

Benno Graf von Schimmelmann
Franz Resch (Hrsg.)

Psychosen in der Adoleszenz

Entwicklungspsychopathologie,
Früherkennung und Behandlung

Kohlhammer

Benno Graf Schimmelmann
Franz Resch (Hrsg.)

Psychosen in der Adoleszenz

Entwicklungspsychopathologie,
Früherkennung und Behandlung

Verlag W. Kohlhammer

Wichtiger Hinweis: Pharmakologische Daten verändern sich fortlaufend durch klinische Erfahrung, pharmakologische Forschung und Änderung von Produktionsverfahren. Verlag und Autor haben große Sorgfalt darauf gelegt, dass alle in diesem Buch gemachten Angaben dem derzeitigen Wissensstand entsprechen. Eine Gewährleistung können Verlag und Autor hierfür jedoch nicht übernehmen. Daher ist jeder Benutzer angehalten, die gemachten Angaben, insbesondere in Hinsicht auf Arzneimittelnamen, enthaltene Wirkstoffe, spezifische Anwendungsbereiche und Dosierungen anhand des Medikamentenbeipackzettels und der entsprechenden Fachinformationen zu überprüfen und in eigener Verantwortung im Bereich der Patientenversorgung zu handeln. Aufgrund der Auswahl häufig angewendeter Arzneimittel besteht kein Anspruch auf Vollständigkeit.

Dieses Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwendung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechts ist ohne Zustimmung des Verlags unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und für die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Die Wiedergabe von Warenbezeichnungen, Handelsnamen und sonstigen Kennzeichen in diesem Buch berechtigt nicht zu der Annahme, dass diese von jedermann frei benutzt werden dürfen. Vielmehr kann es sich auch dann um eingetragene Warenzeichen oder sonstige geschützte Kennzeichen handeln, wenn sie nicht eigens als solche gekennzeichnet sind.

1. Auflage 2014

Alle Rechte vorbehalten
© 2014 W. Kohlhammer GmbH Stuttgart
Umschlag: Gestaltungskonzept Peter Horlacher
Gesamtherstellung:
W. Kohlhammer Druckerei GmbH + Co. KG, Stuttgart
Printed in Germany

ISBN 978-3-17-023878-7

Für meinen Vater
Benno G. Schimmelmann

Für Kerstin
Franz Resch

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	13
I Grundlagen	17
1 Terminologie, Epidemiologie und Verlauf <i>Benno G. Schimmelmann und Franz Resch</i>	19
2 Ätiologie und Pathogenese <i>Rieke Oelkers-Ax, Benno G. Schimmelmann, Romy Henze und Franz Resch</i>	35
II Psychopathologie und klinische Präsentation	71
3 Entwicklungspsychopathologie <i>Franz Resch und Benno G. Schimmelmann</i>	73
4 Kognitive Dysfunktionen <i>Ulf Köther, Birgit Hottenrott und Steffen Moritz</i>	88
5 Familiendynamik und juvenile Psychose <i>Günter Reich und Verena Klütsch</i>	103
III Diagnose und Differentialdiagnose	119
6 Der Erstkontakt <i>Benno G. Schimmelmann und Franz Resch</i>	121
7 Diagnostisches Vorgehen und Differentialdiagnostik <i>Benno G. Schimmelmann und Franz Resch</i>	126
8 Somatische Differentialdiagnostik und Abklärung <i>Stephan Kupferschmid</i>	145
IV Früherkennung von Psychosen	159
9 Editorial zur Früherkennung im Kindes- und Jugendalter <i>Benno G. Schimmelmann und Franz Resch</i>	161

10	Rationalen und Konzepte der Früherkennung von Psychosen <i>Frauke Schultze-Lutter und Benno G. Schimmelmann</i>	163
11	Ethik der Früherkennung von Psychosen <i>Frauke Schultze-Lutter</i>	179
12	Antistigma-Arbeit und Prävention <i>Thomas Bock, Angela Urban, Gwen Schulz und Gyöngyver Sielaff</i>	185
V	Behandlung von Psychosen in der Adoleszenz	203
V.1	Psychosoziale Interventionen	205
13	Kognitiv-behaviorale Psychotherapie <i>Tania Lincoln</i>	207
14	Familientherapie <i>Günter Reich</i>	225
15	Integrierte Psychose-Therapie (IPT/INT) <i>Stefanie J. Schmidt, Daniel R. Müller und Volker Roder</i>	235
V.2	Pharmakotherapie	247
16	Klinische Pharmakotherapie <i>Maren Carbon und Christoph Correll</i>	249
17	Jenseits der Dopaminhypothese – Ansätze für neue Wege in der pharmakologischen Schizophreniebehandlung <i>Stephan Ruhrmann</i>	271
V.3	Besondere Aspekte der Behandlung von Psychosen in der Adoleszenz.	281
18	Kognitive Dysfunktionen im Fokus <i>Ulf Köther, Birgit Hottenrott und Steffen Moritz</i>	283
19	Erregung und Feindseligkeit im Fokus <i>Christian G. Huber und Martin Lambert</i>	293
20	Psychose und Depression im Fokus <i>Matthias Weisbrod und Anuradha Sharma</i>	303
21	Psychose und Trauma im Fokus <i>Jaques Thonney und Philippe Conus</i>	319
22	Soziale Dysfunktionen im Fokus inkl. Supported Employment <i>Benno G. Schimmelmann und Franz Resch</i>	329

23	Lebensqualität im Fokus <i>Anne Karow, Martin Lambert und Ulrike Ravens-Sieberer</i>	337
24	Therapieresistenz im Fokus <i>Christian G. Huber und Martin Lambert</i>	348
25	Psychose und Sucht im Fokus <i>Benno G. Schimmelmann und Martin Lambert</i>	356
26	Aspekte der stationären Frühbehandlung psychotischer Jugendlicher <i>Reinmar du Bois</i>	361
27	Sozialpädagogische Arbeit im interdisziplinären stationären Setting <i>Philipp Lehmann und Gianni Zarotti</i>	373
28	Langzeittherapie und Rehabilitation am Beispiel der Leppermühle <i>Matthias Martin, Katarina Müller und Willigis Werner</i>	382
29	Psychoanalytische Therapie psychotischer Syndrome – ein Fallbericht <i>Dieter Bürgin</i>	397
30	Symptomdimensionen von Psychosen und ihre Beziehung zu Hirnsystemen – Grundlagen und Bedeutung für die Praxis <i>Werner Strik und Sebastian Walther</i>	411
VI	Bedarfsgerechte Versorgungsstrukturen im deutschsprachigen Raum	431
31	Services für Früherkennung und Frühbehandlung psychotischer Jugendlicher und Jungerwachsener mit »Integrated Care« <i>Martin Lambert, Anne Karow, Benno G. Schimmelmann und Thomas Bock</i>	433
32	Das Psychosen Ersterkennungs- und Behandlungsprojekt (PEB) in Hamburg <i>Anne Karow, Benno G. Schimmelmann, Thomas Bock und Martin Lambert</i>	448
33	Das Adoleszentenprojekt in Heidelberg <i>Eginhard Koch und Robert Christian Wolf</i>	455
34	Das Konzept der Soteria Bern <i>Holger Hoffmann</i>	460
	Ein persönlicher Ausblick <i>Benno G. Schimmelmann und Franz Resch</i>	469
	Verzeichnis der Herausgeber und Autoren	473
	Stichwortverzeichnis	477

Vorwort

»Das Rätsel Schizophrenie« ist 12 Jahre nach Erscheinen des Buches von H. Häfner¹, das eine Entschlüsselung der Krankheit versprach, immer noch ungelöst. Und doch wissen wir viele neue Einzelheiten, die die Kenntnisse um Ätiologie und Pathogenese erweitern – unter anderem zeigen sich Zusammenhänge zwischen Lebensgeschichte, sozialem Umfeld und dem Psychoserisiko, die vor zwei Jahrzehnten noch kein so starkes Gewicht im wissenschaftlichen Diskurs besaßen, nachdem vornehmlich den genetischen Befunden das Augenmerk geschenkt worden war. Die Rolle der Familie wurde neu bewertet, da sich zeigte, dass dysfunktionale Kommunikationsmuster mehr die Folge als die Ursache für schizophrene Vulnerabilität darstellten. Eine Entlastung der hochaufgeladenen Familienkontexte war die Folge, da nun die Bezugspersonen zu den emotionalen Belastungen mit ihren kranken Angehörigen nicht auch noch das Schuldgefühl einer individuellen Verursachung zu tragen hatten. Die Rollen der Hormone, insbesondere des Östrogens, als Schutzfaktor wurden wieder relativiert und die Pharmakotherapie vom Nebenwirkungsprofil her verfeinert. Deutlich wirksamere Medikamente konnten leider auch in den letzten Jahrzehnten nicht gefunden werden. Die Langzeitverläufe ließen den Forscher ernüchtert zurück, die sozialen Beeinträchtigungen und affektiv-kognitiven Defizite der anhaltenden Minussymptomatik

stellen uns immer noch vor ungelöste Rätsel. Morphologische und funktionelle Befunde mittels neuester bildgebender Techniken zeigen krankheitsassoziierte atrophische Veränderungen der Gehirns substanz und Rarefizierungen in den neuronalen Netzwerken, die nur schwer beeinflussbar scheinen, sowie Dysfunktionen in Netzwerken, die teilweise mit bestimmten Psychose-Domänen assoziiert sind. Und doch erleben wir immer wieder auch überraschende klinische Besserungen nach Jahren des chronischen Leidens, die Hoffnung und Geduld bei den Therapeuten nicht erlöschen lassen. Auch die Psychotherapie hat neuen Auftrieb erhalten – so zeigen sich Maßnahmen zur Behandlung von Plus- wie von Minus-symptomen unter dem Siegel der Evidenzbasierung, dies zumindest für Erwachsene.

Im Rückblick auf die Zusammenfassung der Wissensbestände bei Schizophrenien des Kindes- und Jugendalters von 1984 (Herausgeber R. Lempp) kann die schizophrene Psychose auch heute noch als Entwicklungsstörung aufgefasst werden. Das Thema der funktionellen Regression als Mechanismus der Psychoseentstehung ist heute jedoch nicht mehr prominent und findet nur bedingt eine empirische Bestätigung. Vielmehr erscheinen beeinträchtigte Entwicklungsprozesse per se die Voraussetzungen für schizophrene Vulnerabilität zu schaffen. Das entwicklungspsychologische Wissen hat seit den 1980er Jahren zunehmen-

1 Heinz Häfner (2001) Das Rätsel Schizophrenie. Eine Krankheit wird entschlüsselt. München: C.H. Beck-Verlag.

den Einfluss auf die Schizophrenietheorien ausgeübt. Heute findet sich ebenfalls in den Theorien der neuronalen Netzwerkentwicklung des Adoleszenzalters der Versuch, Neurobiologie und Entwicklungspsychologie durch Brückenschläge miteinander konzeptuell zu vereinen.

Auch gegenüber den Herausgeberbänden von Martinius (1994) und Remschmidt (2004), die das Wissen im deutschsprachigen Raum in einem Jahrzehnt zu bündeln verstanden, gibt es wieder neue Forschungs- und Therapieentwicklungen, die Grundlinien der Forschungsansätze und therapeutischen Haltungen haben sich jedoch nicht verändert. Es wird nur zunehmend der Früherkennung und Frühbehandlung größere Sorgfalt gewidmet, um möglichst die frühen Chronifizierungen zu vermeiden. Mehr und mehr verschieben sich die Behandlungsansätze schon in die prodromale Phase, was mit der Schwierigkeit verbunden ist, dass aufgrund der geringen Spezifität der Vorfeldsymptomatik keine eigentliche spezifische Prävention möglich ist, sondern nur eine Behandlung je aktueller Symptome und Syndrome, die vielleicht dann das Übergehen in eine Psychose verhindern kann. Gerade zu diesem Thema finden sich in unserem Buch zahlreiche Kapitel mit den empirischen Evidenzen im Jugend- und Erwachsenenbereich sowie Handlungsanweisungen zu praktischen Interventionen.

Eine Zusammenfassung internationaler Forschungs- und Therapieansätze mit Bezug zum deutschen Sprachraum erfolgte durch die Herausgeber Eggers (1991), Remschmidt (2001) und Bürgin & Meng (2004). Auf all diesen Übersichten zum Thema Schizophrenie im Kindes- und Jugendalter baut unser Buch auf. Auch wir stellen Bezüge zu internationalen Strömungen im Forschungs- und Therapiebereich her und wagen eine aktuelle Stellungnahme im Hier und Jetzt!

Das ►Kap. 1 über Terminologie, Epidemiologie und Verlauf beruht auf den ak-

tuellen Zahlen und Daten zu den früh beginnenden Psychosen. Diese Grundlagen in Buchteil I werden durch neueste Befunde zu Ätiologie und Pathogenese (►Kap. 2) der Schizophrenie mit speziellem Bezug zur Adoleszenz erweitert. Die klinische Präsentation nimmt einen breiten Raum im Buchteil II ein und wird durch ein Kapitel zur Entwicklungspsychopathologie (►Kap. 3) ergänzt, das die unterschiedliche Symptompräsentation in unterschiedlichen Lebensaltern hervorhebt. Beim diagnostischen Vorgehen müssen auch die Entwicklungsressourcen, die familiendynamischen und psychodynamischen Aspekte Berücksichtigung finden (Buchteil III). Der Buchteil IV widmet sich der Früherkennung von Psychosen (►Kap. 10) und behandelt neben den praktischen Aspekten auch die Ethik der Früherkennung (►Kap. 11) und Antistigma-Arbeit (►Kap. 12).

Die Therapie umfasst alle Domänen der Pharmakotherapie (Buchteil V.2; ►Kap. 16 und 17), Psychotherapie (Buchteil V.1) und Familieninterventionen (►Kap. 14). Besonderes Gewicht wird auf kognitiv-behaviorale Techniken (►Kap. 13) gelegt, aber das Spektrum bis zu psychodynamischen Therapieansätzen (►Kap. 14) erweitert. Auch den Therapiesettings (stationär ►Kap. 26 und ambulant ►Kap. 27 aus jugendpsychiatrischer und sozialpädagogischer Perspektive), dem Erstkontakt (►Kap. 6) und den Langzeitbehandlungsmaßnahmen im Rahmen rehabilitativer Ansätze (►Kap. 28) wird Raum gegeben. Die Besonderheiten der Therapie von Psychosen werden in eigenen Kapiteln hervorgehoben (Buchteil V.3): Es geht dabei um die kognitiven (►Kap. 18) und sozialen (►Kap. 22) Dysfunktionen, um Lebensqualität (►Kap. 23), Therapieresistenz (►Kap. 24) und Erregung/Feindseligkeit (►Kap. 19). Psychose und Sucht (►Kap. 25), Psychose und Trauma (►Kap. 21) sowie Depressivität und Suizidalität (►Kap. 20) werden im Speziellen fokussiert. In diesem Abschnitt werden auch das Prinzip

der Symptomdimensionen von Psychosen und ihrer Beziehung zu Hirnsystemen sowie ihre Bedeutung für die Praxis behandelt (►Kap. 30). Den Abschluss bildet Buchteil VI zur bedarfsgerechten Versorgungsstruktur im deutschsprachigen Raum, die anhand der Beispiele der Konzepte von Hamburg (►Kap. 32), Heidelberg (►Kap. 33) und Bern (►Kap. 34) illustriert wird.

