

## Zusammenfassung

In einer retrospektiven Untersuchung erinnerten 16 von 80 Müttern von chronisch Schizophrenen eine schwere Infektionserkrankung in der Schwangerschaft. Im zweiten Trimenon waren gehäuft Infektionen aufgetreten. Zehn von 80 Müttern von Kontrollpersonen erinnerten ebenfalls eine Infektion. Im Vergleich zu den Kontrollen hatten Mütter Schizophrener im 5. Schwangerschaftsmonat häufiger Infektionen als in den anderen Gestationsmonaten ( $p < 0,05$ ). Bei „familiären“ und „sporadischen“ Schizophrenen gemäß DSM III-R kamen im Vergleich zu Kontrollen Infektionen in gleicher Häufigkeit vor. Wurden hingegen in der Diagnostik schizophrener Psychosen die Definitionen von Leonhard zugrunde gelegt, ergaben sich signifikante Unterschiede! Bei den systematischen Schizophrenen (denen nach Leonhard keine erbliche Disposition zugrunde liegt) waren Infektionen gehäuft im 2. Schwangerschaftsdrittel aufgetreten, sowohl im Vergleich zu Kontrollen ( $p < 0,01$ ) als auch im Vergleich zu den unsystematischen Schizophrenen, die hauptsächlich genetisch bedingt zu sein scheinen ( $p < 0,001$ ). Infektionserkrankungen im 5. Schwangerschaftsmonat waren ausschließlich bei den Müttern von systematischen Schizophrenen vorgekommen. Bei diesen Krankheitsformen scheinen Infektionen im 2. Schwangerschaftstrimenon und insbesondere im 5. Schwangerschaftsmonat wichtige ätiologische Faktoren zu sein und könnten mitursächlich sein für die beschriebenen zytoarchitektonischen Aberrationen im Zentralnervensystem von chronisch Schizophrenen.

## Schlüsselwörter

Schizophrenie – Schwangerschaftsinfektion – „Familiär-sporadisch“-Konzept – Leonhard-Klassifikation

# Schwangerschaftsinfektionen bei Müttern von chronisch Schizophrenen

Die Bedeutung einer differenzierten Nosologie\*

G. Stöber, E. Franzek und H. Beckmann

Psychiatrische Klinik und Poliklinik der Universität Würzburg

In den Winter- und Frühjahrsmonaten steigen die Geburtenzahlen derer, die im Erwachsenenalter an einer Schizophrenie erkranken, deutlich an (Übersicht: [7, 16]). Die saisonale Geburtenverteilung Schizophrener scheint mit jährlich wiederkehrenden, epidemieartigen Infektionskrankheiten in Zusammenhang zu stehen (Tabelle 1). Watson et al. [44] wiesen 1984 nach, daß sich gerade dann die Geburten von Schizophrenen in den Wintermonaten häufen, wenn im vorangegangenen Jahr die Inzidenz von Infektionserkrankungen in der Allgemeinbevölkerung besonders hoch war. Für die Geburtsjahrgänge 1920–1955 fanden Torrey et al. [41] in 2 US-amerikanischen Staaten einen Anstieg der Geburtenrate Schizophrener im Frühling. Dieser folgte über die Jahre hinweg 3–5 Monate nach den Erkrankungsgipfeln für Masern, Windpocken und Influenza in der Allgemeinbevölkerung. Barr et al. [4] untersuchten in Dänemark den Einfluß der jährlich wiederkehrenden, milde verlaufenden Influenzaepidemien. Mit einer Latenz von 3 Monaten folgte auch hier dem Erkrankungsgipfel in der Bevölkerung eine erhöhte Geburtenrate von Kindern nach, die im Erwachsenenalter eine Schizophrenie entwickelten. Auf die Geburtenverteilung in der Allgemeinbevölkerung wirkten sich Grippeepidemien in England und Wales nach den Befunden

von Sham et al. [36] nicht wesentlich aus. Die zweigipfelige Geburtenverteilung bei Schizophrenen hingegen zeigte eine enge Assoziation zu Influenzaerkrankungen: den meist milde verlaufenden Grippeherbstepidemien folgte ein Geburtengipfel im Januar bis März. Die ausgeprägteren Winterepidemien zogen einen deutlichen Geburtenanstieg Schizophrener im Mai–Juni nach sich. Übereinstimmend kamen diese Forschergruppen zu dem Ergebnis, daß Schwangere, die im mittleren Trimenon den jährlich wiederkehrenden Grippewellen ausgesetzt waren, Kinder gebären, die häufiger an einer Schizophrenie erkrankten, als nach den allgemeinen Geburtenzahlen zu erwarten war.

In den letzten Jahren wandte sich das Interesse den Auswirkungen der weltweiten Influenza-A 2-Epidemie des Jahres 1957 zu (Tabelle 2), nachdem Mednick et al. [30, 31] für den Raum Helsinki (Finnland) einen Zusammenhang zwischen dieser Pandemie und dem Auftreten schizophrener Erkrankungen zeigen konnten. Waren Schwangere im 2. Trimenon der Virusepidemie ausgesetzt, hatten deren Kinder im Erwachsenenalter ein erhöhtes Risiko, an einer Schizophrenie zu erkranken (im Vergleich sowohl zu Kindern aus Kontrolljahrgängen als auch zu Kindern, die während der Epidemie im ersten oder letzten Drittel der Gestation waren). Auch in der eng umschriebenen Region Edinburgh (Schottland) und in geringerer Deutlichkeit in ganz Schottland wur-

\* Herrn Prof. Dr. H. Dietrich zum 75. Geburtstag gewidmet

## Maternal infectious illness during pregnancy in different subgroups of chronic schizophrenia

G. Stöber, E. Franzek and H. Beckmann

### Summary

In a retrospective study, 16 of 80 mothers of chronic DSM III-R schizophrenics reported having had a serious infectious disease during pregnancy. Eleven of the infections had occurred during the second trimester. Influenza and the common cold with fever were frequent. Ten of 80 female controls also recalled having had an infectious illness during pregnancy. Compared to the controls, mothers of schizophrenics reported more infectious illness during pregnancy, particularly during the fifth month of gestation ( $p < 0.05$ ). Mothers of familial and of sporadic DSM III-R schizophrenics reported equal frequencies of infections in pregnancy. In contrast, when Leonhard's classification of psychoses was applied, significant differences appeared. Infections during pregnancy were scarcely found in unsystematic schizophrenics (mainly genetically determined according to Leonhard).

In systematic schizophrenics (mainly exogenously determined according to Leonhard), a significantly higher frequency of infectious diseases was reported for the second trimester as compared both to controls ( $p < 0.01$ ) and to unsystematic schizophrenics ( $p < 0.001$ ). Infections during the fifth month of gestation were exclusively reported in systematic schizophrenics. Thus, in the systematic forms of schizophrenia infections during the second trimester and particularly during the fifth month of gestation seem to play an important role in the etiology and seem to be of causal importance for the various cytoarchitectural abnormalities detected in the central nervous system of schizophrenics.

