (< 1/10.000): Anaphylaktoide Reaktionen, Konvulsionen, Leukozytenzahl-Änderungen, erhöhte Leberenzym-Serumspiegel. Angaben gekürzt – weitere Einzelheiten entnehmen Sie bitte der Fach- oder Gebrauchsinformation, die wir Ihnen auf Wunsch gerne zur Verfügung stellen. **Stand:** Mai 2002. AV 413 02 032a.

Pharmazeutischer Unternehmer:

Teva Pharma GmbH, Kirchzarten,

Postanschrift:

Waldecker Strasse 7, D-64546 Mörfelden-Walldorf.

Zusätzlicher Vertriebsunternehmer:

Aventis Pharma Deutschland GmbH, Frankfurt am Main,

Postanschrift:

Aventis Pharma Deutschland GmbH, Postfach 1109, D-65796 Bad Soden/Ts.