Das Buch richtet sich an alle Berufsgruppen, die mit psychotischen Menschen arbeiten. Es ist so geschrieben, dass auch der interessierte Laie und Angehörige mit medizinisch-therapeutischem Vorwissen das Buch mit Gewinn lesen können. Sein Fokus ist es, Grundlagen für eine gute Früherkennung und Behandlung Jugendlicher und junger Erwachsener mit Psychosen und vor allem unterschiedliche Behandlungstechniken und -foki darzustellen. Unser Anliegen war es nicht, die Beiträge unter einer einheitlichen, integrierenden Doktrin zum Wesen von Psychosen zu ordnen und einzuengen, sondern vielmehr teils auch sehr widersprüchliche Ansätze nebeneinander zu stellen. Wir und unsere Autoren haben sich vorwiegend auf Psychosen aus dem schizophrenen Formenkreis fokussiert, zumal zu bipolaren Störungen in der Adoleszenz wenig empirisches Wissen vorhanden ist. Es darf aber nicht außer Acht gelassen werden, dass bipolare Störungen mit psychotischen Symptomen in der Adoleszenz den schizophrenen Psychosen phänomenologisch und bezüglich ihrer Behandlung und ihres Verlaufs sehr ähnlich sein können, so dass der Leser auch für diese Gruppe von Patienten von diesem Buch profitieren kann. Die Autoren dieses Buchs haben – wo immer sinnvoll – Fallbeispiele eingebaut, damit die beschriebenen Phänomene und Behandlungstechniken möglichst lebendig werden.

Es kommen überwiegend deutschsprachige Autorinnen und Autoren zu Wort, die sowohl international wissenschaftlich als auch klinisch ein hohes Maß an Erfahrung zum Thema Psychosen im Jugend- und jungen Erwachsenenalter einbringen können. Dieses Altersspektrum definiert die Adoleszenz. Gerade im Grenzbereich zwischen Kinder- und Jugend- sowie Erwachsenenpsychiatrie war uns der Einbezug und Dialog beider Expertisen wichtig. Es ist unsere erklärte Absicht, die Zusammenarbeit beider Fächer für die Behandlung dieser schweren Erkrankung zu fördern, ohne dass deswegen eine neue Disziplin einer Adoleszenten Psychiatrie eröffnet oder die eine Disziplin der anderen vorgesetzt werden muss. Es ist unsere persönliche Erfahrung, dass die Zusammenarbeit zwischen Kinder- und Jugend- sowie Erwachsenenpsychiatrie gut funktionieren und äußert fruchtbar sein kann, um die Ansprüche dieser Patientengruppe an komplexe integrierte Versorgung und Behandlungskontinuität mit viel Wissen zu und Erfahrung mit dieser Altersgruppe des Übergangs zu erfüllen.

Die Herausgeber haben die gemeinsame Arbeit an diesem Buch wechselseitig und mit ihren Coautoren sehr anregend gefunden. Viele Kapitel haben uns inspiriert und zu intensiven Diskussionen angeregt. Dafür danken wir allen Coautoren sehr. Wir danken ebenso unseren Patienten für alle Einblicke in das psychotische Dasein und die Techniken im Umgang mit diesem, die wir von ihnen lernen konnten. Wir danken Rachel Flückiger und dem Verlag, insbesondere Herrn Poensgen und Frau Brutler, für die tatkräftige Unterstützung. Wir wünschen dem Buch eine gute Verbreitung und freuen uns über Anregungen unserer kritischen Leserschaft.

Bern und Heidelberg im Frühjahr 2013
Benno G. Schimmelmann und Franz Resch

I GRUNDLAGEN

1 Terminologie, Epidemiologie und Verlauf

Benno G. Schimmelmann und Franz Resch

1.1 Terminologie

Der Begriff »Psychose« ist international nicht eindeutig definiert (siehe auch Gabel & Zielasek 2009). Das im amerikanischen Sprachraum verwendete Diagnostische und Statistische Manual für psychiatrische Störungen (DSM) in seiner dritten Version (APA 1980) definiert »psychotisch« als grobe Beeinträchtigung in der Realitätstestung. Psychotische Menschen interpretieren Gedanken oder Wahrnehmungen anders als andere Menschen und machen inkorrekte Annahmen über die äußere Realität sogar dann, wenn es klare Hinweise auf das Nichtzutreffen dieser Annahmen gibt. Die vierte Version des DSM (DSM-IV-TR; APA 2000) beschreibt die unterschiedlichen Definitionen des Begriffs »Psychose« im internationalen Sprachgebrauch. Psychose im engeren Sinne werde verstanden als Vorhandensein von Halluzinationen oder Wahn, ohne dass der Patient diese Phänomene als pathologisch wahrnehmen könne (fehlende Einsichtsfähigkeit). Etwas weniger restriktiv sei die Definition, wenn auf die fehlende Einsichtsfähigkeit verzichtet werde. In einer noch weniger restriktiven Definition würden neben Halluzinationen und Wahn auch das Vorhandensein anderer positiver Symptome einer Schizophrenie einbezogen, nämlich desorganisierte Sprache oder Verhalten oder katatone Symptome. Wieder andere würden Psychose nicht nur als grobe Beeinträchtigung der Realitätstestung, sondern auch als Verlust von Ichgrenzen konzeptionalisieren. Beide Phä-

nomene, die Beeinträchtigung der Realitätstestung und der Verlust von Ichgrenzen, haben hohe klinische Relevanz und werden uns im Verlauf dieses Buches noch beschäftigen (siehe auch ►Kap.2). Um die Verwirrung zu komplettieren, sei hier erwähnt, dass der Begriff »psychotisch« im klinischen Alltag auch für andere bei der Schizophrenie auftretende Symptome, beispielsweise Negativ- und kognitive Symptome, verwendet wird.

In diesem Buch werden wir die Psychosedefinition des American Psychiatric Glossary (Shahrokh & Hales 2003, deutsche Übersetzung durch die Verfasser) verwenden.

Psychose ist »eine psychiatrische Erkrankung, die durch eine grobe Beeinträchtigung der Realitätstestung charakterisiert ist und sich typischerweise durch das Auftreten von Wahnsymptomen, Halluzinationen, desorganisierter Sprache oder desorganisiertem oder katatonem Verhalten manifestiert.«

Psychosen werden unterteilt in nicht-organische und organische psychotische Störungen nach den beiden gebräuchlichen diagnostischen Manualen, ICD-10 (WHO 1992) und DSM-IV-TR (APA 2000). Der Fokus des Buches liegt auf den nicht-organischen psychotischen Störungen, die klinisch wiederum unterteilt werden können in die nicht-affektiven Psychosen (Schizophrenie, schizophriforme

Störung, schizoaffektive Störung, wahnhaftige Störung, kurze psychotische Störung, nicht näher bezeichnete Psychose) und die affektiven Psychosen (bipolare Störungen und Majore Depressionen mit psychoti-

schen Symptomen). Organische Psychosen, substanzinduzierte Psychosen, die schizotypische Störung sowie die induzierte wahnhaftige Störung (Folie à deux) werden in diesem Buch nur am Rande behandelt.

DSM-IV

Nicht-afektive psychotische Störungen

Schizophrenie (295)
Schizophreniforme Störung (295.4)

Schizoaffektive Störung (295.7)
Wahnhaftige Störung (297.1)
Gemeinsame psychotische Störung (297.3)
Kurze psychotische Störung (298.2)
Psychotische Störung NNB (298.9)

Affektive psychotische Störungen

Bipolare Störung mit psychotischen Merkmalen (296.04/44/54/64)
Majore depressive Störung mit psychotischen Merkmalen (296.24/34)

Substanzinduzierte psychotische Störungen (293)

ICD-10

Nicht-afektive psychotische Störungen

Schizophrenie (F20)
Akute schizophreniforme psychotische Störung (F23.2)
Schizoaffektive Störung (F25)
Anhaltende wahnhaftige Störung (F22)
Induzierte wahnhaftige Störung (F24)

Akute vorübergehende psychotische Störung (F23)
Nicht näher bezeichnete psychotische Störung (F29)
Schizotypische Störung (F21)

Affektive psychotische Störungen

Bipolare Störung mit psychotischen Symptomen (F31.2/F30.2)
Schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen (F32.3)

Psychische und Verhaltensstörungen durch multiplen Substanzgebrauch und Konsum anderer psychotroper Substanzen: Psychotische Störung (F1x.5x)

Auch der Begriff ›Schizophrenie‹ ist missverständlich. Er leitet sich aus dem altgriechischen *σχίζειν* (schizein) »abspalten« und *φρήν* (phrēn) »Zwerchfell, Seele« ab. »Gesplante Seele« lässt fälschlicherweise an eine dissoziative Störung, z. B. eine Multiple Persönlichkeitsstörung, denken. Mit einer gesplante Seele wird nicht selten die schottische Novelle des Dr. Jekyll und Mr. Hyde (Stevenson 1886) in Verbindung gebracht, in der es Dr. Jekyll gelingt, einen Trank zu brauen, der die Spaltung der Seele in Gut und Böse verursacht. Mr. Hyde

ist der böse Doppelgänger von Dr. Jekyll und begeht in dieser Geschichte einen Mord. Noch heute spielt die Missdeutung der Schizophrenie als Persönlichkeitsspaltung (üblicherweise in Gut und Böse) in der Vorstellung von Laien, aber auch Patienten und Angehörigen in der klinischen Praxis eine Rolle und verleiht der Erkrankung eine mysteriös-unheimliche und auch gefährliche Aura. Nicht nur der Begriff, sondern auch das Konzept der Schizophrenie wird angesichts der anstehenden Revisionen von DSM und ICD von einigen

Autoren kontrovers diskutiert. Nach Van Os (2010) suggeriert der Begriff Schizophrenie die Existenz einer kategorialen Erkrankung, einer Hirnerkrankung, deren Symptome wie etwa Stimmenhören oder Wahnsymptome bei ansonsten gesunden Menschen nicht vorkommen. Untersuchungen in der Allgemeinbevölkerung zeigen jedoch, dass psychotische Symptome mit einer Häufigkeit von etwa 3–8 % auch in der Allgemeinbevölkerung auftreten, also etwa 10–100 mal häufiger als psychotische Erkrankungen nach DSM (Van Os et al. 2009). Konzeptionell kann man sich eine psychotische Erkrankung also als den Bereich eines Kontinuums vorstellen, der mit Beeinträchtigung und Behandlungsbedürftigkeit einhergeht. In der Arbeit mit Kindern und Jugendlichen vor allem im nicht-stationären therapeutischen Bereich erleben wir dieses Kontinuum zwischen psychotischen Grenzphänomenen und manifester psychotischer Erkrankung in all seinen Facetten regelmäßig. Daher wird im ►Kap. 3 zum Thema Entwicklungspsychopathologie und im ►Kap. 7 Diagnostisches Vorgehen und Differentialdiagnostik noch eingehender darauf eingegangen.

Psychosen mit Beginn vor dem 18. Lebensjahr werden im US-amerikanischen Sprachraum (AACAP 2001) als »Early Onset«-Psychosen (EOP) bezeichnet, Psychosen mit Beginn vor dem 13. Lebensjahr als »Very Early Onset«-Psychosen (VEOP).

Im Mai 2013 ist die neue Version des DSM erschienen (DSM-5; APA 2013).

Schultze-Lutter und Schimmelmann (in Druck) kommentieren die Neuerungen für psychotische Störungen und das Attenuated Psychosis Syndrome, das neu aufgenommen wurde. Die Neuerungen sind in Kürze: Es wird auf die klassischen Subtypen der Schizophrenie verzichtet. Stattdessen werden Schweregradbeschreibungen über acht Dimensionen vorgeschlagen (Halluzinationen, Wahn, desorganisierte Sprache, abnormes psychomotorisches Verhalten, Negativsymptome, kognitive Einschränkungen, Depression, Manie, Sektion II DSM-5). Zweitens wird auf den besonderen Stellenwert der Schneider'schen Erstrangsymptome (Ich-Störungen, bizarrer Wahn, kommentierende/dialogisierende Stimmen) verzichtet. Drittens werden wahnhaft Zwangsstörungen und körperdysmorphe Störungen ausschließlich unter den Zwangsstörungen kodiert (mit neuer Zusatzkodierung »mit fehlender Krankheitseinsicht/wahnhaft Überzeugungen«). Viertens ist für die Diagnose einer schizoaffektiven Störung nun eine Episode einer affektiven Störung nötig. Fünftens wurde eine eigene Sektion »Katatonie« zur Beschreibung katatoner Symptome innerhalb verschiedener Krankheitsbilder eingeführt. Sechstens wurde ein »Attenuated Psychosis Syndrome« doppelt eingeführt, einmal vage umschrieben unter »andere spezifische Schizophrenie-Spektrum und andere psychotische Störungen« im Haupttext und ein weiteres mal – klarer definiert – unter »Bedingungen mit weiterem Forschungsbedarf«.

1.2 Epidemiologie

1.2.1 Prävalenz und Inzidenz

Zuverlässige Zahlen zur Lebenszeitprävalenz und jährlichen Neuerkrankungsrate

(Inzidenz) von Psychosen sind nur mit großem Aufwand zu gewinnen. Die sichersten Schätzungen erhält man aus epidemiologischen Querschnitts- und Längsschnittunter-

suchungen. Die Qualität der Schätzung hängt dabei von der Güte der Diagnostik ab, und die Zahlen variieren selbstverständlich auch noch mit der Operationalisierung psychotischer Störungen (beispielsweise gemäß DSM-IV versus ICD-10). Die bislang umfassendste Studie zur Prävalenz psychotischer Störungen von Perälä et al. (2007) ergab Lebenszeitprävalenzen aller psychotischer Störungen nach DSM-IV-Kriterien von 3,06–3,48 % und der Schizophrenie von 0,87–1 %. Die jeweils höheren Schätzungen ergaben sich, wenn neben den umfassenden diagnostischen Interviews auch die nationalen Erkrankungsregister herangezogen wurden, um Non-Responder, also Menschen, die nicht an der Studie teilnehmen wollten, mit zu berücksichtigen. In anderen Worten: Man muss damit rechnen, dass die Zahl psychotischer Störungen bei Menschen, die nicht freiwillig an Studien teilnehmen, höher ist als in der an Studien teilnehmenden Population und die Prävalenzschätzungen anderer Studien, die nicht über nationale Krankheitsregister verfügen, entsprechend zu konservativ (niedrig) ausfallen. Die Lebenszeitprävalenz der Schizophrenie über einige der wesentlichen Studien hinweg variiert zwischen 0,12 und 1,6 % (Metaanalyse bei Saha et al. 2005); die Neuerkrankungsrate liegt im Median bei 15,5 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner und Jahr und variiert zwischen 8 und 43 (10. und 90. Perzentile; McGrath et al. 2008). Bis heute ist nicht abschließend geklärt, ob sich die Neuerkrankungsrate der Schizophrenie regional unterscheidet oder über die Zeit verändert hat (Stilo & Murray 2010); einige Studien sprechen für regionale Unterschiede mit einer höheren Neuerkrankungsrate in Städten (versus ländliche Regionen; McGrath et al. 2008, nicht so gefunden in der Metaanalyse von Saha et al. 2005) und bei Menschen mit Migrationshintergrund (Cantor-Graae & Selten 2005, bestätigt von Saha et al. 2005). Diese regionalen Unterschiede könnten ge-

gebenfalls die große Varianz der Inzidenz erklären. Die Frage, warum höhere Neuerkrankungsraten in Städten und bei Menschen mit Migrationshintergrund gefunden werden, ist nicht eindeutig geklärt (Stilo & Murray 2010). Aktuell spricht wenig für die Hypothese, dass Menschen mit Psychosen oder deren Prodrom in urbanere Regionen ziehen, sondern einiges für die Hypothese, dass hinter beiden Beobachtungen (Urbanität und Migration) ein geringerer sozialer Zusammenhalt als Umweltursache psychotischer Störungen denkbar ist (Kirkbride et al. 2008). Denkbar ist weiterhin, dass beide Beobachtungen Epiphänomene von genetischen Ursachen sind (Crow 2011).