### Key words

Schizophrenia – Maternal infections – Pregnancy – Familial/sporadic concept – Leonhard classification

de dieser Befund bestätigt [20]. O'Callaghan et al. [33] untersuchten die Auswirkung dieser Epidemie in 8 Distrikten im dichtbesiedelten England und in Wales. Gegenüber Kontrolljahrgängen erhöhten sich die Geburtenzahlen an Kindern, die im Erwachsenenalter schizophren erkrankten, um nahezu 90 %, wenn die Schwangeren im 5. Gestationsmonat dieser Epidemie ausgesetzt waren. Wurden hingegen Regionen mit unterschiedlicher Bevölkerungsdichte und -verteilung untersucht (Torrey et al. [42]: 10 US-amerikanische Staaten, Crow et al. [8]: gesamt Großbritannien) verwischte sich der Zusammenhang, und eine Auswirkung der Virusepidemie auf die Entstehung schizophrener Psychosen im Erwachsenenalter

konnte statistisch-epidemiologisch nicht mehr nachgewiesen werden.

Ziel unserer Untersuchung war, durch eine retrospektive Untersuchung von Müttern die Häufigkeit und die Zeitpunkte von Schwangerschaftsinfektionen bei Schizophrenen zu erfassen. Auf dem Hintergrund der genetischen Disposition wurden das „Familiär-sporadisch“-Konzept nach DSM III-R [2] und die Unterteilung in unsystematische und systematische Schizophrenien nach der Leonhard-Klassifikation [27] miteinander verglichen. Wir überprüften die Hypothese, ob bei Schizophrenen Schwangerschaftsinfektionen gehäuft im 5. Schwangerschaftsmonat auftreten und ferner, ob Schizophrene mit keinem oder niedrigem genetischen

Risiko stärker betroffen sind als Erkrankte mit hoher familiärer Morbidität.

Die genetische Disposition für eine Schizophrenie (als nosologische Einheit aufgefaßt) im Einzelfall verlässlich abzuschätzen, gilt trotz moderner Klassifikationssysteme in der psychiatrischen Forschung als ungelöstes Problem [35]. Das einfache Einteilungsprinzip in „familiäre“ vs. „sporadische“ Schizophrenien hat trotz methodischer Mängel [10, 29] eine weite Akzeptanz gefunden [28, 43]. Eine familiäre Form mit hoher genetischer Belastung wird angenommen, wenn weitere Krankheitsfälle in der Verwandtschaft auftreten. Schizophrene mit leerer Familienanamnese gelten hingegen als sporadische Erkrankungen mit niedrigem genetischen Risiko.

In der Nachfolge von Wernicke und Kleist hatte Leonhard [25] einen eigenständigen Weg in der Aufteilung endogener Psychosen beschritten. In differenzierten Querschnitts- und Langzeituntersuchungen gelang es ihm, schizophrene Psychosen nach ihrem Erscheinungsbild und Verlauf in 2 klar voneinander getrennte Gruppen aufzuteilen: in unsystematische und in systematische Schizophrenien [27]. Die unsystematischen Schizophrenien zeigen eine vielgestaltige Symptomatik, neigen zu einem bipolaren Verlauf und gehen schubförmig in verschiedenen schwer ausgeprägte Residualzustände über. Leonhard unterschied nach dem klinischen Bild: periodische Katatonie, Kataphasie und affektvolle Paraphrenie [25, 27]. Bei den systematischen Schizophrenien beschrieb er mehrere Formen von Katatonien, Hebephrenien und Paraphrenien, von denen jede einzelne bei entsprechender Untersuchungstechnik ein typisches und stets gleichförmiges Symptomenbild zeigt [27, 38]. Diese Erkrankungen beginnen meist schleichend. Nach wenigen Jahren klingen akzessorische Symptome ab. Bestehen bleiben scharf umgrenzte Defektsyndrome, die im weiteren Verlauf keine wesentlichen Symptomverschiebungen mehr zeigen. Unmittelbar aus der klinischen Differenzierung der Schizophrenien entwickelte sich Leonhards ätiologische

Tabelle 1  
**Saisonale Geburtenhäufung bei Schizophrenen, Inzidenz verschiedener Infektionskrankheiten und Risikozeitpunkt in der Schwangerschaft**

Autoren	Kollektiv	Jahrgänge	Geburtenhäufung	Infektionsart	Risikozeitpunkt
Watson et al. 1984 [44]	n = 3246	1915–59	Dezember–März	Erkältungskrankheiten Scharlach, Diphtherie	„Jahr vor der Geburt“
Torrey et al. 1988 [41]	n = 7526	1920–55	März–Mai	Masern, Windpocken Influenza	5.–7. Schwangerschaftsmonat
Barr et al. 1990 [4]	n = 7239	1911–50	Dezember–Februar	Influenza	6. Schwangerschaftsmonat
Sham et al. 1992 [36]	n = 14 830	1939–60	März–Juni Januar–März	Influenza	3.–7. Schwangerschaftsmonat
Franzek u. Beckmann 1993 [15]	n = 1299	1900–65	Februar–Mai	Unspezifische Erkältungskrankheiten	5.–6. Schwangerschaftsmonat

Aufteilung. Bei den unsystematischen Schizophrenen fand er eine hohe familiäre Belastung mit *gleichartigen Psychosen* [27], wobei er einen rezessiven bzw. dominanten Erbgang annahm [26]. Bei den systematischen Schizophrenen war die familiäre Belastung ähnlich der in der Normalbevölkerung. Für das weitere Verständnis wichtig ist, daß die Diagnose einer genetisch determinierten unsystematischen Schizophrenie nicht gleichzeitig voraussetzt, daß weitere kranke Familienangehörige bekannt sind. Umgekehrt ist eine systematische Schizophrenie nicht ausgeschlossen, wenn ein psychotischer Verwandter bekannt ist. Diagnostisch wegweisend ist immer das klinische Querschnittsbild und das klinische Zustandsbild im Längsverlauf.

Tabelle 2  
**Influenza-A 2-Epidemie 1957 und schizophrene Erkrankungen im Erwachsenenalter: erhöhtes Risiko für die Nachkommen von Müttern, die zu verschiedenen Zeitpunkten der Epidemie ausgesetzt waren**

Autoren	Region	Indexpatienten	Risikozeitpunkt in der Schwangerschaft
Mednick et al. 1988/90 [31]	Helsinki (Finnland)	n = 271	Trimenon II gegenüber I/III ( $p < 0,005$ ) Trimenon II gegenüber Kontrolljahrgang ( $p < 0,01$ )
O'Callaghan et al. 1990 [33]	England Wales	n = 339	5. Schwangerschaftsmonat gegenüber Kontrolljahrgang ( $p < 0,0001$ )
Kendell u. Kemp 1989 [20]	Edinburgh (Schottland)	n = 15	6. Schwangerschaftsmonat gegenüber Kontrolljahrgang ( $p < 0,05$ )
	Schottland	n = 227	5. Schwangerschaftsmonat gegenüber Kontrolljahrgang ( $p < 0,1$ bei Frauen)
Torrey et al. 1990 [42]	10 US-Staaten	n = 3404	Nicht vorhanden
Crow et al. 1991 [8]	Großbritannien	n = 37	Nicht vorhanden

## Patienten und Methodik

In einer retrospektiven Studie untersuchten wir Mütter von chronisch Schizophrenen und gesunden Kontrollen mit einem strukturierten Interview, um Häufigkeit und Bedeutung von Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen, insbesondere von Infektionserkrankungen in der Schwangerschaft, und von Störungen der postnatalen Entwicklung in der Entstehung chronischer Schizophrenien zu erfassen.

### Patienten

Die Patienten stammten aus der Psychiatrischen Universitätsklinik Würzburg und aus dem Krankenhaus für Psychiatrie und Neurologie in Lohr/Main. Die Untersuchung wurde auf chronischen Männerabteilungen begonnen. Dies ist für das Überwiegen der männlichen Patienten verantwortlich. In

einer ersten Untersuchungsreihe hatten wir 55 Mütter von chronisch Schizophrenen und 20 Mütter von alterskorrelierten gesunden Probanden befragt [37]. Inzwischen liegen die Daten von 80 Patienten mit chronischen Schizophrenien und 80 alterskorrelierten, gesunden Kontrollpersonen vor.

Um in die Studie aufgenommen zu werden, hatten die Patienten die diagnostischen Kriterien einer chronischen Schizophrenie nach DSM III-R [2] und die Kriterien der Leonhard-Klassifikation [27] für unsystematische oder systematische Schizophrenien zu erfüllen. Die restriktiven Einschlusskriterien der Leonhard-Klassifikation beschränkten den Umfang des Patientengutes. Die durchschnittliche Krankheitsdauer lag bei über 16 Jahren. Eine diagnostische Zuordnung nach psychopathologischem Querschnitt und Längsverlauf war so zuverlässig möglich. Unabhängig voneinander untersuchten H. B. und E. F. die Patienten. In einer kürzlich

veröffentlichten Studie [13] mit chronisch Schizophrenen hatten beide Untersucher einen sehr hohen Übereinstimmungskoeffizienten (Cohens kappa: 0,88) für die Diagnosen nach Leonhard erreicht. Alle Patienten dieser Untersuchungsreihe konnten übereinstimmend beiden Klassifikationssystemen zugeordnet werden.

Zum Zeitpunkt der Untersuchung waren die 80 Patienten durchschnittlich 35,3 ( $\pm 8,83$ ) Jahre alt. Sie waren im Alter von 23,5 ( $\pm 6,95$ ) Jahren erstmals hospitalisiert worden. In ihren biographischen und klinischen Eckdaten unterschieden sich die Patienten in den verschiedenen diagnostischen Untergruppen nicht wesentlich voneinander (Tabelle 3).

Es resultierten die folgenden Gruppen: Das „Familiär-sporadisch“-Konzept nach DSM III-R. Die Familienanamnese war den gut geführten Krankengeschichten entnommen. Die 80 Patienten hatten 47 Verwandte

Tabelle 3

**Wichtige biographische und klinische Daten der Patienten und das Alter ihrer Mütter zum Zeitpunkt des Interviews im gesamten Kollektiv und nach der Aufteilung in die verschiedenen diagnostischen Gruppen im DSM III-R und in der Leonhard-Klassifikation**

	DSM III-R			Leonhard-Klassifikation	
	Gesamt (n = 80)	Familiär (n = 26)	Sporadisch (n = 54)	Unsystematisch (n = 44)	Systematisch (n = 36)
Alter zum Untersuchungszeitpunkt	35,3 ± 8,83	34,5 ± 9,52	35,7 ± 8,54	35,7 ± 8,39	34,8 ± 9,44
Alter bei Ersthospitalisierung	23,5 ± 6,95	21,2 ± 7,69	24,3 ± 7,69	23,0 ± 6,06	23,6 ± 7,98
Erkrankungsdauer	16,6 ± 9,25	16,2 ± 9,44	16,8 ± 9,24	15,2 ± 8,10	18,3 ± 10,33
Geschlecht (w./m.)	21/59	9/17	12/42	13/31	8/28
Alter der Mütter zum Zeitpunkt des Interviews	64,3 ± 9,65	63,5 ± 10,04	64,6 ± 9,53	63,6 ± 9,49	65,0 ± 9,92

Im t-Test fanden sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den diagnostischen Gruppen

mit stationärpsychiatrischen Aufenthalten. Alle Krankenakten der Verwandten waren einsehbar. Von diesen hatten 33 die Diagnose einer Schizophrenie erhalten. Insgesamt hatten 26 unserer Patienten einen oder mehrere schizophrene Verwandte. Somit standen 26 „familiäre“ Schizophrenien 54 „sporadischen“ Fällen gegenüber.

**Die Leonhard-Klassifikation.** Die Diagnosen wurden nach dem psychopathologischen Quer- und Längsschnittsbild gestellt. Aus methodischen Gründen wurde den Untersuchern die Familienanamnese zunächst nicht mitgeteilt. Es resultierten 44 Patienten mit unsystematischen (periodische Katatonie, Kataphrasie oder affektvolle Paraphrenie) und 36 Patienten mit systematischen Schizophrenien (systematische Katatonien, Hebephrenien sowie Paraphrenien). Sechs von 36 Patienten mit systematischen Schizophrenien wiesen einen psychotischen Verwandten ersten/zweiten Grades auf. Bei den 44 Patienten mit unsystematischen Schizophrenien hatten hingegen 20 einen oder mehrere Verwandte, die mit einer gleichartigen schizophrenen Erkrankung psychiatrisch hospitalisiert waren. Unsystematische Schizophrenien hatten somit eine signifikante höhere familiäre Belastung als systematische Schizophrenien ( $p < 0,01$ ;  $df = 1$ ;  $\chi^2 = 7,48$ ).

**Kontrollgruppe.** Die 80 alters- und geschlechtsangepaßten, physisch und psychisch gesunden Kontrollen (mittleres Alter 35,3 Jahre) wiesen in der Familienanamnese in keinem Fall einen Verwandten ersten oder zweiten Grades mit einer psychotischen Erkrankung auf. Das mediane Alter der Mütter in der Kontrollgruppe lag bei 65 Jahren.