1.2.2 Geschlecht und Alter bei Erkrankungsbeginn

Laut älteren Schätzungen beginnen etwa 4–15 % aller Schizophrenien vor dem 18. Lebensjahr (Häfner et al. 1995; Cannon et al. 1999), für Psychosen insgesamt gibt es keine zuverlässigen Zahlen. Nach Schätzungen von Kirkbride et al. (2006) werden Psychosen in etwa 30 % (Frauen) bis 40 % (Männer) aller Fälle vor dem abgeschlossenen 19. Lebensjahr diagnostiziert. Da die Dauer der unbehandelten Psychose mit 9 Wochen (Median) relativ kurz war, kann aus dieser Rate nicht gefolgert werden, dass die überwiegende Zahl dieser 30–40 % vor dem 18. Lebensjahr psychotisch erkrankte. Psychosen vor dem 12. Lebensjahr sind selten. Die jüngsten beschriebenen Fälle sind 3 Jahre (Russel et al. 1989) und 5,7 Jahre alt (Green et al. 1986). Jedoch sollte die Diagnose einer Psychose vor dem 6. Lebensjahr mit Vorsicht gestellt werden (McClellan & Werry 1994).

Die gängige Lehrmeinung ist, dass Männer häufiger und früher an Schizophrenie erkranken als Frauen. Für psychotische Störungen insgesamt gab es keine Lehrmeinung. Eine Metaanalyse von McGrath

et al. (2008) bestätigt die höhere Prävalenz einer Schizophrenie bei Männern gegenüber Frauen im Verhältnis 1,4 zu 1. In der großen finnischen epidemiologischen Studie von Perälä et al. (2007) dagegen finden sich weder Prävalenzunterschiede hinsichtlich psychotischer Störungen als Gesamtgruppe noch hinsichtlich der Schizophrenie für sich genommen. Allerdings hatten Frauen häufiger schizoaffektive Psychosen und Männer häufiger substanzinduzierte Psychosen (vor allem alkoholinduzierte Psychosen). Admixture-Analysen zur Bildung von Klassen gemäß Behandlungsbeginn (nicht Erkrankungsbeginn!) und Geschlecht ergaben drei Typen, nämlich früh beginnende (14–41 Jahre), spät beginnende (42–64 Jahre) und sehr spät beginnende Psychosen (65–94 Jahre). Interessanterweise waren Männer und Frauen bei den früh beginnenden gleich häufig und drifteten erst bei den späten und sehr spät beginnenden Klassen in Richtung eines größeren Frauenanteils (Köhler et al. 2011). Es gibt Hinweise darauf, dass Schizophrenien (nicht allgemein Psychosen) bei Männern früher beginnen als bei Frauen (Joukamaa et al. 2001) und eher durch »Defizit«-Merkmale charakterisiert sind (Negativsymptomatik, Einbußen im Funktionsniveau; Roy et al. 2001).

Für die Planung von Ersterkrankenprojekten sind weniger die epidemiologischen Zahlen und die Geschlechterverteilung wichtig als vielmehr die Anzahl hilfesuchender psychotischer Patienten in einem möglichst repräsentativ arbeitenden Ersterkrankenprogramm. Das Early Psychosis Prevention and Intervention Center (EPPIC) in Melbourne, Australien ist hier ein

gutes Beispiel, wobei jedoch beachtet werden muss, dass die Zahlen aus einem Zentrum stammen, in dem bereits viele Jahre Früherkennungsarbeit betrieben wurde und in dessen Sektor eher viele Menschen mit Suchterkrankungen und niedrigem sozio-ökonomischem Status sowie Migrationshintergrund leben. Die jährlichen Neuerkrankungsraten sind also im Vergleich zu ländlicheren, sozio-ökonomisch günstigeren Sektoren eher hoch geschätzt. In der weitestgehend repräsentativen First Episode Psychosis Outcome Study im EPPIC (Henry et al. 2007) erkrankten 16,7 Männer im Alter zwischen 15 und 29 Jahren pro 10.000 Einwohner und Jahr dieser Altersgruppe und 8,1 Frauen. Damit erkrankten doppelt so viele Männer als Frauen dieser Altersgruppe neu an einer Psychose (Amminger et al. 2006). Jedoch gab es keine Geschlechtsunterschiede hinsichtlich des Erkrankungs- oder Behandlungsbeginns (Cotton et al. 2009; Schimmelmann et al. 2007). 18,6 % der FEPOS-Kohorte ($N=636$) waren früh beginnende Psychosen (Beginn der kontinuierlichen Positivsymptomatik zwischen 8,2 und 17,9 Jahren; Schimmelmann et al. 2007). Im EPPIC stellten sich 19,0 Männer im Alter zwischen 15 und 19 Jahren und 10,6 Frauen pro 10.000 Einwohner (dieser Alters- und Geschlechtsgruppe) und Jahr zur Behandlung vor (Amminger et al. 2006). Diese Zahlen sind für die Aufwandschätzung für den kinder- und jugendpsychiatrischen Anteil eines kooperativen Ersterkrankenprojekts interessant, sind aber zu hoch für Zentren, die in psychosozial günstigeren Regionen oder Regionen ohne Früherkennung geplant werden.

Die *Lebenszeitprävalenz* von Psychosen liegt bei höchstens 3,4 %, die der Schizophrenie bei knapp 1 %; die *Inzidenz* der Schizophrenie liegt im Median bei gut 15,5 pro 100.000 Einwohner, schwankt aber erheblich. Männer sind leicht häufiger betroffen als Frauen im Verhältnis 1,4 zu 1. Männer erkranken häufiger und früher an einer Defizitform der Schizophrenie, Frauen erkranken häufiger nach dem 40. Lebensjahr. Etwa 4–15 % aller Schizophrenien beginnen vor dem 18. Lebensjahr. Für psychotische Störungen insgesamt gibt

es Zahlen aus Ersterkranktenprojekten: Bis zu 18 % aller Ersterkrankungen vor dem 29. Lebensjahr manifestieren sich bereits vor dem 18. Lebensjahr (*Early Onset Psychosis*) mit Inzidenzen der 15–19-Jährigen bis zu 19/10.000 und Jahr bei Männern und 10,6/10.000 und Jahr bei Frauen. Schizophrenien vor dem 14. Lebensjahr (*Very Early Onset Psychosis*) sind selten; die jüngsten Fallberichte schildern knapp 4-jährige und 6-jährige Einzelfälle. Die Häufung psychotischer Erkrankungen in *Städten* und bei *Migranten* ist wahrscheinlich, hängt möglicherweise mit sozialer Isolation zusammen. Der Zusammenhang bleibt aber umstritten.

1.3 Verlauf

1.3.1 Prodrom und Dauer der unbehandelten Psychose

Psychosen im Erwachsenenalter beginnen in etwa 87 % mit einem Prodrom mit spezifischen Risikosymptomen mit/ohne unspezifische Phänomene wie sozialem Rückzug, Leistungsknick oder ängstlich-depressiven Symptomen (Schultze-Lutter et al. 2010). Bezogen auf Kinder und Jugendliche ist es unklar, wie viel Prozent der Patienten vor Beginn einer Psychose ein Prodrom mit den derzeit gültigen spezifischen Risikokriterien aufweisen (►Kap. 10). Auf das Prodrom folgt der Beginn der mehr oder weniger kontinuierlichen psychotischen Symptomatik, die eine Diagnose aus dem Formenkreis der affektiven oder nicht-affektiven Psychosen (nach ICD-10 oder DSM-IV) erlaubt. Häufig begeben sich Patienten mit kontinuierlicher psychotischer Symptomatik aber nicht sofort in Behandlung. Diese Phase zwischen dem Beginn der psychotischen Symptomatik und dem Beginn einer adäquaten Behandlung wird Dauer der unbehandelten Psychose genannt (DUP). Die mittlere DUP (Median) beträgt nach einer Metaanalyse von Cascio et al. (2012) etwa 60–64 Wochen, also etwa 13–14 Monate. Jedoch ist die DUP je nach Versorgungsstruktur sehr unterschiedlich. Insbesondere lässt sich die DUP mit Auf-

klärungskampagnen bei potentiellen Zuweisenden und der Allgemeinbevölkerung deutlich reduzieren. Die Bandbreite der DUP ist sehr groß, von wenigen Tagen bis zu mehr als einer Dekade. Die Früherkennung im Prodrom oder die Verkürzung der DUP sind die entscheidenden Anliegen der Früherkennung von Psychosen (►Kap. 4).

1.3.2 Prämorbidem Funktionsniveau

Vor Beginn eines Prodroms definiert man außerdem eine prämorbid Phase, die leider auch gelegentlich mit der Phase vor Beginn der psychotischen Symptomatik (also dem Prodrom) gleichgesetzt wird: Im Folgenden ist damit jedoch das prämorbid Funktionsniveau gemeint und beschreibt die Geselligkeit/sozialen Rückzug, Beziehungen zu Gleichaltrigen, schulische Leistungen, Anpassung in der Schule und andere Angaben zur psychosozialen Anpassung in der Kindheit sowie in der frühen und späten Adoleszenz vor Beginn eines spezifischen Prodroms, wenn sich dieses abgrenzen lässt. Das prämorbid Funktionsniveau ist ein wichtiger Prädiktor für den Verlauf der Erkrankung und dient häufig der klinischen Einschätzung des Potentials eines Patienten,

welches psychosoziale Funktionsniveau er bei Genesung im optimalen Falle erreichen kann. Der »gold standard« für die Messung des prämorbid Funktionsniveaus ist die Premorbid Adjustment Scale (Cannon-Spoor et al. 1982). Darüber hinaus finden sich jedoch nicht selten bereits in dieser Phase psychische Störungen, wie Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitätsstörungen (ADHS), Verhaltensstörungen, Angststörungen. Aber auch Autismus-Spektrum-Störungen kommen vor und können anamnestisch in dieser Phase am besten beurteilt werden. Die sorgfältige Anamnese hat differentialdiagnostisch höchste Bedeutung, da ansonsten psychotische (Begleit-)Symptome von diesen bereits prämorbid vorhandenen

Störungen schwer zu unterscheiden sind. Dies trifft beispielsweise auf die Unterscheidung von ADHS- und psychosebedingten Konzentrationsstörungen zu, ebenso auf Kontaktarmut und sozialen Rückzug, die Zeichen von psychotischer Negativsymptomatik, aber auch einer vorbestehenden Autismus-Spektrum-Störung sein können. Nach Studienlage ist das prämorbid Funktionsniveau bei Patienten mit frühem Psychosebeginn (*early onset*) schlechter als bei Psychosen, die im jungen oder späteren Erwachsenenalter beginnen (*adult onset*). Der Unterschied hat jedoch eine kleine Effektstärke und seine Relevanz ist fraglich (Ballageer et al. 2005; Schimmelmann et al. 2007).

Die Bedeutung des prämorbid Funktionsniveaus, des Prodroms und der DUP für die Praxis

Prämorbid Funktionsniveau

- Wichtiger Prädiktor für den Verlauf und die Abschätzung des Potentials des Patienten
- Wichtig für Differentialdiagnose von vorbestehenden komorbiden Störungen (z. B. ADHS, Autismus-Spektrum-Störungen)
- Fremdanamnese zum prämorbid Funktionsniveau mit Eltern wichtig, da an dieses häufig Erwartungen der Eltern geknüpft sind und gleichzeitig Schuldgefühle identifiziert werden können, die Eltern wg. vermeintlicher »Erziehungsfehler« in der prämorbid Phase haben können, die sie wiederum als ursächlich für die Psychose ansehen

Prodromalstadium

- Unspezifische »Prodromalsymptome« (sozialer Rückzug, Leistungsknick, unspezifische affektive Symptome) können auch bei vielen anderen Störungen in der Adoleszenz vorkommen
- Spezifische Risikosymptome verursachen Leid und sollten abgeklärt und behandelt werden, unabhängig davon, ob diese in eine Psychose übergehen oder nicht
- Bei psychotischen Patienten lohnt sich die retrospektive Klärung von spezifischen und unspezifischen Prodromalsymptomen per se und insbesondere zur interaktiven Psychoedukation über individuelle Warnzeichen eines Rückfalls, die sich mit erneut auftretenden Risikosymptomen manifestieren können

Dauer der unbehandelten Psychose (DUP)

- Auch floride psychotische Symptome werden häufig nicht berichtet, nicht erfragt oder nicht beachtet. Sie führen zu einer längeren Dauer der unbehandelten Psychose, insbesondere bei Jugendlichen

- Innerhalb einer langfristigen Psychotherapie wird häufig vergessen, die psychoserelevante Psychopathologie wiederholt (!) zu erfragen. Dies sollte man vor allem bei Sucht-, Angst und Zwangsstörungen und Depressionen beachten.

1.3.3 Verlauf psychotischer Störungen

Prinzipiell können psychotische Störungen einmalig auftreten, in mehrfachen Episoden oder einen chronischen, kontinuierlichen Verlauf nehmen. In letzterem Fall verschwinden die psychotischen Symptome nie vollständig. Früher hat man für den langfristigen Verlauf angenommen, dass etwa ein Drittel einmalig eine psychotische Episode zeigen, ein Drittel mehrfache Episoden und ein Drittel etwa einen chronischen Verlauf. Will man genauere Daten über den Langzeitverlauf (ab 5 Jahren Beobachtungszeitraum) finden, stößt man auf erhebliche Probleme. Einerseits sind diese Studien weiterhin selten; andererseits ist die Vergleichbarkeit eingeschränkt, so dass eine systematische Übersicht (Metaanalyse) zum Langzeitverlauf bislang nicht möglich ist.

Zu den Vergleichbarkeitsproblemen (siehe auch Lambert et al. 2010) zählen:

1. die *Heterogenität der Stichproben*: Die diagnostische Zusammensetzung schwankt erheblich. Werden beispielsweise nur Patienten mit Schizophrenie nach DSM-IV Kriterien nachuntersucht, stellt sich der Langzeitverlauf deutlich schlechter dar, als wenn alte, weniger strikte Diagnosekriterien verwendet werden oder wenn alle psychotischen Störungen mitberücksichtigt werden. Häufig werden Inanspruchnahme-Populationen von stationären Einrichtungen nachuntersucht, in denen ambulante und potentiell weniger kranke Patienten nicht enthalten sind;

2. die *Rate der nachuntersuchten Patienten*: Häufig werden nur etwa 50 % der ursprünglichen Stichprobe nachuntersucht. Es ist sehr wahrscheinlich, dass diese ›lost to follow-up‹-Rate die Aussagen zum Verlauf systematisch beeinflusst. Es ist allerdings nicht klar zu sagen, in welche Richtung dieser Einfluss wirkt. Einerseits könnten weniger Kranke den Kontakt zu Institutionen abgebrochen und daher wenig Interesse an Nachuntersuchungen haben, andererseits können die schwerer Erkrankten eine Teilnahme an Nachuntersuchungen verweigern;
3. letzteres wird auch als *›informed consent-Bias* bezeichnet: Es ist bekannt, dass Patienten, die einer Studienteilnahme nicht zustimmen, eher kränker sind als solche, die sich an Studien beteiligen (Friis et al. 2003; Menezes et al. 2006);
4. die *Auswahl der Verlaufskriterien*: Dies ist ein entscheidendes Problem. Erst in 2005 hat die Remission in Schizophrenia Working Group (RSWG, Andreasen et al. 2005) Remissionskriterien vorgelegt, in denen symptomatische Remission als Vorhandensein von höchstens milden positiven und negativen Symptomen definiert ist (siehe unten ►Kap.2). Kriterien für ein ausreichendes psychosoziales Funktionsniveau oder Lebensqualität sind jedoch mangels ausreichender Datenlage noch nicht definiert.

Entsprechend kann die alte Drittelregel zum Verlauf abschließend weder verifiziert noch falsifiziert werden. Folgende Aussagen können nach heutiger Datenlage jedoch getroffen werden (siehe auch Harrow & Jobe 2005):

- Patienten mit einer Schizophrenie nach DSM-IV haben eine schlechtere Prognose als Patienten mit anderen psychotischen Störungsbildern inkl. bipolaren Störungen
- Über alle Langzeitstudien hinweg haben 21–57 % aller Patienten mit psychotischen Störungen einen günstigen symptomatischen Verlauf, wobei Studien, welche selektiv Schizophrenien nach DSM-IV Kriterien nachuntersuchen, in nur 21–25 % günstige symptomatische Verläufe finden. Eine der letzten größten Studien an 723 Patienten, die wegen einer psychotischen Ersterkrankung in einem Frühbehandlungszentrum in Australien (Henry et al. 2010) in Behandlung waren, zeigte sich eine symptomatische Remissionsrate von 37 % nach 7 Jahren bei allen psychotischen Patienten.
- Schizophrenien sind eher selten Erkrankungen mit langfristiger Verschlechterung/chronischem Abbau. Vielmehr können verschiedene Symptome (z. B. Halluzinationen) oder Syndrome (negative, kognitive, affektive) sehr unterschiedliche Verläufe haben. Positivsymptome nehmen im Langzeitverlauf eher ab; negative Symptome sind eher stabil, können sich aber durchaus auch im Langzeitverlauf verbessern. Kognitive Symptome, nicht aber Denkstörungen, sind im Langzeitverlauf eher stabil.
- Etwa 45–70 % aller schizophrenen Patienten haben zumindest zeitweise eine volle Remission psychotischer Symptome, ein Teil von ihnen mit adäquatem Funktionsniveau (etwa 40 % nach Harrow et al. 2005 wenigstens einmal im 15-Jahres-Verlauf).

Zusammenfassend kann man davon ausgehen, dass die Drittelregel den Langzeitverlauf für Patienten mit Schizophrenie (nach DSM-IV) eher zu optimistisch einschätzt, vor allem wenn sowohl die symptomatische als auch psychosoziale Remission betrachtet werden. Auf der anderen Seite sind in einem großen Teil der Patienten deutliche klinische Verbesserungen und sogar Phasen von Remission und/oder adäquatem psychosozialem Funktionsniveau zu erwarten. Die Heterogenität des Verlaufs nach Manifestation einer Psychose ist also groß. Für den einzelnen Patienten muss daher davon ausgegangen werden, dass »alles möglich« ist, auch wenn sich der Verlauf in bescheidenem Umfang mittels Verlaufsprädiktoren vorhersagen lässt, die im folgenden Kapitel dargestellt werden. Im folgenden ►**Kasten** sind die Remissionskriterien der »Remission in Schizophrenia Working Group« (Andreasen et al. 2005) und ein Vorschlag für mögliche Kriterien für »Recovery« aus Psychiatrie- und aus Patientensicht (Lieberman et al. 2002; Liberman 2012) dargestellt.

Remissionskriterien (nach Andreasen et al. 2005)

Symptombasiertes Kriterium: Nicht mehr als milde Beeinträchtigung durch Wahn, Halluzinationen, desorganisierte Sprache, desorganisiertes oder katatonisches Verhalten (Positivsymptome) oder durch einen flachen Affekt, sozialen Rückzug oder Fehlen von Spontaneität (gemäß der Positive and Negative Syndrome Scale (PANNS) oder alternativer Skalen)

Zeitkriterium: Dieses symptombasierte Kriterium sollte durchgängig für mindestens 6 Monate vorhanden sein.

Recovery-Kriterien (Vorschlag von Liberman et al. 2002)

1. *Symptome* sollten in Schweregrad und Häufigkeit so wenig beeinträchtigend sein, dass sie nicht mit den normalen Alltagsfunktionen interferieren

2. *Arbeit/Ausbildung* im ersten (kompetitiven) Arbeitsmarkt mindestens halbtags
3. *Soziale Beziehungen*: Zumindest eine, mit der mindestens eine Aktivität außer Haus in zwei Wochen wahrgenommen wird
4. *Unabhängigkeit im Leben*: Eigenständige Sorge um die eigenen Angelegenheiten (Finanzen, Hygiene, Umgang mit der Erkrankung) im normalen Rahmen
5. *Kontakt zu Familienangehörigen* weitgehend freundlich mit oder ohne gelegentliche Disharmonie.

Üblicherweise gilt die Erfüllung dieser Kriterien über einen Zeitraum von zwei Jahren als »Recovery«.

Andere Autoren (siehe Lambert et al. 2009) ergänzen »selbstständiges Leben in eigener Wohnung« sowie eine ausreichende subjektive Lebensqualität oder fordern mehr soziale Beziehungen (1 Mal/Woche).

Recovery-Kriterien aus der Patientenperspektive (siehe Liberman 2012)

1. Ein befriedigendes und bedeutsames Leben führen
2. In Verantwortung sein für die eigenen Entscheidungen in Bezug auf Lebensziele und die Behandlung
3. Hoffnung haben in die Zukunft
4. Mit sich und seinem Gott im Reinen sein
5. Ein Gefühl der Integrität, Wohlbefinden und Selbstrespekt empfinden

1.3.4 Vorhersage des Verlaufs mittels Verlaufsprädiktoren

Ähnlich wie zur Frage der günstigen oder ungünstigen Verlaufsraten sind die Studien zur Verlaufsprädiktion methodisch sehr heterogen. Die Bedeutung einer Verlaufsprädiktion wäre für den klinischen Alltag, aus der Kenntnis von Vorbehandlungsvariablen (beispielsweise dem prä-morbiden Funktionsniveau) und Frühbehandlungsvariablen (beispielsweise dem Verlauf in den ersten Wochen und Monaten) eine Aussage zur Prognose abzuleiten. Dies wird im klinischen Alltag viel gemacht, obgleich nicht selten die Evidenz für diese Aussagen zur Prognose fehlt. Insbesondere lässt sich die Bedeutung einer Vorhersagevariable nur dann eruieren, wenn es replizierte Angaben zur Effektstärke gibt und eine Variable in ihrer Vorhersagekraft für etwaige konfundierende Variab-

len kontrolliert ist; und das ist extrem selten. Zum Beispiel ist die Aussage einer signifikanten Assoziation zwischen der Dauer der unbehandelten Psychose (DUP) und dem kurz- und mittelfristigen Verlauf alleine nicht ausreichend, um klinische Konsequenzen (beispielsweise intensive und ggf. teure Früherkennungsbemühungen) daraus zu ziehen. Vielmehr fragt man sich, ob die DUP nicht ein Epiphänomen für andere Variablen ist; so könnten beispielsweise ein schlechtes prä-morbides Funktionsniveau, ein schleichender Symptombeginn, aber auch eine Komorbidität mit anderen psychischen Störungen für beides Ursache sein, für eine lange DUP und für einen schlechten Verlauf. Immerhin ist dies für die DUP recht gut untersucht. Das Ergebnis dieser Studien ist, dass die DUP etwa 5–7% der Varianz des Verlaufs erklärt, wenn man für andere Variablen kontrolliert (Marshall et al. 2005; Schimmelmann et al. 2008). Außerdem hat man für diese Variablen quasi-ex-

perimentell nachgewiesen, dass die Verkürzung der DUP tatsächlich den Verlauf verbessert, jedoch sind die Effektstärken hier nicht angegeben (Larsen et al. 2011).

Prinzipiell gelten folgende Vorbehandlungsvariablen als replizierte Prädiktoren eines günstigen mittel- und langfristigen Verlaufs (Lambert et al. 2010):

- Eine kurze Dauer der unbehandelte Psychose
- Ein gutes prämorbid Funktionsniveau
- Gute prämorbid kognitive Leistungsfähigkeit (präorbider IQ)
- Ein gutes ›höchstes psychosoziales Funktionsniveau‹ im letzten Jahr vor Erstbehandlung
- Ein gutes psychosoziales Funktionsniveau bei Beginn der Erstbehandlung
- Alter bei Ersterkrankung von unter oder gleich 14 Jahren

Eher kontrovers diskutierte Vorbehandlungsprädiktoren sind die Psychopathologie oder Krankheitsschwere bei Behandlungsbeginn, das Alter bei Erkrankungsbeginn, Suchtmittelabusus oder -abhängigkeit bei Behandlungsbeginn. Auch die verschiedenen kognitiven Domänen vor Behandlungsbeginn sind in ihrer prädiktiven Bedeutung für den Verlauf nicht ausreichend untersucht (Allott et al. 2011). Ebenso wenig klar ist bislang die prädiktive Bedeutung von biologischen Markern (wie z. B. strukturellen Bildgebungsbefunden) für den langfristigen Verlauf (Kerns & Lauriello 2012).

Replizierte (Früh-)Behandlungsvariablen als Prädiktoren eines günstigen Verlaufs sind (Lambert et al. 2010):

- Frühe Verbesserungen der Psychopathologie oder des Funktionsniveaus
- Medikationsadhärenz
- Adhärenz mit der Gesamtbehandlung

In Bezug auf Suchtmittelkonsum scheint weniger die Suchtmittelstörung zu Be-

ginn als vielmehr deren Verlauf im Behandlungsprozess für die Prognose von Bedeutung zu sein. Nimmt der Suchtmittelkonsum im Behandlungsprozess ab, bessert sich die Prognose deutlich (Lambert et al. 2005). Allerdings ist hierbei die Kausalität unklar. Möglicherweise hat der gute Verlauf der psychotischen Symptomatik selbst einen geringeren Suchtmittelkonsum zur Folge.

Zur Medikationsadhärenz und Adhärenz mit der Gesamtbehandlung als Verlaufsprädiktoren sei angemerkt, dass hier fast immer auch das Bemühen des Therapeuten oder des Gesamtbehandlungsteams um eine gute Team-Patienten-Beziehung mitgedacht werden muss. Es ist eher die Regel als die Ausnahme, dass Patientinnen und Patienten um die Bedeutung ihrer Erkrankung in ihrem Leben ringen müssen und dabei die Notwendigkeit von psychiatrischer Hilfe und Medikamenten in Frage stellen. Eine Beziehungsgestaltung, die durch Positionen charakterisiert ist wie: »Sie haben eine Psychose, sie müssen daher Medikamente nehmen« oder »Ich bin der Psychoseexperte und erkläre Ihnen jetzt, was Sie tun müssen und was Sie nicht tun sollten«, führt bei Betroffenen nicht nur zu einer fehlenden Adhärenz mit Medikamenten und zu Therapieabbrüchen, sondern auch zu einer fehlenden Verarbeitung der Psychose als Teil des eigenen Lebens (siehe auch ►Kap. 12). Es kann daher davon ausgegangen werden, dass in der gut funktionierenden Adhärenz zu Medikamenten oder zur Behandlung insgesamt immer auch die gelungene therapeutische Beziehung zum Arzt oder zum Gesamtbehandlungsteam als Verlaufsprädiktor enthalten ist.

Mit Ausnahme der DUP sind die Effektstärken für die genannten Prädiktoren des mittel- und langfristigen Verlaufs wenig bekannt und hängen wiederum von den kontrollierten anderen potentiellen Prädiktoren und von der Auswahl der Verlaufskriterien ab. Solange ein Konsens in der Wis-

senschaftsgemeinschaft einerseits zur Definition der Verlaufskriterien (wie etwa die Remissionskriterien von Andreasen et al. 2005), andererseits zur Erfassung von Prädiktoren nicht herzustellen ist, werden Effektstärken für die Bedeutung der Prädiktoren für den klinischen Alltag nur begrenzt brauchbar sein.

Trotz dieser etwas frustrierenden wissenschaftlichen Zustandsbeschreibung erscheint mir folgende Aussage für die Klinik brauchbar: Jeder Mensch mit einer Psychose hat eine Chance auf eine – zumindest vorübergehende – Remission seiner psychotischen Symptomatik. Es lohnt sich, auf ein psychosoziales Funktionsniveau und eine Lebensqualität hinzuwirken, die für den Patienten bedeutsam ist. Negativsymptomatik, kognitive Einschränkungen sowie Beeinträchtigungen im psychosozialen Funktionsniveau sind die

Haupt Herausforderungen in der Behandlung und entscheidend für den Verlauf. Komorbide Störungen inklusive Suchtmittelkonsum dürfen im Behandlungsverlauf nicht außer Acht gelassen werden, da sie möglicherweise trotz psychotischer Symptom(teil)remission die Lebensqualität des Patienten massiv beeinträchtigen können. Themen wie »Sinn der Psychose in meinem Leben«, Selbstwirksamkeit und Selbstachtung, Integration in einen bedeutungsvollen Alltag unabhängig vom Funktionsniveau sind unabhängig von der Symptomatik für Patienten entscheidend. Die Bedürfnisse und die Möglichkeiten jedes Patienten müssen jedoch individuell erarbeitet werden. Bei allem Fokus auf den Umgang mit der Erkrankung und die individuelle Lebensqualität sollte die Symptomperspektive jedoch nicht aus den Augen verloren werden.