### Interview

Mütter erinnern noch Jahrzehnte später Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen bei ihren Kindern derart präzise, daß ihre Angaben gut mit den ursprünglichen ärztlichen Aufzeichnungen übereinstimmen. Dies konnten Tilley et al. [40] und vor kurzem O'Callaghan et al. [32] eindrucksvoll nachweisen. Es berechtigte uns zu einer retrospektiven Untersuchungsmethode. Mit Hilfe eines eigens entwickelten Fragebogens wurden die Mütter in einem strukturierten Interview zu Schwangerschaft, Geburtsverlauf und postnataler Entwicklung der Kinder befragt. Wichtige Ereignisse und Komplikationen wurden detailliert festgehalten. Die Güte des retrospektiven Interviews konnte bei einem Teil der Befragten anhand der Schwangerschaftsunterlagen und der geburtshilflichen Aufzeichnungen objektiv nachgeprüft werden [17]. Besonderes Gewicht wurde auf das Auftreten von Infektionskrankheiten während der Schwangerschaft gelegt. Jede der Mütter wurde gefragt, ob sie in der Schwangerschaft eine Infektionserkrankung durchgemacht hatte. Danach wurde nach verschiedenen viralen und bakteriellen Erkrankungen gefragt: Erkältungskrankheit > 2 Wochen mit Fieber, Bronchitis, Grippe, Pneumonie, Sinusitis, Otitis media, Tonsillitis, Gastroenteritis, Zystitis oder Pyelonephritis, Abszeß oder Phlegmone, Röteln, Masern, Mumps, Windpocken, Hepatitis, Zytomegalieerkrankung, Herpesinfektion, Osteomyelitis, Meningitis, Sepsis, venerische Erkrankungen. War eine Infektion in der Schwangerschaft vorgekommen, wurden Art, Zeitpunkt und Dauer genau festgehalten (Interviewbogen erhältlich über die Verfasser).

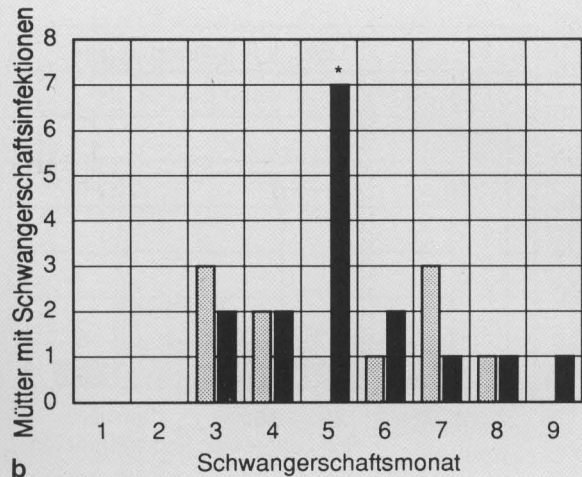
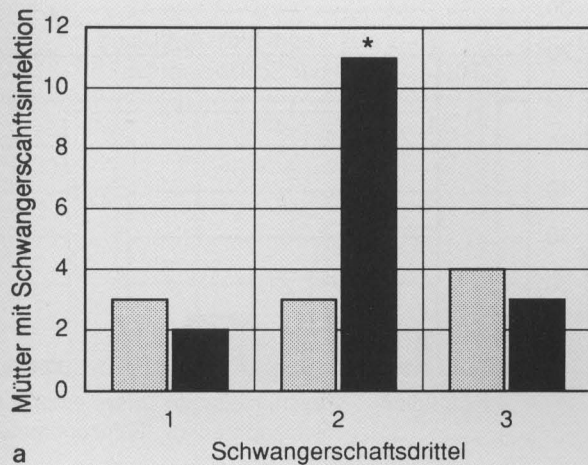
Zu den Müttern der Patienten nahmen wir zunächst brieflich oder per Telefon Kontakt auf, legten unser Anliegen dar und baten

um einen persönlichen Untersuchungstermin. Bisher lehnte keine der Mütter einen Besuch ab. Jede Befragung nahm etwa zwei Stunden in Anspruch. Dem Interviewer (G.S.) waren weder die genauen Diagnosen der Patienten noch deren psychiatrische Familienanamnese bekannt. Diese Daten durften während des Interviews nicht erhoben werden. Erst nachdem die beiden Untersuchungsreihen abgeschlossen waren, waren diese Informationen für den Interviewer zugänglich.

### Ergebnisse

#### *Schwangerschaftsinfektionen im Gesamtkollektiv der Schizophrenen*

Eine Infektionserkrankung in der Schwangerschaft erinnerten 16 der 80 Mütter chronisch Schizophrener (20%) und 10 der 80 Kontrollmütter (13%). Verglichen mit dem ersten und dem letzten Trimenon der Schwangerschaft (Abb. 1 a) traten bei den Müttern der Patienten im zweiten Schwangerschaftsdrittel signifikant gehäuft Infektionserkrankungen auf ( $\chi^2 = 9,17$ ,  $df = 2$ ,  $p < 0,02$ ). Die Erkrankungen waren signifikant unterschiedlich über die neun Schwangerschaftsmonate verteilt (Abb. 1 b). Bei den Kontrollen verteilten sich die Infektionen hingegen gleichmäßig über die Trimenona. Bei den Schizophrenen traten 44% der Infektionen im fünften Schwangerschaftsmonat auf ( $\chi^2 = 19,28$ ,  $df = 8$ ,  $p < 0,02$ ). Gegenüber den Kontrollen hatten Schizophrene signifikant gehäuft Infektionen im 5.



**Abb. 1 a, b.** Schwangerschaftsinfektionen im Gesamtkollektiv der Schizophrenen (■,  $n = 16$ ) und bei Kontrollen (□,  $n = 10$ ): bei Schizophrenen traten im Trimenon II im Vergleich zu den Trimenen I und III signifikant häufiger Infektionserkrankungen auf ( $p < 0,02$ ;  $df = 2$ ,  $\chi^2 = 9,17$ ; a). Der 5. Schwangerschaftsmonat wies im Vergleich zu den anderen Monaten eine signifikant höhere Zahl an Erkrankungen auf ( $\chi^2 = 19,28$ ,  $df = 8$ ,  $p < 0,02$ ). Dies bestätigte sich auch im Vergleich mit den Kontrollen ( $\chi^2 = 3,97$ ,  $df = 1$ ,  $p < 0,05$ ; b)

Schwangerschaftsmonat, verglichen mit den anderen Gestationsmonaten ( $\chi^2 = 3,97$ ,  $df = 1$ ,  $p < 0,05$ ).

Es überwogen (wahrscheinlich viral bedingte) Erkrankungen des Respirationstraktes. Neun der 16 Mütter erinnerten sich an eine Grippe oder fieberhafte Erkältung. Nur in Einzelfällen wurden Pyelonephritiden ( $n = 3$ ), Otitiden ( $n = 1$ ), Sinusitiden ( $n = 1$ ), Tonsillitiden ( $n = 1$ ) sowie Sepsis ( $n = 1$ ) berichtet. Bei den Kontrollpersonen kamen Pyelonephritiden ( $n = 4$ ), Grippe oder fieberhafte Erkältung ( $n = 5$ ) sowie Keuchhusten ( $n = 1$ ) vor.