1.4 Was wissen wir über klinische Unterschiede zwischen Psychosen, die im Kindes- und Jugendalter beginnen, und solchen, die im Erwachsenenalter beginnen?

Traditionell wird davon ausgegangen, dass Psychosen generell wie auch Schizophrenien im Besonderen im Kindes- und Jugendalter (Early Onset Psychosis, EOP) eine schwerere Form der Erkrankung darstellen als solche, die im Erwachsenenalter beginnen (Adult Onset Psychosis mit Beginn ab dem 18. Lebensjahr oder später, AOP). Diese Annahme basiert überwiegend auf nicht-kontrollierten Studien zu EOP aus der Kinder- und Jugendpsychiatrie. Sie sind nicht kontrolliert in dem Sinne, dass nicht direkt mit AOP verglichen wurde. Alle in der Literatur weitgehend als Fakten dargestellten

Unterschiede können also genauso gut auf einem Bias beruhen, das durch die Stichprobensammensetzung, die Diagnostik in der Kinder- und Jugendpsychiatrie oder die Behandlung bedingt sein kann. Problematisch ist vor allem, dass einige alte Studien in Zentren durchgeführt wurden, die einen klinischen Schwerpunkt für Patienten mit Schizophrenie etabliert hatten. Mit diesem Schwerpunkt mag eine negative Selektion hin zu besonders schweren Fällen, die aus entfernteren Regionen zur Behandlung kamen, das Hauptbias sein. Betrachtet man nun nur die kontrollierten Studien zu Baseline- und

Verlaufsstudien zwischen EOP und AOP, so findet man folgende Ergebnisse:

- Das *prämorbid Funktionsniveau* ist schlechter bei EOP gegenüber AOP
 - Ballageer et al. 2005: nur in Bezug auf Bildungsniveau in der Adoleszenz; kleine Effektstärke!
 - Schimmelman et al. 2007: in Bezug auf die prämorbid Global Assessment of Functioning Scale (kleine Effektstärke) und die prämorbid soziale Gesamtanpassung (mittlere Effektstärke)
- Die *Dauer der unbehandelten Psychose* ist länger bei EOP als bei AOP
 - Ballageer et al. 2005: 15 versus 7 Wochen (Mittelwert)
 - Schimmelman et al. 2007: 26 versus 9 Wochen (Median)
 - Amminger et al. 2011: 38 versus 33 Wochen (Mittelwert; nicht signifikant!)
- Mehr Suizidversuche vor Behandlungsbeginn bei EOP als bei AOP
 - Schimmelman et al. 2007: 24 % versus 12 %
- Die *Negativsymptomatik* ist bei Behandlungsbeginn bei EOP stärker ausgeprägt als bei AOP
 - Ballageer et al. 2005: Nur Affektverflachung (kleine Effektstärke)
- *Diagnoseverteilungsdifferenzen* zwischen EOP und AOP sind nicht eindeutig
 - Schimmelman et al. 2007: Deutlich mehr Schizophrenie (40 % versus 19 %) und deutlich weniger affektive Psychosen bei EOP (insbesondere bipolare Störungen, 9 % versus 21 %); alle anderen Psychose-Spektrum-Störungen in ähnlichem Anteil
 - Ballageer et al. 2005: Keine signifikanten Diagnoseunterschiede (Schizophrenie-Spektrum-Störungen EOP: 66 %, AOP: 55 %; affektive Psychosen EOP: 6 %, AOP: 9 %)
 - Amminger et al. 2011: Keinerlei Diagnoseverteilungsdifferenzen
- *Diagnostische Stabilität* über kurzen (18 Monate) oder mittelfristigen (7 Jahre) Verlauf
 - Schimmelman et al. 2007: Keine Unterschiede über 18 Monate
 - Amminger et al. 2011: Keine Unterschiede über 7 Jahre
- *Verlauf*
 - Schimmelman et al. 2007: Keine 18-Monats-Verlaufsunterschiede zwischen EOP und AOP hinsichtlich Remission positiver Symptome, Ausbildungs-/Arbeitstätigkeit oder Krankheitsschwere
 - Amminger et al. 2011: EOP im 7-Jahres-Verlauf besser als AOP hinsichtlich Krankheitsschwere und Funktionsniveau, psychotischen Episoden in den letzten beiden Jahren und Ausbildung/Arbeit.
 - Bemerkung: Beide Studien stammen aus einem Ersterkrankenprojekt, in dem eine aufwendige spezialisierte Behandlung für EOP (ab 14 Jahre) und AOP (bis 28 Jahre) angeboten wurde. Diese spezialisierte Behandlung könnte die ausbleibenden Verlaufsunterschiede oder den sogar günstigeren Verlauf bei EOP erklären.

Ob diese wenigen kontrollierten Studien zu Vorbehandlungs- und Baselineunterschieden sowie zum Verlauf recht behalten mit ihrem Ergebnis, dass mit Ausnahme der längeren Dauer der unbehandelten Psychose bei Jugendlichen kaum relevante Unterschiede zwischen EOP (14–17 Jahre) und AOP (18–28 Jahre) bestehen, bleibt abzuwarten. Die wenigen, alle nicht-kontrollierten Studien zu kindlichen Psychosen, insbesondere kindlicher Schizophrenie, gehen von einem deutlich schlechteren Verlauf mit mehr kognitiven Defiziten und Negativsymptomatik bei diesen Kindern aus (Renschmidt et al. 2007). Neuere Studien der Gruppe um Judith Rapoport ($N < 100$ Kinder mit EOP) zeigten zudem eine hohe Rate von optischen Hallu-

zinationen (David et al. 2011), welche mit einem niedrigeren IQ und höherer Krankheitsschwere assoziiert waren; eine hohe Komorbidität mit tiefgreifenden Entwicklungsstörungen (25–50 %, Rapoport et al. 2009); sowie eine schlechtere diagnostische Stabilität nach Erstdiagnose (Gochman et al. 2011).

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Datenlage für die Beurteilung von Unterschieden zwischen EOP und AOP unzureichend ist. Das auf unkontrollierten Studien basierende (Vor-)Urteil, dass Psy-

chosen in der Adoleszenz einen schlechteren Verlauf haben als solche im Erwachsenenalter, darf unser klinisches Engagement für diese Patienten nicht verringern, zumal einige neuere kontrollierte Studien das Gegenteil aussagen. Kindliche Psychosen (Very Early Onset Psychosis, VEOS mit Beginn der Erkrankung vor dem 14. Lebensjahr) sind besonders schlecht untersucht. Weiterhin wird angenommen, dass ihr Verlauf deutlich ungünstiger ist als derjenige von später beginnenden Psychosen.

Literatur

- AACAP (2001) Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with schizophrenia. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 40:4–23.
- Allott K, Liu P, Proffitt TM, Killackey E (2011) Cognition at illness onset as a predictor of later functional outcome in early psychosis: systematic review and methodological critique. *Schizophr Res* 125:221–235.
- Amminger GP, Harris mg, Conus P, Lambert M, Elkins KS, Yuen HP, McGorry PD (2006) Treated incidence of first-episode psychosis in the catchment area of EPPIC between 1997 and 2000. *Acta Psychiatr Scand* 114:337–345.
- Amminger GP, Henry LP, Harrigan SM, Harris mg, Alvarez-Jimenez M, Herrman H, Jackson HJ, McGorry PD (2011) Outcome in early-onset schizophrenia revisited: findings from the Early Psychosis Prevention and Intervention Centre long-term follow-up study. *Schizophr Res* 131:112–119.
- Andreasen NC, Carpenter WT Jr, Kane JM, Lasser RA, Marder SR, Weinberger DR (2005) Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. *Am J Psychiatry* 162:441–449.
- APA (1980) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 3., Washington DC: American Psychiatric Association.
- APA (2000) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4., Text Revision, Washington DC: American Psychiatric Association.
- APA (2013) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5., Arlington, VA, American Psychiatric Association.
- Ballageer T, Malla A, Manchanda R, Takhar J, Haricharan R (2005) Is adolescent-onset first-episode psychosis different from adult onset? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 44:782–789.
- Cannon TD, Rosso IM, Bearden CE, Sanchez LE, Hadley T (1999) A prospective cohort study of neurodevelopmental processes in the genesis and epigenesis of schizophrenia. *Dev Psychopathol* 11:467–485.
- Cannon-Spoor HE, Potkin SG, Wyatt RJ (1982) Measurement of premorbid adjustment in chronic schizophrenia. *Schizophr Bull* 8:470–484.
- Cantor-Graae E, Selten JP (2005) Schizophrenia and migration: a meta-analysis and review. *Am J Psychiatry* 162:12–24.
- Cascio MT, Cella M, Preti A, Meneghelli A, Cocchi A (2012) Gender and duration of untreated psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Early Interv Psychiatry* 6:115–127.
- Cotton SM, Lambert M, Schimmelmann BG, Foley DL, Morley KI, McGorry PD, Conus P (2009) Gender differences in premorbid, entry, treatment, and outcome characteristics in a treated epidemiological sample of 661 patients with first episode psychosis. *Schizophr Res* 114:17–24.
- Crow TJ (2011) The missing genes: what happened to the heritability of psychiatric disorders?. *Mol Psychiatry* 16:362–364.

- David CN, Greenstein D, Clasen L, Gochman P, Miller R, Tossell JW, Mattai AA, Gogtay N, Rapoport JL (2011) Childhood onset schizophrenia: high rate of visual hallucinations. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 50:681–686.
- Friis S, Larsen TK, Melle I, Opjordsmoen S, Johannessen JO, Haahr U, Simonsen E, Rund BR, Vaglum P, McGlashan T (2003) Methodological pitfalls in early detection studies – the NAPE Lecture 2002. Nordic Association for Psychiatric Epidemiology. *Acta Psychiatr Scand* 107:3–9.
- Gaebel W, Zielasek J (2009) Future classification of psychotic disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 259:213–218.
- Gochman P, Miller R, Rapoport JL (2011) Childhood-onset schizophrenia: the challenge of diagnosis. *Curr Psychiatry Rep* 13:321–322.
- Green WH, Padron-Gayol M, Whiteman KN, Mattsson A, Lewis DO (1986) Child psychiatric discharges against medical advice. *J Am Acad Child Psychiatry* 25:260–265.
- Häfner H, Fatkenheuer B, Nowotny B, an der Heiden W (1995) New perspectives in the epidemiology of schizophrenia. *Psychopathology* 28:26–40.
- Harrow M, Grossman LS, Jobe TH, Herbener ES (2005) Do patients with schizophrenia ever show periods of recovery? A 15-year multi-follow-up study. *Schizophr Bull* 31:723–734.
- Henry LP, Harris mg, Amminger GP, Yuen HP, Harrigan SM, Lambert M, Conus P, Schwartz O, Prosser A, Farrelly S, Purcell R, Herrman H, Jackson HJ, McGorry PD (2007) Early Psychosis Prevention and Intervention Centre long-term follow-up study of first-episode psychosis: methodology and baseline characteristics. *Early Interv Psychiatry* 1:49–60.
- Henry LP, Amminger GP, Harris mg, Yuen HP, Harrigan SM, Prosser AL, Schwartz OS, Farrelly SE, Herrman H, Jackson HJ, McGorry PD (2010) The EPPIC follow-up study of first-episode psychosis: longer-term clinical and functional outcome 7 years after index admission. *J Clin Psychiatry* 71:716–728.
- Jobe TH, Harrow M (2005) Long-term outcome of patients with schizophrenia: a review. *Can J Psychiatry* 50:892–900.
- Joukamaa M, Heliövaara M, Knekt P, Aromaa A, Raitasalo R, Lehtinen V (2001) Mental disorders and cause-specific mortality. *Br J Psychiatry* 179:498–502.
- Kerns JG, Lauriello J (2012) Can structural neuroimaging be used to define phenotypes and course of schizophrenia? *Psychiatr Clin North Am* 35:633–644.
- Kirkbride JB, Boydell J, Ploubidis GB, Morgan C, Dazzan P, McKenzie K, Murray RM, Jones PB (2008) Testing the association between the incidence of schizophrenia and social capital in an urban area. *Psychol Med* 38:1083–1094.
- Kirkbride JB, Fearon P, Morgan C, Dazzan P, Morgan K, Tarrant J, Lloyd T, Holloway J, Hutchinson G, Leff JP, Mallett RM, Harrison GL, Murray RM, Jones PB (2006) Heterogeneity in incidence rates of schizophrenia and other psychotic syndromes: findings from the 3-center AeSOP study. *Arch Gen Psychiatry* 63:250–258.
- Köhler CG, Hoffman LJ, Eastman LB, Healey K, Moberg PJ (2011) Facial emotion perception in depression and bipolar disorder: a quantitative review. *Psychiatry Res* 188:303–309.
- Lambert M, Karow A, Leucht S, Schimmelmann BG, Naber D (2010) Remission in schizophrenia: validity, frequency, predictors, and patients' perspective 5 years later. *Dialogues Clin Neurosci* 12:393–407.
- Lambert M, Schimmelmann BG, Schacht A, Karow A, Wagner T, Wehmeier PM, Huber CG, Hundemer HP, Dittmann RW, Naber D (2009) Long-term patterns of subjective well-being in schizophrenia: cluster, predictors of cluster affiliation, and their relation to recovery criteria in 2842 patients followed over 3 years. *Schizophr Res* 107:165–172.
- Lambert M, Conus P, Lubman DI, Wade D, Yuen H, Moritz S, Naber D, McGorry PD, Schimmelmann BG (2005) The impact of substance use disorders on clinical outcome in 643 patients with first-episode psychosis. *Acta Psychiatr Scand* 112:141–148.
- Larsen TK, Melle I, Auestad B, Haahr U, Joa I, Johannessen JO, Opjordsmoen S, Rund BR, Rossberg JI, Simonsen E, Vaglum P, Friis S, McGlashan T (2011) Early detection of psychosis: positive effects on 5-year outcome. *Psychol Med* 41:1461–1469.
- Lieberman RP (2012) Recovery from schizophrenia: form follows functioning. *World Psychiatry* 11:161–162.
- Lieberman RP, Kopelowicz A, Ventura J (2002) Operational criteria and factors related to recovery from schizophrenia. *Int Rev Psychiatry* 14:256–272.
- Marshall M, Lewis S, Lockwood A, Drake R, Jones P, Croudace T (2005) Association between duration of untreated psychosis and outcome in cohorts of first-episode patients: a systematic review. *Arch Gen Psychiatry* 62:975–983.
- McClellan J, Werry J (1994) Practice parameters for the assessment and treatment of children

- and adolescents with schizophrenia. *American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 33:616–635.
- McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J (2008) Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev* 30:67–76.
- Menezes NM, Arenovich T, Zipursky RB (2006) A systematic review of longitudinal outcome studies of first-episode psychosis. *Psychol Med* 36:1349–1362.
- Perälä J, Suvisaari J, Saarni SI, Kuoppasalmi K, Isometsä E, Pirkola S, Partonen T, Tuulio-Henriksson A, Hintikka J, Kieseppä T, Härkänen T, Koskinen S, Lönnqvist J (2007) Lifetime prevalence of psychotic and bipolar I disorders in a general population. *Arch Gen Psychiatry* 64:19–28.
- Rapoport J, Chavez A, Greenstein D, Addington A, Gogtay N (2009) Autism spectrum disorders and childhood-onset schizophrenia: clinical and biological contributions to a relation revisited. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 48:10–18.
- Remschmidt H, Martin M, Fleischhaker C, Theisen FM, Hennighausen K, Gutenbrunner C, Schulz E (2007) Forty-two-years later: the outcome of childhood-onset schizophrenia. *J Neural Transm* 114:505–512.
- Roy MA, Maziade M, Labbé A, Mérette C (2001) Male gender is associated with deficit schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res* 47:141–147.
- Russell AT, Bott L, Sammons C (1989) The phenomenology of schizophrenia occurring in childhood. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 28:399–407.
- Saha S, Chant D, Welham J, McGrath J (2005) A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS Med* 2:e141.
- Schimmelmann BG, Conus P, Cotton S, McGorry PD, Lambert M (2007) Pre-treatment, baseline, and outcome differences between early-onset and adult-onset psychosis in an epidemiological cohort of 636 first-episode patients. *Schizophr Res* 95:1–8.
- Schimmelmann BG, Huber CG, Lambert M, Cotton S, McGorry PD, Conus P (2008) Impact of duration of untreated psychosis on pre-treatment, baseline, and outcome characteristics in an epidemiological first-episode psychosis cohort. *J Psychiatr Res* 42:982–990.
- Schultze-Lutter F, Ruhrmann S, Berning J, Maier W, Klosterkötter J (2010) Basic symptoms and ultrahigh risk criteria: symptom development in the initial prodromal state. *Schizophr Bull* 36:182–191.
- Schultze-Lutter F, Schimmelmann BG (in press) Psychotische Störungen im DSM-5: Die Revisionen. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother.*
- Shahrokh NC, Hales RE (2003) *American Psychiatric Glossary*. 8., American Psychiatric Publishing.
- Stevenson RL (1886) *Strange Case of Dr Jekyll and Mr Hyde*. London: Longmans, Green & Co.
- Stilo SA, Murray RM (2010) The epidemiology of schizophrenia: replacing dogma with knowledge. *Dialogues Clin Neurosci* 12:305–315.
- Van Os J (2010) Are psychiatric diagnoses of psychosis scientific and useful? The case of schizophrenia. *J Ment Health* 19:305–317.
- Van Os J, Linscott RJ, Myin-Germeys I, Delespaul P, Krabbendam L (2009) A systematic review and meta-analysis of the psychosis continuum: evidence for a psychosis proneness-persistence-impairment model of psychotic disorder. *Psychol Med* 39:179–195.
- WHO (1992) *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines*. Genf: World Health Organization.

2 Ätiologie und Pathogenese

Rieke Oelkers-Ax, Benno G. Schimmelmann, Romy Henze und Franz Resch

Ätiologie und Pathogenese der schizophrenen Psychosen sind Gegenstand intensiver Forschung und Diskussion. Die Ätiologie lässt sich am ehesten mit einem multifaktoriellen Modell erklären, bei dem genetisch-biologische und psychosoziale Ursachen in einem Wechselspiel eine Schizophrenie auslösen können (Vulnerabilitäts-Stress-Modell): Hierbei treffen Lebensereignisse und Stressoren auf ein durch angeborene oder erworbene Bedingungen mehr oder weniger »vulnerables« Gehirn und bei Überschreiten einer bestimmten Schwelle können schizophrene Symptome entstehen (s. u.).

Die dabei wirksamen Pathomechanismen sind komplex, umfangreiche Forschung hat zahlreiche Auffälligkeiten von Gehirnstruktur und -funktion beschreiben können. Verschiedene Theorien versuchen, den Zusammenhang von veränderter Hirnstruktur und/oder -funktion und dem schizophrenen Erkrankungsbild zu erklären. Diese Theorien operieren auf verschiedenen Beschreibungsebenen: mikroskopisch/biochemisch (Transmitterhypothesen), makroskopisch (gestörte Verbindung zwischen Hirnarealen, Bottom-up- und Top-down-Hypothese) oder biografisch (Entwicklungstheorien).

2.1 Genetik und Epigenetik

Formalgenetische Zwillings-, Adoptions- und Familienstudien ermöglichen Aussagen zur Quantifizierung von genetischen und Umweltursachen der Schizophrenie. Molekulargenetische Studien zielen auf die Identifikation der beteiligten Varianten im Genom ab. Die meisten Befunde existieren zur Schizophrenie und nicht zum gesamten Spektrum der Psychosen. Im Folgenden werden Erkenntnisse zur Genetik der Schizophrenie dargestellt, nicht aber zu bipolaren Störungen, die mit und ohne psychotische Symptome auftreten können.

2.1.1 Formalgenetik

Die Erblichkeit der Schizophrenie ist hoch und liegt nach einer neueren Studie bei etwa

64 % (Lichtenstein et al. 2009). Das Risiko, an einer Schizophrenie zu erkranken, steigt mit dem Verwandtschaftsgrad auf bis zu 50 % bei eineiigen Zwillingen. Außerdem spielen geteilte und ungeteilte Umweltfaktoren ätiologisch eine Rolle (Sullivan et al. 2003). Es sei hier betont, dass das Risiko, an einer Schizophrenie zu erkranken, bei Kindern und Jugendlichen nur bei etwa 13 % (respektive 8 %) liegt, wenn nur ein Elternteil (ein Geschwister) erkrankt ist, wie es häufig in der Praxis vorkommt. Insgesamt hat nur ein kleiner Teil der erkrankten Patienten mindestens einen erstgradigen Familienangehörigen mit einer Schizophrenie (Sullivan et al. 2003). In unserer australischen Kohorte (Conus et al. 2007) lag der Anteil derjenigen mit erstgradigen an einer Psycho-

se (alle Diagnosen) erkrankten Verwandten bei nur etwa 16 %. Dieser niedrige Anteil bei gleichzeitig hoher Erbllichkeit lässt sich möglicherweise durch die Beteiligung vieler Genvarianten mit geringer Effektstärke erklären oder durch eine hohe Rate von Neumutationen bei Patienten mit Schizophrenie (Rodriguez-Murillo et al. 2012).

2.1.2 Molekulargenetik

Frühere Linkage- und Kandidatengenstudien haben keine eindeutigen Befunde hervorgebracht. Ohne eine gute biologische Hypothese gestaltet sich die Suche nach einem Kandidatengen in den mehr als 20.000 Genen des Menschen wie die Suche nach einer Nadel im Heuhaufen. Neuere chipbasierte Technologien erlauben seit einigen Jahren die parallele Genotypisierung von bis zu 1.000.000 Genvarianten, den Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs), in kurzer Zeit und zu erschwinglichen Preisen. Diese Technik kann familienbasiert oder als einfache Assoziationsstudie (Patienten versus Kontrollen; dies ist die häufigere Methode) durchgeführt werden. Die Zusammenarbeit von wissenschaftlichen Konsortien machte zudem deutlich größere Stichproben möglich, so dass die statistische Power für kleinere Geneffekte ausreicht. Dieses Verfahren erlaubt die hypothesenfreie/explorative Suche nach relevanten Genvarianten über das gesamte Genom. Dabei waren bislang zwei Ansätze zur Aufklärung der Genetik der Schizophrenie erfolgreich:

1. Die o.g. SNPs sind in der Regel häufige in der Bevölkerung vorkommende Genvarianten mit kleinen oder sehr kleinen Effektstärken. Man geht heute davon aus, dass ca. knapp 30 % der Varianz der genetischen Vulnerabilität der Schizophrenie durch diese häufigen Genvarianten mit kleinen Effekten erklärt werden kann. Mindestens 20 solcher SNPs mit

einer geforderten genomweiten Signifikanz von $P=5 \times 10^{-8}$ sind heute bekannt (Bergen & Petryshen 2012). Vermutlich gibt es aber viele Hunderte solcher relevanten SNPs mit kleinen Effektstärken, die in unterschiedlichen Kombinationen zusammen genetische Vulnerabilität für Schizophrenie bedingen.

2. Der zweite Ansatz sucht nach seltenen Genvarianten mit eher mittlerer bis großer Effektstärke, den Copy Number Variations (CNVs); diese sind Deletionen oder Duplikationen im Genom. CNVs können selten, prinzipiell aber auch häufig in der Bevölkerung vorkommen und machen ca. 12 % des Genoms des Menschen aus; sie können vererbt werden oder als ›de novo‹-Mutation auftauchen. Sie spielen für die Genetik der Schizophrenie ebenso wie für andere psychiatrische Phänotypen vermutlich eine relevante Rolle sowohl für familiäre als auch für sporadische Erkrankungsfälle ohne betroffene Familienmitglieder. Das bekannteste für die Schizophrenie relevante Beispiel ist eine Mikrodeletion in 22q11.2. Allein diese Mikrodeletion erklärt ca. 1–2 % aller Schizophreniefälle (International Schizophrenia Consortium 2008). Je nach Ausprägung dieser Mikrodeletion ist mit ihr das DiGeorge-Syndrom oder das Velo-cardio-faziale Syndrom verbunden. Beim Velo-cardio-fazialen Syndrom finden sich neben Herz-, Gesichts- und anderen somatischen Fehlbildungen gehäuft Depressionen (40 %) und Psychosen (30 %) im Erwachsenenalter (Green et al. 2009).

2.1.3 Das Prinzip der Endophänotypen

Bei der Schizophrenie können vermutlich verschiedene Ursachen über verschiedene Hirnentwicklungspfade zur gemeinsamen ›Endstrecke‹ Schizophrenie führen, die dann wiederum sehr heterogen in ihrem Erschei-

nungsbild ist, nämlich unterschiedliche Ausprägungsgrade der verschiedenen Kern- und Begleitsymptome hat. Schizophrenie ist daher – ähnlich anderen psychiatrischen Erkrankungen – ein komplexer Phänotyp. Es ist nicht klar, ob es zur Aufklärung genetischer und anderer Ursachen nicht günstiger ist, die Dimensionen der Schizophrenie (beispielsweise Wahn oder formale Denkstörungen) separat zu untersuchen (siehe auch ►Kap. 30). Ein möglicher Weg ist, nach Endophänotypen zu suchen und deren Genetik aufzuklären. Endophänotypen der Schizophrenie müssen per definitionem (1) in der Bevölkerung mit Schizophrenie assoziiert sein, (2) sie müssen erblich sein (zu zeigen mittels Formalgenetikstudien), (3) sie sollten bei erkrankten Individuen vorkommen, unabhängig davon, ob sie manifest schizophren sind oder nicht (trait- und nicht state-abhängig) und (4) sie müssen mit der Erkrankung ko-segregieren, d.h. in Familien gemeinsam mit der Erkrankung auftauchen. Als Endophänotypen der Schizophrenie wurden zum Beispiel kognitive Defizite (Arbeitsgedächtnis, ›prepulse inhibition‹ und andere) oder auch EEG- und MRT-Auffälligkeiten diskutiert und untersucht. Das Problem ist, dass die Endophänotyp-Kandidaten meist unspezifisch für die Schizophrenie sind und selten alle vier Kriterien eines Endophänotyps erfüllen. Dennoch, auch ohne Spezifität für die Schizophrenie, ist die Suche nach diesen Endophänotypen mit Blick auf die Aufklärung psychiatrischer Phänomene vielversprechend, weil sie häufig näher am biologischen Geschehen sind als die Erkrankung als Ganzes. Damit steigt die Chance, relevante Genvarianten zu finden und die Pathophysiologie des Gehirns zu verstehen.

2.1.4 Relevanz genetischer Befunde für die Klinik

Auf Grund der komplexen genetischen Architektur der Schizophrenie (und anderer

psychiatrischer Erkrankungen) wird es aus unserer Sicht so schnell keine einfachen Antworten auf die genetischen Ursachen der Schizophrenie geben. Es ist aber zu hoffen, dass mittels neuer Technologien und angemessener statistischer Power sowie mittels kluger Auswahl von Endophänotypen Einsichten in die Pathophysiologie des Gehirns bei Schizophrenie gewonnen werden können, die klinisch relevant werden. Klinische Relevanz ist beispielsweise in dem Sinne vorstellbar, dass neue Medikamente (für alle Patienten) entwickelt werden, aber auch – zumindest im Falle einzelner CNVs mit mittlerer bis großer Effektstärke – dass die Behandlung an den genetischen Subtypus der Schizophrenie angepasst werden kann. Beispielsweise wäre es wünschenswert, per genetischer Diagnostik diejenigen herauszufiltern, die von bestimmten anderen, nicht klassisch antipsychotischen Wirkmechanismen profitieren würden (Malhotra & Sebat 2012).

2.1.5 Ausblick Epigenetik

Epigenetik bezeichnet die reversible Regulation genomischer Funktionen (welches Gen wird in welchem Gewebe, wann und in welchem Ausmaß abgelesen, um in Proteine übersetzt zu werden), die unabhängig von der DNA-Sequenz erfolgt (Jaenisch & Bird 2003). Diese Regulation erfolgt über eine Methylierung (oder andere Veränderungen) der DNA, die direkt das Ablesen eines Gens an der betroffenen Stelle beeinflusst, oder die Modifikation von Histonen, die für die ›Packung‹ der DNA wichtig sind und damit auch die Entfaltung der DNA; dies beeinflusst wiederum das Ablesen von Genen. Die Methylierung und damit Deaktivierung von mütterlichen oder väterlichen Genen zu Beginn der Entwicklung wird als Imprinting bezeichnet und im Verlauf der Entwicklung geschlechtsabhängig wieder aufgehoben.

Für die Entwicklung psychiatrischer Erkrankungen haben epigenetische Mechanismen nun potentiell zwei Rollen:

1. Zum einen können Umweltfaktoren (beispielsweise Infektionen, hormonelle Bedingungen, Toxine oder andere) während der Schwangerschaft, aber auch spätere Umwelteinflüsse für die mehr oder weniger andauernde epigenetische Veränderung des Genoms sorgen. Das gestörte Ablesen bestimmter Gene im Verlauf der Gehirnentwicklung im Gehirn könnte dann im Zusammenspiel mit anderen Mechanismen zur psychiatrischen Störung führen. In diesem Sinne stehen epigenetische Mechanismen hochwahrscheinlich hinter den meisten Umweltursachen der Schizophrenie. Eine Gen-Umwelt-Interaktion wäre dabei folgendermaßen denkbar: In Abhängigkeit von der Genvariante könnte das entsprechende Gen mehr oder weniger anfällig für epigenetische Veränderungen durch Umwelttoxinen sein.
2. Zum anderen können möglicherweise (nach neueren Studien im Tiermodell) epigenetische Veränderungen von Genen auch von Eltern (in der Meiose) auf das Kind übertragen werden. Dieser als »soft inheritance« bezeichnete Mechanismus würde, so er sich abschließend bestätigt, bedeuten, dass Umwelteinflüsse der Eltern (Noxen, Lebensumstände) auch noch die Genexpression des Kindes beeinflussen (Klar 1998; Rakyan & White-law 2003; Richards 2006). Trifft dies zu, beinhaltet die Erblichkeitsschätzung von psychiatrischen Erkrankungen potentiell nicht allein DNA-bedingte Vererbung, sondern auch epigenetische und damit implizit umweltbedingte »weiche Vererbung«.