#### „Familiär-sporadisch“-Konzept gemäß der DSM-III-R-Klassifikation

Im Vergleich zu Kontrollen kamen Schwangerschaftsinfektionen bei „sporadischen“ Schizophrenen ( $\chi^2 = 0,92$ ,  $df = 1$ , n. s.) und bei „familiären“ Schizophrenen gleich häufig vor ( $\chi^2 = 1,71$ ,  $df = 1$ , n. s.). Auf „familiäre“ Fälle (positive Familienanamnese) kamen ebensoviel Infektionen wie auf „sporadische“ (negative Familienanamnese) ( $\chi^2 = 0,22$ ;  $df = 1$ ; n. s.; Abb. 2 a). Ebenso verteilten sich Infektionserkrankungen, die im zweiten Schwangerschaftstrimenon aufgetreten waren, gleichmäßig auf „familiä-

re“ und „sporadische“ Schizophrenen ( $\chi^2 = 0,09$ ,  $df = 1$ , n. s.; Abb. 3 a).

#### Unsystematische und systematische Schizophrenien nach Leonhard

Kontrollen und unsystematische Schizophrenien (hereditäre Formen nach Leonhards Befunden) unterschieden sich in der Häufigkeit des Auftretens von Infektionserkrankungen nicht ( $\chi^2 = 0,98$ ,  $df = 1$ , n. s.). Systematische Schizophrenien (nach Leonhards Untersuchungen ohne Erbllichkeit) hatten dagegen signifikant häufiger Schwangerschaftsinfektionen als gesunde Kontrollen ( $\chi^2 = 8,71$ ,  $df = 1$ ,  $p < 0,01$ ). Sieben Prozent der unsystematischen Schizophrenien (3 Fälle) gegenüber 36 % der systematischen Schizophrenien (13 Fälle) wiesen eine manifeste Schwangerschaftsinfektion auf (Abb. 2 b). Dies war statistisch hochsignifikant ( $\chi^2 = 10,62$ ,  $df = 1$ ,  $p < 0,002$ ).

Infektionserkrankungen im zweiten Schwangerschaftstrimenon traten bei 10 von 36 systematischen Schizophrenen auf, aber nur bei 3 von 80 Kontrollpersonen ( $\chi^2 = 14,4$ ,  $df = 1$ ,  $p < 0,001$ ) und bei einem von 44 unsystematischen Schizophrenen ( $\chi^2 = 10,86$ ,  $df = 1$ ,  $p < 0,001$ ; Abb. 3 b). In-

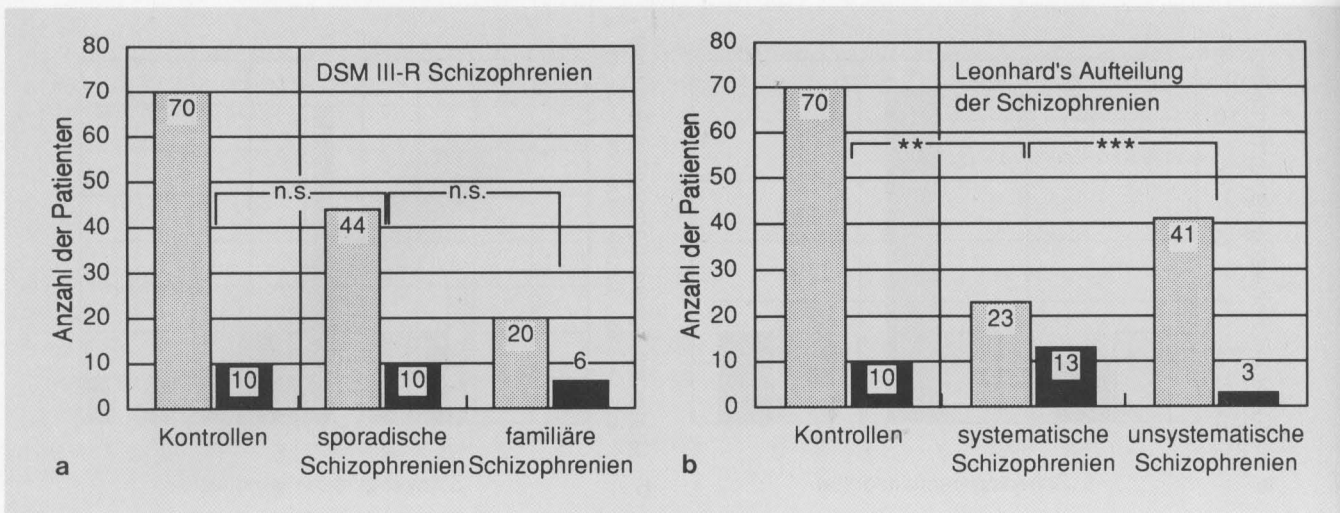
fektionserkrankungen im 5. Schwangerschaftsmonat kamen ausschließlich bei den Müttern von systematisch Schizophrenen vor.

## Diskussion

Ob Infektionserkrankungen in der Schwangerschaft mitverantwortlich sind für das Entstehen schizophrener Erkrankungen im Erwachsenenalter, wird derzeit lebhaft und kontrovers diskutiert [9]. Wir führten bei Müttern von 80 chronisch schizophrenen Patienten eine retrospektive Untersuchung über die Häufigkeit von Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen und insbesondere von Infektionserkrankungen in der Schwangerschaft durch. Dabei verglichen wir die Einteilung in „familiäre“ (positive Familienanamnese) und „sporadische“ Schizophrenien (leere Familienanamnese) gemäß DSM III-R [2, 28, 43] mit der differenzierten klinischen Einteilung in unsystematische (nach Leonhards Befunden hauptsächlich hereditär bedingt) und systematische Schizophrenien (kein erhöhtes genetisches Risiko) [25, 27]. Achzig gesunde, altersangepaßte Probanden dienten als Kontrollkollektiv.