Diese Grundideen zur Epigenetik sind schnell formuliert. Im Tiermodell sind epi-

genetische Mechanismen gut zu untersuchen, schwierig gestaltet sich jedoch aus folgenden Gründen die Aufklärung dieser Mechanismen als Ursache psychiatrischer Erkrankungen beim Menschen:

- Eine Definition eines »normalen« Epigenoms liegt nicht vor.
- Epigenetische Veränderungen lassen sich prinzipiell gut untersuchen, müssen aber primär direkt im interessierenden Gewebe, also im Gehirn des Menschen erfolgen. Hirngewebe von klinisch gut charakterisierten Menschen steht in geringem Umfang zur Verfügung.
- Epigenetische Veränderungen sind häufig reversibel, so dass die epigenetischen Veränderungen von Hirngewebe post mortem möglicherweise wenig mit den relevanten Veränderungen in kritischen Entwicklungsphasen des Gehirns zu tun haben.
- Es besteht die Hoffnung, dass man die epigenetischen Veränderungen im Hirngewebe auch durch Untersuchungen an peripherem Gewebe (Blutzellen, Mundschleimhaut, Keimzellen) erfassen kann. Dazu fehlt allerdings bislang eine ausreichende Grundlagenforschung, die diesen Zusammenhang belegt. Dieser Zusammenhang von peripheren Veränderungen und solchen im Hirngewebe sind vermutlich nicht für jede epigenetische Veränderung gleich, so dass erheblicher Grundlagenforschungsaufwand auf uns zukommt.

Alle aktuellen Studienergebnisse zur Epigenetik der Schizophrenie sind also mit Vorsicht zu interpretieren. Die hypothesengeleiteten Untersuchungen Biologie-näherer Endophänotypen, aber vor allem auch von spezifischen Umweltfaktoren haben aus unserer Sicht aktuell mehr Chancen auf Erfolg. Die o.g. Grundlagenforschung ist ebenfalls wichtig.

2.2 Psychosoziale Risikofaktoren der Schizophrenie

Auch wenn genetische Faktoren für die Entstehung schizophrener Syndrome eine hohe Bedeutung haben, was nicht zuletzt darin zum Ausdruck kommt, dass das Risiko von Kindern eines schizophrenen Elternteils, auch eine Psychose zu entwickeln, um etwa das 14-fache erhöht ist und auf das über 40-fache ansteigt, wenn beide Elternteile eine Schizophrenie aufweisen, bleibt doch das bemerkenswerte Phänomen aus den Zwillingsstudien, dass nicht einmal die Hälfte aller konkordanten eineiigen Zwillinge ebenfalls schizophren erkranken, was für eine streng genetische kausale Interpretation der Erkrankung unplausibel erscheint. Eher ist – wie auch in ►Kap.3 Entwicklungspsychopathologie näher dargestellt wird – die Interpretation einer spezifischen Vulnerabilität die beste Erklärungsfigur für die Entstehung der Erkrankung im Rahmen des individuellen Entwicklungsprozesses. Das Stress-Vulnerabilitäts-Modell geht dabei von einer Wechselwirkung einer genetisch bedingten Vulnerabilität mit ungünstigen Umweltfaktoren in der Entwicklung aus. Eine Reihe von Untersuchungen konnte zeigen, dass mindestens ein Drittel aller schizophrenen Erkrankungen einen engen Bezug zu Umweltfaktoren haben, die mit städtischen (urbanen) Lebensbedingungen im Zusammenhang stehen (Schlossberg et al. 2010).

Methodologisch sind die Umweltfaktoren nicht ganz einfach zu fassen. Fehlinterpretationen können dabei durch die Untersuchung von Inanspruchnahmepopulationen zustande kommen, weil dort bestimmte ungünstige Rahmenbedingungen vielleicht kumulieren. Auch zwischen stationär und rein ambulant behandelten Patienten könnte hinsichtlich der beteiligten psychosozialen Risikofaktoren eine Überrepräsentation von Risiken bei den Individuen postuliert werden, bei denen eine stationäre versus

ambulante Anfangsbehandlung notwendig ist. Demgegenüber könnten gefundene Zusammenhänge, beispielsweise zwischen Psychose und Cannabiskonsum, durch einen dritten Faktor bedingt sein, der mit beiden angeblich kausal verknüpften Faktoren eine Assoziation zeigt. Es könnte beispielsweise sein, dass eine genetische Vulnerabilität sowohl zu verstärktem Cannabiskonsum als auch zum Auftreten von Psychosen prädestiniert und dass daher der gefundene Zusammenhang eines signifikanten gemeinsamen Auftretens nur eine Scheinkorrelation darstellt. In ähnlicher Weise könnten dieselben Gene, die eine Prädisposition für Psychose verursachen, auch selektive Migrationswünsche durch aktuelle Fehlanpassungen an die Umwelt hervorrufen (bezüglich der Argumente siehe die wichtige Übersicht von van Os et al. 2010).

Die Hypothese einer kausalen Beziehung zwischen Umweltfaktoren und Psychose kann also nur dann aufrecht erhalten werden, wenn die Assoziation zwischen beiden unter verschiedensten natürlichen Rahmenbedingungen konsistent bleibt, eine deutliche zeitliche Ordnung dahingehend fassbar ist, dass der Umweltfaktor vor dem Ausbruch der Psychose gefunden wird und eine reverse Kausalität auszuschließen ist. Im günstigen Falle sollte auch eine Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen Umweltfaktoren und Psychose nachgewiesen werden (van Os et al. 2010).

2.2.1 Evidenz für großstädtisches Umfeld

Eine solche Konsistenz des Zusammenhangs und eine Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen großstädtischen Umweltbedingungen und Psychose können heute durch eine Viel-

falt von Befunden und Metaanalysen als relativ sicher gelten (van Os et al. 2010).

Eine Reihe von möglichen konfundierenden Variablen konnten dabei kontrolliert werden. Es zeigte sich auch, dass Individuen, die schon in der Kindheit aus einem großstädtischen ins ländliche Milieu umgezogen waren, ein geringeres Risiko für die Entwicklung von psychotischen Syndromen aufwiesen (Pedersen & Mortensen 2001).

Es stellt sich die Frage, auf welche Weise solche globalen Umweltfaktoren individuell eine Auswirkung auf die Entwicklung von Vulnerabilität und Psychose zeigen. Soziale Fehlanpassung von Familien oder Kleinfamilien mit nur einem Elternteil scheinen nur dann mit einem erhöhten Psychoserisiko einherzugehen, wenn sie im sozialen Umfeld als Ausnahmeerscheinung auftreten. In sozialen Verbänden, in denen viele Individuen solche Lebensformen aufweisen, verdünnt sich das Risiko. Geht es dabei um soziale Fragmentierung (van Os et al. 2010) oder um eine Beeinträchtigung des emotionalen Dialogs zwischen Kindern und ihren wichtigen Bezugspersonen?

2.2.2 Evidenz für Minderheitenposition

Es scheint einen konsistenten Zusammenhang zwischen Psychose und der Zugehörigkeit zu einer ethnischen Minderheit zu geben. Dieser Zusammenhang wird sowohl in der ersten als auch in der zweiten Generation von Migranten gefunden (siehe Übersicht von van Os et al. 2010). Interessanterweise spielt dieser Minoritätseffekt eine umso geringere Rolle, je größer die Anzahl von Migranten derselben Herkunft im Umfeld ist; je mehr die eigene ethnische Gruppe in der Nachbarschaft vertreten ist, umso geringer das Risiko für das Auftreten einer Psychose (Veling et al. 2008).

Hypothesen zum individuellen Wirkungsmechanismus der Minderheitenposition legen nahe, dass es dabei um chronische soziale Unterprivilegierung sowie Vorgänge der Diskrimination gehen könnte (van Os et al. 2010).

Eine wichtige Hypothese in diesem Zusammenhang ist die sogenannte »Social Defeat«-Hypothese. Sie geht davon aus, dass soziale Unterdrückung einen Risikofaktor für Schizophrenie darstellen kann (Selten & Cantor-Graae 2007). Dabei wird vermutet, dass eine dopaminerge Dysfunktion den Schlüsselmechanismus darstellen könnte. Die Annahme besteht, dass soziale Faktoren dopaminerge Reaktionsprozesse im Rahmen der Gehirnentwicklung beeinträchtigen können. Aus Tierversuchen wird abgeleitet, dass sozial besiegte Tiere eine dopaminerge Hyperaktivität und eine Sensibilisierung des Verhaltens aufweisen. Dadurch kommt es zu einer verstärkten Reaktion auf Dopaminagonisten. Die Hypothese geht so weit, festzustellen, dass soziale Unterdrückung zu einer Überempfindlichkeit des mesolimbischen Dopaminsystems führen könnte, die dann wiederum das Risiko für eine psychotische Exazerbation erhöht.

Auch frühere Untersuchungen kamen schon zu dem Schluss, dass schizophrene Patienten in sozial ungünstigeren Umwelten leben. Die gefundenen Zusammenhänge wurden jedoch mit der »Social Drift Theory« dahingehend interpretiert, dass schizophrene Patienten bereits in prodromalen Zuständen durch ihre psychosozialen Anpassungsprobleme einen sozialen Abstiegsprozess beginnen, der dann bei Chronifizierung des psychotischen Zustandes irreversibel bleibt. In diesem Zusammenhang wurde auf die besondere Bedeutung rehabilitativer Maßnahmen zur Verbesserung der psychosozialen Funktionsfähigkeit hingewiesen. (Zu der »Social Drift Theory« siehe die Arbeiten von H. Häfner: »Das Rätsel Schizophrenie«, 2001.)

2.2.3 Pränatale Umwelteinflüsse

Für eine Reihe von pränatalen Entwicklungseinflüssen auf den Fötus wurde eine ätiologische Bedeutung hervorgehoben. Es handelt sich dabei um pränatalen mütterlichen Stress, Ernährungsdefizite, erhöhte Serumspiegel von Blei und Homozystein im mütterlichen Kreislauf, Rhesusinkompatibilität, pränatale Toxoplasmose, aber auch unspezifische virale Infektionen (Übersicht bei van Os et al. 2010).

Besonders zu beachten ist dabei das Phänomen der »Seasonality of Birth«, das insbesondere von der Arbeitsgruppe um Beckmann in Würzburg beschrieben wurde (Franzek & Beckmann 1996). Erklärungsmuster wurden über unspezifische maternale Infektionen, beispielsweise mit Influenza und anderen Schwangerschaftsinfektionen, gegeben. In diesem Zusammenhang wurden das erste und zweite Trimenon als Risikozeit für die Gehirnentwicklung pathogenetisch als bedeutsam angesehen. In den Geburtsmonaten, deren Frühzeit der Schwangerschaft in das Winterhalbjahr fiel, hatten Menschen offenbar eine erhöhte Schizophrenieprävalenz verglichen mit Geburtsmonaten, deren Schwangerschaftsfrühzeit in der sommerlichen Hälfte lag. Die Auswirkung mütterlicher Infektionen auf die Zellmigration im sich entwickelnden Embryo und Fötus und daraus resultierende mögliche strukturelle Defizite der zellulären cerebralen Architektur gaben der Hypothese einen pathogenetischen Erklärungswert. In der neueren Literatur kann bezüglich der pränatalen Faktoren und auch der Geburtskomplikationen noch keine definitive Schlussfolgerung gezogen werden (van Os et al. 2010).

Unklar bleibt insbesondere, ob Geburtskomplikationen vielleicht bereits das Ergebnis einer genetischen Vulnerabilität darstellen. Genetisch disponierte Kinder könnten durch ihr Geburtsverhalten das Risiko

von Komplikationen erhöhen. Es ist jedoch davon auszugehen, dass durch Geburtskomplikationen die Entwicklungsprognose bei genetisch prädisponierten Individuen ungünstig beeinflusst werden kann (Übersicht bei Resch 2008).

2.2.4 Einfluss von Traumen in der psychosozialen Entwicklung

Immer wieder wird ein Zusammenhang zwischen Traumen in der Entwicklung und der Psychoseentstehung postuliert. Dieser Zusammenhang ist aber im Überblick über eine Reihe von Studien nicht konsistent nachweisbar (van Os et al. 2010).

Insbesondere wird für eine genetische Konfundierung argumentiert. Vulnerable Individuen könnten in verstärkter Weise von Umweltfaktoren negativer betroffen sein als andere. Die Datenlage ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt als inkonklusiv anzusehen. Vor allem australische Autoren (Read et al. 2005) argumentieren immer wieder, dass Kindheitstraumen eine ätiopathogenetisch bedeutsame Rolle spielen könnten. Es wird dabei sowohl auf Misshandlung wie Missachtung (Neglect) abgehoben.

2.2.5 Kommunikative Störungen

Vor allem in den 1950er Jahren wurden im anglo-amerikanischen Raum familienorientierte und interpersonelle Modelle zur Ätiologie schizophrener Psychosen entwickelt, die davon ausgingen, dass bestimmte interpersonelle oder transaktionale Vorgänge ursächlich Psychose-erzeugend sein könnten (Übersicht bei Resch 2008). Besondere Beziehungsstile in Familien sowie die Kommunikationsmuster im Sinne von Beziehungsfallen (»Double-Bind-Theorie«) spielten dabei eine Rolle (Bateson et al. 1996).

Glaubte man damals auch noch an die »Schizophrenogene Mutter«, in deren Kommunikationsstil man jene kritische Variable zu erkennen vermutete, die monokausal Schizophrenie verursachend sei, kann aus heutiger Sicht diese Hypothese endgültig verworfen werden, die damit den schizophrenen Familien noch Schuld zugewiesen hatte. Das Konzept der schizophrenogenen Mutter hat viel Unsicherheit, Unglück und falsche Bezeichnungen über Familien schizophrener Patienten gebracht (Resch 1994).

Andere Untersuchungen bezogen sich auf Kommunikationsabweichungen (siehe dazu auch das ►Kap. 5 Familiendynamik und juvenile Psychose zu familiären Faktoren). Die Form und Struktur der innerfamiliären Beziehungsmuster bei Risikofamilien wurden dabei durch Vagheit, Unklarheit, Widersprüchlichkeit und vorübergehende Beziehungsabbrüche gekennzeichnet. Solche Stilelemente der Kommunikation erzeugen eine stressvolle Familienatmosphäre, die den Ausbruch schizophrener Symptome begünstigen kann (Übersicht bei Resch 2008).

Das von Brown und Mitarbeitern bereits Mitte des letzten Jahrhunderts begründete Forschungskonzept der Expressed Emotion (EE) geht davon aus, dass bei bereits an Schizophrenie Erkrankten das Wiederauftreten von Symptomen mit dem emotionalen Klima in der Familie verbunden ist (Brown et al. 1972; Vaughn & Leff 1976).