#### Schwangerschaftsinfektionen im Gesamtkollektiv der Schizophrenen

Bei 16 von 80 Schizophrenen war eine Schwangerschaftsinfektion, meist eine Influenza oder eine fieberhafte Erkältungskrankheit, aufgetreten. Die klinisch gefürchteten Infektions-



**Abb. 2a, b.** Schwangerschaftsinfektionen bei „familiären/sporadischen“ Schizophrenien nach DSM III-R, bei Leonhards unsystematischen/systematischen Schizophrenien und bei Kontrollen: „Familiäre“ und „sporadische“ Schizophrenien sowie Kontrollen (a) unterschieden sich nicht in der Häufigkeit von Infektionen (ns,  $df = 2, \chi^2 = 1,91$ ). Bei Leonhards systematischen Schizophrenien (b) traten Infektionen signifikant häufiger auf als bei unsystematischen Schizophrenien ( $p < 0,002, df = 1, \chi^2 = 10,62$ ) und bei Kontrollen ( $p < 0,01, df = 1, \chi^2 = 8,71$ ). □ ohne, ◻ mit Schwangerschaftsinfektion

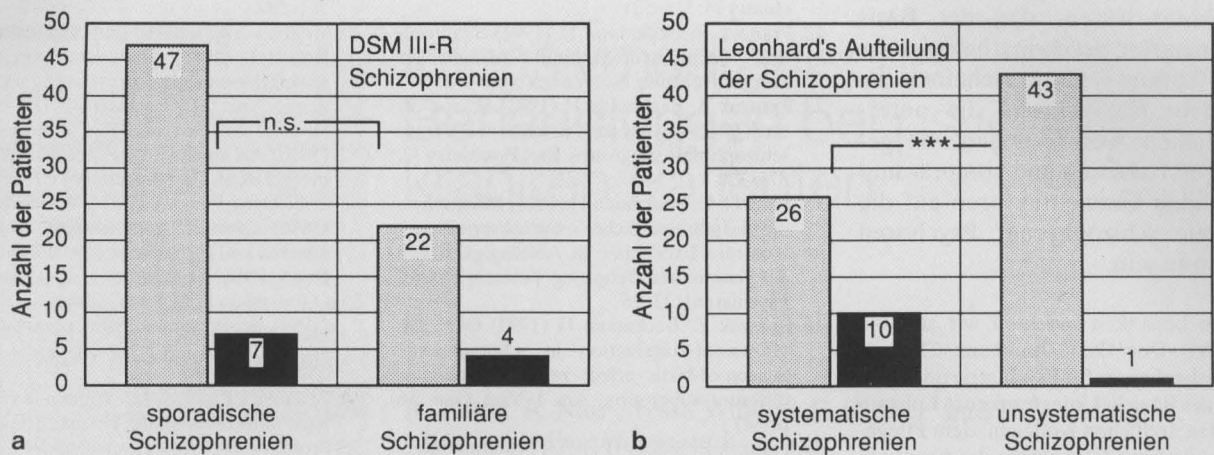
erkrankungen in der Schwangerschaft, wie Röteln, Masern, Windpocken, Zytomegalievirusinfektionen oder Lues, waren nicht vorgekommen. Aus den ersten beiden Monaten der Schwangerschaft wurden keine Infektionserkrankungen berichtet. Die Schwangerschaftsinfektionen bei den Müttern der Kontrollpersonen (10 Erkrankungen bei 80 Probanden) verteilten sich gleichmäßig über die Trimenen. Bei schizophrenen Patienten hingegen waren im Vergleich dazu im mittleren Schwangerschaftsdrittel und insbesondere im fünften Schwangerschaftsmonat gehäuft Infektionserkrankungen nachweisbar (Abb. 1 a). Annähernd die Hälfte der erkrankten Mütter (7 von 16 Fällen) hatte im 5. Schwangerschaftsmonat eine Infektion durchgemacht (Abb. 1 b), während bei den Kontrollen in diesem Zeitraum keine Erkrankung aufgetreten war. Dies ergänzt die Befunde von Mednick et al. [30, 31], Kemp u. Kendell [20] und Sham et al. [36] (Tabelle 1, 2). In epidemiologischen Untersuchungen fanden sie die Wahrscheinlichkeit, an einer Schizophrenie zu erkranken, für diejenigen erhöht, deren Mütter im 2. Trimenon der Schwangerschaft Influenzaepidemien ausgesetzt waren. Schizophrenie

Erkrankungen im Erwachsenenalter und eine Exposition gegenüber Influenzaepidemien im fünften Schwangerschaftsmonat fanden Barr et al. [4] und O'Callaghan et al. [33] signifikant assoziiert. Hingegen fanden Crow et al. [8] und Torrey et al. [42] in den USA und in gesamt Großbritannien keine Verbindung zwischen der Influenza-A 2-Epidemie im Jahre 1957 und Schizophrenien im Erwachsenenalter. Neben einem methodisch unterschiedlichen Vorgehen beruhen diese negativen Befunde in erster Linie darauf, daß in *weiträumigen* Gebieten mit einer wechselnden Bevölkerungsdichte die Inzidenz und auch die Zeiträume des Auftretens der Erkrankung stark variieren und sich so ein Zusammenhang, der in einer *dichtbesiedelten* Region deutlich zutage tritt, nicht mehr nachweisen läßt.

#### „Familiär-sporadisch“-Konzept nach DSM III-R

Bei einer einfachen Aufteilung nach dem „Familiär-sporadisch“-Konzept nach DSM III-R fand sich kein Unterschied in der Häufigkeit von Schwangerschaftsinfektionen. „Sporadische“ Fälle waren nicht häufiger von Infektionserkrankungen betroffen als Kon-

trollpersonen oder „familiäre“ Fälle, bei denen ein hohes hereditäres Risiko angenommen wird (Abb. 2 a, 3 a) [28, 43]. Diese negativen Befunde beruhen wahrscheinlich auf der Inhomogenität der „familiären“ und „sporadischen“ Formen. Selbst wenn bei schizophrenen Erkrankungen eine deutliche genetische Komponente besteht, kann die klinische Manifestation bei einem prädisponierten Individuum ausbleiben und so eine sporadische Erkrankung vortäuschen (z. B. unvollständige Expressivität oder Penetranz). Auch muß eine psychotische Erkrankung bei Verwandten ersten oder zweiten Grades nicht zwangsläufig Ausdruck einer hohen genetischen Belastung sein. Dies limitiert die Möglichkeiten, mit dem „Familiär-sporadisch“-Konzept den Einfluß von genetischen Faktoren und von Umwelteinflüssen verlässlich abzuschätzen. Wie wir bereits in einer früheren Arbeit zeigen konnten [37], hatten „sporadische“ Schizophrenien nur dann eine erhöhte Rate an Schwangerschaftsinfektionen, wenn sie gleichzeitig Leonhards Kriterien einer systematischen Schizophrenie erfüllten. Wurde hingegen ein hohes genetisches Risiko in beiden Klassifikationssystemen angenommen, (Diagnose einer unsystematischen Schizophrenie und positive Familienanamnese) waren keine Schwangerschaftsinfektionen nachweisbar.



**Abb. 3a, b.** Schwangerschaftsinfektionen in 2. Trimenon: bei Patienten mit „familiären“ oder „sporadischen“ Schizophrenien gemäß DSM III-R (a) waren Infektionen gleich häufig ( $\chi^2 = 0,09$ ,  $df = 1$ , n. s.). Systematische Schizophrenien (nach Leonhards Befunden ohne Erblichkeit) waren hochsignifikant mit einer Infektionserkrankung im zweiten Trimenon der Schwangerschaft ( $\chi^2 = 10,68$ ,  $df = 1$ ,  $p < 0,001$ ) assoziiert (b). □ ohne, ■ mit Schwangerschaftsinfektion im zweiten Trimenon

#### Unsystematische und systematische Schizophrenien nach Leonhard

Schwangerschaftsinfektionen waren bei Müttern von unsystematischen Schizophrenen ähnlich häufig wie bei Müttern von Kontrollpersonen und verteilten sich gleichmäßig über die Schwangerschaftstrimena. Auch andere geburtshilfliche Komplikationen traten bei unsystematischen Schizophrenen im allgemeinen nicht vermehrt auf, führten jedoch zu einem frühen Krankheitsbeginn [39]. Die genetische Anlage zur Erkrankung scheint durch exogene Noxen in der Prä- und Perinatalzeit, insbesondere durch Schwangerschaftsinfektionen, nicht wesentlich verstärkt zu werden. Es finden sich vielmehr empirische Belege, daß schädigende Einflüsse bei genetisch Prädisponierten gehäuft zu Aborten oder erhöhter Säuglingssterblichkeit führen [45]. Auch fand sich bei unsystematischen Schizophrenen in den Winter- und Frühjahrsmonaten ein Geburtendefizit gegenüber der Allgemeinbevölkerung [5].

Mütterliche Infektionserkrankungen in der Schwangerschaft waren hochsignifikant assoziiert mit systematischen Schizophrenen im Ver-

gleich zu Kontrollen und zu unsystematischen Schizophrenen. Annähernd 40% der Mütter dieser Patienten erinnerten eine Schwangerschaftsinfektion (Abb. 2 b). Die Anzahl der Infektionen war bei systematischen Formen insbesondere im zweiten Trimenon erhöht (Abb. 3 b). Erkrankungen im 5. Schwangerschaftsmonat kamen sogar ausschließlich bei den Müttern systematisch Schizophrener vor. Diese Befunde konnten zwischenzeitlich anhand geburtshilflicher Krankengeschichten bestätigt werden [17]. Dies korreliert auch mit dem Befund, daß die systematischen Schizophrenen gegenüber der Allgemeinbevölkerung einen signifikanten Geburtenüberschuß in den Winter- und Frühjahrsmonaten zeigten. Der 5. und 6. Gestationsmonat fiel bei diesen Patienten in einen Zeitraum, in dem sich regelmäßig ein deutlicher Anstieg von unspezifischen Erkältungskrankheiten in der Allgemeinbevölkerung fand [14, 15].

Unsere Befunde könnten in enger Korrelation mit der morphologischen Entwicklung des Zentralnervensystems stehen. Beginnend mit dem 2. Schwangerschaftsdrittel verstärkt sich die Neuronenwanderung von der ventrikulären Zone zu den vorbestimmten Positionen im Zentralner-

vensystem [23]. Virale Infektionskrankheiten, v. a. des oberen Respirationstrakts, sind in der Schwangerschaft häufig [34], Schwangere gelten als besonders anfällig gegenüber Grippeinfektionen, und die transplazentare Übertragbarkeit des Virus ist gesichert [21]. Fieber allein kann bereits eine schädigende Wirkung auf den Feten haben (Übersicht: [11]). Ob die Migration durch viral induzierte Immunprozesse gestört werden kann, ist noch spekulativ [22, 24]. Die neuronale Migration in der entorhinalen Region des Gyrus parahippocampalis ist mit dem Ende des 5. Gestationsmonats abgeschlossen [19]. In dieser Region waren in hirnmorphologischen Post-mortem-Untersuchungen bei chronisch Schizophrenen von Jakob u. Beckmann [18], Falkai et al. [12], Arnold et al. [3] und Beckmann u. Jakob [6] engumschriebene zytoarchitektonische Veränderungen gefunden worden. Diese Malformationen werden als Unterbrechung der normalen Wanderungsbewegung der Neurone im Zuge der fetalen Hirnreifung interpretiert. Neuere Untersuchungen unterstützen diese Hypothese und weisen auf noch generellere Entwicklungsstörungen in der Pränatalzeit hin [1].

Zusammengefaßt zeigen unsere Befunde, daß sich bei chronisch schizophrenen Psychosen mit niedrigem genetischen Risiko, den systematischen Schizophrenen nach Leonhard, im 2. Schwangerschaftsdrittel und insbesondere im 5. Gestationsmonat in einem hohen Prozentsatz

Infektionserkrankungen der Mütter nachweisen lassen. Auf der Basis differenzierter psychopathologischer Klassifikationssysteme scheinen so erweiterte Einblicke in die unterschiedlichen Auswirkungen von genetischen Faktoren und von prä- und perinatalen Umweltfaktoren auf die Ätiologie schizophrener Psychosen möglich zu sein.

Herzlich bedanken möchten wir uns bei Herrn Priv.-Doz. Dr. G. Jungkunz, Chefarzt des Krankenhauses für Psychiatrie und Neurologie des Bezirks Unterfranken in Lohr am Main, den ärztlichen Kollegen, dem Pflegepersonal und der Verwaltung des Krankenhauses, ohne deren stets gerne gewährte Unterstützung diese Studie nicht möglich gewesen wäre.

## Literatur

- Akbarian S, Vinuela A, Kim JJ, Potkin SG, Bunney WE, Jones EG (1993) Distorted distribution of nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate-diaphorase neurons in temporal lobe of schizophrenics implies anomalous cortical development. *Arch Gen Psychiatry* 50: 178–187
- American Psychiatric Association (1987) Diagnostic and statistical manual of mental disorders (3rd ed. revised). APA, Washington DC
- Arnold SE, Hyman BT, van Hoesen GW, Damasio AR (1991) Cytoarchitectural abnormalities of the entorhinal cortex in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 48: 625–632
- Barr CE, Mednick SA, Munk-Jorgensen P (1990) Exposure to influenza epidemics during gestation and adult schizophrenia. A 40 year study. *Arch Gen Psychiatry* 47: 869–874
- Beckmann H, Franzek E (1992) Deficit of birthrates in winter and spring months in distinct subgroups of mainly genetically determined schizophrenia. *Psychopathology* 25: 57–64
- Beckmann H, Jakob H (1991) Prenatal disturbances of nerve cell migration in the entorhinal region: a common vulnerability factor in functional psychoses? *J Neurol Transm [Gen Sec]* 84: 155–164
- Boyd JH, Pulver AE, Stewart W (1986) Season of birth: schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophrenia Bull* 12: 173–185
- Crow TJ, Done DJ, Johnstone EC (1991) Schizophrenia and influenza. *Lancet* 338: 116–117 (letter)
- Crow TJ, Done DJ (1992) Prenatal exposure to influenza does not cause schizophrenia. *Br J Psychiatry* 161: 390–393
- De Lisi LE, Goldin LR, Gershon ER, Nasrallah HA (1985) Subgroups in schizophrenia. *Lancet* I: 1502
- Edwards MJ (1986) Hyperthermia as a teratogen: a review of experimental studies on their clinical significance. *Teratogenesis Carcinog Mutagen* 6: 563–582
- Falkai P, Bogerts B, Rozumek M (1988) Limbic pathology in schizophrenia: The entorhinal region – a morphometric study. *Biol Psychiatry* 24: 515–521
- Franzek E, Beckmann H (1991) Syndrom- und Symptomentwicklung schizophrener Langzeitverläufe. *Nervenarzt* 62: 549–556
- Franzek E, Beckmann H (1992) Season-of-birth effect reveals the existence of different schizophrenic subgroups. *Biol Psychiatry* 32: 375–378
- Franzek E, Beckmann H (1993) Schizophrenie und jahreszeitliche Geburtenverteilung – Konträre Ergebnisse in Abhängigkeit von der genetischen Belastung. *Fortschr Neurol Psychiatr* 61: 22–26
- Franzek E, Beckmann H (1993) Gene-environment interaction in schizophrenia: Season-of-birth effect reveals etiological different subgroups. *Am J Med Gen (in press)*
- Franzek E, Stöber G (1993) Maternal infectious diseases during pregnancy and obstetric complications in the etiology of distinct subtypes of schizophrenia: further evidence from maternity hospital records. *Neurol Psych Brain Res (in press)*
- Jakob H, Beckmann H (1986) Prenatal development disturbances in the limbic allocortex in schizophrenia. *J Neural Transm* 65: 303–326
- Kahle W (1969) Die Entwicklung der menschlichen Großhirnhemisphäre. In: Bauer HJ, Gänshirt H, Spatz H, Vogel P (Hrsg) Schriftenreihe Neurologie – Neurology series, Bd 1. Springer, Berlin Heidelberg New York, S 1–116
- Kendell RE, Kemp IW (1989) Maternal influenza in the etiology of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 46: 878–882
- Kilbourne ED (1987) *Influenza*. Plenum Press, New York
- Kilidiris K, Latov N, Strauss DH, Gorig AD, Hashim GA, Gorman JM, Sadiq SA (1992) Antibodies to the human 60 kDa heat-shock protein patients with schizophrenia. *Lancet* 340: 569–572
- Kostovic I (1990) Zentralnervensystem. In: Hinrichsen KV (Hrsg) *Humanembryologie*. Springer, Berlin Heidelberg New York, S 381–448
- Laing P, Knight JG, Hill JM, Harris AG, Oxford JS, Webster RG, Markwell MAK, Paul SM, Pert CB (1989) Influenza viruses induce autoantibodies to a brain-specific 37-kDa protein in rabbit. *Proc Natl Acad Sci USA* 86: 1998–2002
- Leonhard K (1972) Aufteilung der endogenen Psychosen in der Forschungsrichtung von Leonhard und Kleist. In: Kisker KP, Meyer JE, Müller M, Strömgen E (Hrsg) *Psychiatrie der Gegenwart, Bd II/1*. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 183–212
- Leonhard K (1975) Ein dominanter und ein rezessiver Erbgang bei zwei verschiedenen Formen der Schizophrenie. *Nervenarzt* 46: 242–248
- Leonhard K (1986) *Aufteilung der endogenen Psychosen und ihre differenzierte Ätiologie*. Aufbau, Berlin
- Lewis SW, Reveley AM, Reveley MA, Chitkara B, Murray RM (1987) The familial/sporadic strategy in schizophrenia research. *Br J Psychiatry* 151: 306–313
- Mc Guffin P, Farmer A, Gottesman II (1987) Is there really a split in schizophrenia? The genetic evidence. *Br J Psychiatry* 150: 581–592
- Mednick SA, Machon RA, Huttunen MO, Bonett D (1988) Adult schizophrenia following prenatal exposure to an influenza epidemic. *Arch Gen Psychiatry* 45: 189–192
- Mednick SA, Machon RA, Huttunen MO (1990) An update on the Helsinki influenza project. *Arch Gen Psychiatry* 47: 292 (letter)
- O'Callaghan E, Larkin C, Waddington JL (1990) Obstetric complications in schizophrenia and the validity of maternal recall. *Psychol Med* 20: 89–94
- O'Callaghan E, Sham PC, Takei N, Glover G (1991) Schizophrenia after prenatal exposure to 1957 A2 influenza epidemic. *Lancet* 337: 1248–1249
- Petersen EE (1988) Infektionen in Gynäkologie und Geburtshilfe. Thieme, Stuttgart
- Propping P (1989) *Psychiatrische Genetik*. Springer, Berlin Heidelberg New York
- Sham PC, O'Callaghan E, Takei N, Murray GK, Hare EH, Murray RM (1992) Schizophrenia following pre-natal exposure to influenza epidemics between 1939 and 1960. *Br J Psychiatry* 160: 461–466
- Stöber G, Franzek E, Beckmann H (1992) The role of maternal infectious diseases during pregnancy in the etiology of schizophrenia in the offspring. *Eur Psychiatry* 7: 147–152
- Stöber G, Beckmann H, Jungkunz G, Franzek E (1993) Die „Proskinetische Katatonie“ – Ein kasuistischer Beitrag zur Psychopathologie chronisch schizophrener Psychosen. *Krankenhauspsychiatrie* 4: 70–73
- Stöber G, Franzek E, Beckmann H (1993) Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen – ihr Stellenwert in der Entstehung schizophrener Psychosen. *Fortschr Neurol Psychiatr* 61: 338–353
- Tilley BC, Barnes AB, Bergstrath E, Labarthe D, Noller KL, Colton T, Adam E (1985) A comparison of pregnancy history recall and medical records. *Am J Epidemiol* 121: 269–281
- Torrey EF, Rawlings R, Waldman IN (1988) Schizophrenic birth and viral diseases in two states. *Schizophr Res* 1: 73–77
- Torrey EF, Bowler AE, Rawlings R (1992) An influenza epidemic and the seasonality of births. In: Kurstak E (ed) *Psychiatry and biological factors*. Plenum Press, New York, pp 109–116
- Tsuang MT, Kendler KK, Gruenberg AM (1985) DSM III schizophrenia: Is there evidence for familial transmission? *Acta Psychiatr Scand* 71: 77–83
- Watson CG, Kucala T, Tilleskjor C, Jacobs L (1984) Schizophrenic birth seasonality in relation to the incidence of infectious diseases and temperature extremes. *Arch Gen Psychiatry* 41: 85–95
- Watson CG, Kucala T, Angulski G, Vassar P (1987) The relationship of anhedonia and the process-reactive dimension to the season of birth and infectious diseases incidence in schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 175: 34–40

Dr. G. Stöber  
Psychiatrische Klinik und Poliklinik  
der Universität Würzburg  
Füchsleinstraße 15  
D-97080 Würzburg