Das überhöhte emotionale Engagement, das sich in Form kritischer und/oder feindseliger Äußerungen bei emotionaler Überinvolviertheit mit überfürsorglicher und intrusiver Einstellung des Angehörigen dem Patienten gegenüber äußert, birgt besondere Gefahren im Hinblick auf Rückfälle bei schizophrenen Patienten. Die prädiktive Validität des EE-Konzeptes konnte wiederholt bestätigt werden. Der EE-Status zeigt jedoch keine Schizophreniespezifität. Wir gehen heute nicht von einer kausalen Hypothese aus, die besagt, dass eine High-Expressed-Emotion-Einstellung (HEE-Ein-

stellung) des Angehörigen den Rückfall verursacht. Eher ist heute von einer so genannten Reaktionshypothese auszugehen, die besagt, dass die EE-Einstellung des Angehörigen durch spezifische Attribute und defizitäre Verhaltensweisen des Patienten provoziert wird (Resch 2008).

Auf diese Weise spiegelt der EE-Status der Angehörigen eher die Reaktion oder den Bewältigungsstil der Angehörigen angesichts der besonderen Belastung durch ein schizophrenes Kind wider (King 2000).

Wir gehen somit davon aus, dass einer Wechselwirkung zwischen familiären Kommunikationsmustern und kindlichen Defiziten bei der Entstehung der schizophrenen Psychosen eine gewisse Bedeutung zukommt.

2.2.6 Cannabisgebrauch

Aufgrund einer Reihe von Untersuchungen ist heute davon auszugehen, dass das Delta-9-Tetrahydrocannabinol als die Hauptkomponente des Cannabis mit psychotroper Wirkung vorübergehende psychotische Symptome und Beeinträchtigungen der Informationsverarbeitung bei Gesunden hervorrufen kann (Morrison et al. 2009).

Jene Individuen, die ein genetisches Risiko in Richtung Schizophrenie aufweisen, scheinen verstärkt auf Cannabis mit psychotischen Symptomen zu reagieren (siehe Übersicht bei van Os et al. 2010).

Auch wenn diese Zusammenhänge im Hinblick auf konfundierende Faktoren geprüft wurden, erwiesen sie sich als konsistent. Immer wieder wird argumentiert, dass Cannabisgebrauch als eine Art von Selbstmedikation im Rahmen der Frühmanifestation der Schizophrenie angesehen werden kann. Dieses Argument wird jedoch von anderen Autoren zurückgewiesen (a. a. O.).

Ein Dosis-Wirkungszusammenhang zwischen Cannabiskonsum und Psychoserisiko konnte gezeigt werden, der sich sogar unab-

hängig von präexistierenden psychotischen Symptomen zeigte (Verdoux & Tournier 2004). Allerdings gibt es Hinweise aus epidemiologischen Studien, dass zunehmender Cannabiskonsum die Lebenszeitprävalenz von Psychosen nicht wesentlich erhöht hat. In Modellen zur öffentlichen Gesundheit geht man davon aus, dass Cannabiskonsum in vielen tausenden Fällen verhindert oder behandelt werden müsste, um einen Fall Schizophrenie zu verhindern (Gage et al. 2013).

Möglicherweise kann Cannabis auch ein Risikofaktor für das Auftreten anderer psychischer Störungen sein (z. B. affektiver oder Angststörungen). Auch der gesamte Krankheitsverlauf kann bei kontinuierlicher Drogeneinnahme im Rahmen von Schizophrenien ungünstig beeinflusst werden (Fleischhaker et al. 2004; Lambert et al. 2005).

2.2.7 Zusammenfassung in einer Vulnerabilitätshypothese

In ►Kap. 3 Entwicklungspsychopathologie werden mehrere aktuelle integrative Erklärungsmodelle für die Entstehung schizophrener Psychosen diskutiert. Van Os et al. (2010) differenziert das Vulnerabilitätskonzept noch dahingehend, dass er vier Vulnerabilitätsdomänen definiert, die sich wie folgt beschreiben lassen: Neben der kognitiven, affektiven und kommunikativ-motivationalen Vulnerabilität beschreibt er auch noch einen Psychosefaktor, der eine spezifische Vulnerabilität zur Reaktion mit paranoid-halluzinatorischem Muster prädisponieren

könnte. Die kognitive Vulnerabilität beschreibt die Neigung zu inkohärentem und formal beeinträchtigtem Denken, die affektive Vulnerabilität die übertriebenen emotionalen Reaktionen in Richtung Depression, Manie oder Angst, die kommunikativ-motivationale Vulnerabilität beschreibt eine dynamische Restriktion und Entleerung, die als »affektives Blunting« zum Ausdruck kommt. Weiterhin ist sie durch sozialen Rückzug und motivationale Beeinträchtigungen gekennzeichnet. Bezüglich eines möglichen Zusammenhangs der unterschiedlichen Vulnerabilitäten siehe ►Kap. 3 Entwicklungspsychopathologie.

Unklar bleibt in diesem Modell, wo die Vulnerabilität für die psychosetypische Reizoffenheit und Irritabilität zu suchen ist; in welcher Vulnerabilitätsdomäne sind diese Problemstellungen, die auch durch eine Desaktualisierungsschwäche gekennzeichnet sind, zu verorten? Liegt diese Vulnerabilität im Psychosefaktor oder in kognitiven oder affektiven Beeinträchtigungen? Kognitive oder affektive Konsequenzen sind allemal zu erkennen. Liegt das Defizit im kommunikativen und motivationalen Vulnerabilitätsbereich? Nicht selten geht Übererregbarkeit und Desaktualisierungsschwäche mit mangelnder Spontanaktivität einher. Oder wird diese Vulnerabilität durch (möglicherweise genetisch vermittelte) Reizverarbeitungsstörungen hervorgerufen (siehe unten)? Bis heute können wir die Einzelbefunde nur in übergeordneten Modellen verorten, haben aber keinen empirischen Beleg für die individuell komplexen Zusammenhänge der einzelnen prädisponierenden Faktoren.

2.3 Pathogenese

Die Pathomechanismen, die der Schizophrenie zugrunde liegen, sind komplex und

bisher erst teilweise verstanden. Verschiedene Theorien versuchen, experimentelle

Befunde durch Modelle zu erklären. Im Folgenden sollen zunächst die strukturellen und funktionellen Befunde dargestellt werden und danach die sie möglicherweise erklärenden Modelle.

2.3.1 Strukturelle Befunde

Morphologische Veränderungen bei Erwachsenen mit Schizophrenie

Volumetrische und morphometrische Untersuchungen an Erwachsenen mit Schizophrenie haben eine Vielzahl veränderter Hirnareale identifiziert, wobei die Befunde wenig konsistent sind (Honea et al. 2005; Shenton et al. 2001). Auch Studien, die erwachsene Patienten mittels Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI) untersuchten, weisen eine große Variabilität beeinträchtigter Strukturen auf (Kyriakopoulos et al. 2008a).

Diese heterogenen und zum Teil widersprüchlichen Befunde erschweren eine klare Beurteilung, welche Hirnregionen bereits früh in der Erkrankung geschädigt sind und möglicherweise bei der Entwicklung der Schizophrenie eine wichtige Rolle spielen. Die uneinheitlichen Befunde bei Erwachsenen mit Schizophrenie können aus einer Konfundierung mit der Krankheitsdauer, zusätzlich bestehenden komorbiden Erkrankungen und/oder der Langzeit-Psychopharmakotherapie resultieren, die bei erwachsenen Patienten eine nicht zu vernachlässigende Rolle spielen. Eine Längsschnittstudie konnte bereits nach zehn Monaten einer neuroleptischen Behandlung eine signifikante Volumenreduktion der grauen Substanz zeigen. Nach 30 Monaten zeigten die untersuchten Patienten eine progrediente Abnahme der grauen Substanz, wobei die Autoren keine Aussage darüber machen konnten, ob dies durch die Psychopharmakotherapie oder durch die Progression der Erkrankung verursacht wurde (Theberge et al. 2007). Eine weite-

re Studie hat den Einfluss von Psychopharmaka und Krankheitsdauer auf die Hirnmorphologie bei Patienten mit Schizophrenie untersucht und deutet darauf hin, dass präfrontale und temporale Veränderungen progredient sind und dass eine antipsychotische Medikation einen bedeutsamen Einfluss auf die Hirnstruktur hat (Tomelleri et al. 2009). In Studien, die Patienten in frühen Stadien der Erkrankung untersuchen, sind diese konfundierenden Einflüsse minimiert. Bei den bei diesen Patienten identifizierten Veränderungen handelt es sich somit mit größerer Wahrscheinlichkeit um krankheitsverursachende oder zumindest prädisponierende Faktoren.

Volumetrische und morphometrische Untersuchungen bei Kindern und Jugendlichen mit Schizophrenie

Eine Reihe von Region-of-interest-(ROI-) Studien untersuchte Kinder und Jugendliche mit Schizophrenie. Eine Übersichtsarbeit beschreibt Veränderungen des Ventrikelsystems, des Gyrus temporalis superior, des midsagittalen Thalamus, der Basalganglien, der Amygdala, des Hippocampus, des Corpus callosum und des Cerebellums bei Kindern und Jugendlichen mit Schizophrenie (Mehler & Warnke 2002). Die Befundlage ist jedoch auch hier widersprüchlich und heterogen, was methodologische Gründe haben kann. ROI-Studien erfordern nicht nur eine *a priori* Hypothese, wo Veränderungen zwischen Gruppen erwartet werden, wobei somit lediglich Unterschiede in vorab definierten Regionen gefunden werden könnten, sondern weisen aufgrund des notwendigen neuroanatomischen Expertenwissens und der oftmals schwierigen Abgrenzung benachbarter Strukturen häufig wenig zufriedenstellende Inter- und Intra-raterreliabilitäten auf.

Untersuchungen an Jugendlichen mit Schizophrenie mittels voxelbasierter Mor-

phometrie (VBM) sind – trotz der vielversprechenden Methode mit der sehr guten Reproduzierbarkeit und der Möglichkeit einer Ganzhirnanalyse – bislang verhältnismäßig selten. Eine Arbeitsgruppe fand Veränderungen des Corpus callosum, des posterioren Cingulums, des Nucleus caudatus und des Thalamus bei Kindern und Jugendlichen mit Schizophrenie im Vergleich zu gesunden Kontrollen (Sowell et al. 2000). In einer anderen Studie konnten Veränderungen der grauen Substanz im Heschl's Gyrus, im parietalen Operculum, im linken Broca-Areal, im anterioren Cingulum sowie in den primären sensomotorischen und prämotorischen Cortices bei jugendlichen Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu gesunden Kontrollen gezeigt werden (Douaud et al. 2007). Eine weitere Untersuchung an Jugendlichen mit Schizophrenie berichtete über ein signifikant reduziertes Volumen der grauen Substanz im linken Gyrus parahippocampalis, im Gyrus frontalis inferior und im Gyrus temporalis superior sowie ein reduziertes Volumen der weißen Substanz in der Capsula interna und im linken Fasciculus longitudinalis inferior im Vergleich zu gesunden Kontrollen (Yoshihara et al. 2008). Janssen und Kollegen konnten Volumendefizite des linken Gyrus frontalis medialis und medius bei Jugendlichen mit Schizophrenie im Vergleich zu gesunden Kontrollen nachweisen (Janssen et al. 2008). Pagsberg et al. (2007) berichteten eine Volumenabnahme der weißen Substanz im linken Gyrus frontalis superior sowie eine Volumenzunahme der weißen Substanz im rechten Frontallappen.

Eine eigene Untersuchung an Jugendlichen mit einer schizophrenen Ersterkrankung (Henze et al. 2011) konnte eine verminderte Dichte der grauen Substanz im cerebellären Vermis und im linken primären visuellen Cortex (V1) bei Jugendlichen mit Schizophrenie im Vergleich zu gesunden Jugendlichen zeigen. Weiterhin konnte eine signifikante Zunahme der Dichte der

grauen Substanz im rechten sekundären visuellen Cortex (V2), im linken Gyrus lingualis und im linken Putamen bei den Jugendlichen mit Schizophrenie im Vergleich zu den gesunden Kontrollpersonen identifiziert werden.

Eine Untersuchung zeigte zudem eine verringerte corticale Dicke in den frontalen, temporalen und parietalen Sulci sowie in den temporalen Gyri bei Kindern und Jugendlichen mit Schizophrenie im Vergleich zu gesunden Kontrollen (White et al. 2003). In einer Studie von Voets und Kollegen wiesen Jugendliche mit Schizophrenie im Vergleich zu gesunden Kontrollen eine verminderte corticale Dicke im Gyrus frontalis medius, im Precuneus, im Lobulus parietalis superior, im Gyrus temporalis superior, im Gyrus lingualis, im Gyrus postcentralis sowie im Lobulus paracentralis auf (Voets et al. 2008).

Die Befunde volumetrischer und morphometrischer Studien an Kindern und Jugendlichen mit Schizophrenie zeigen, dass bisher wenig Übereinstimmung darüber besteht, welche Hirnareale bereits früh bei Patienten mit Schizophrenie Defizite aufweisen und mögliche neuroanatomische Korrelate der Erkrankung darstellen. Dies kann vor allem auf Unterschiede in der angewandten Methode (z.B. ROI versus VBM) und/oder der untersuchten Stichprobe (z.B. Altersrange, Dauer der Erkrankung und der Neuroleptika-Therapie) zurückgeführt werden.

Untersuchungen mit Diffusions-Tensor-Bildgebung bei Kindern und Jugendlichen mit Schizophrenie

In DTI-Studien an jugendlichen Patienten mit Schizophrenie wurden Auffälligkeiten der fraktionalen Anisotropie (FA, Maß für die Faserintegrität) in einer Vielzahl von Regionen gefunden, wobei die Befunde auch hier widersprüchlich sind

und demnach keine Einigkeit darüber besteht, welche Nervenfasern bereits in frühen Phasen der Erkrankung verändert sind.

► **Tab.2.1** zeigt eine Auflistung der an jugendlichen Patienten durchgeführten DTI-Studien.

Tab. 2.1: DTI-Studien an jugendlichen Patienten mit Schizophrenie.

Anatomische Strukturen, in denen adoleszente Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen eine verringerte fraktionale Anisotropie aufweisen.

Autoren	Anatomische Struktur
Ashtari et al. (2007)	Temporale und okzipitale Areale (links) Fasciculus longitudinalis inferior (links)
Davenport et al. (2010)	Pedunculus cerebri (bilateral) Corona radiata (bilateral) Fornix (links) Corpus callosum (Forceps frontalis, anteriore Anteile, Splenium) Capsula interna (links) Fasciculus longitudinalis superior (rechts)
Douaud et al. (2007)	Corticospinale und corticopontine Bahn Obere Thalamustrahlung Lemniscus medialis Corpus callosum Fasciculus arcuatus (links) Sehstrahlung (links) Hirnstamm
Freitag et al. (2013)	Corpus callosum Sehstrahlung
Henze et al. (2012a)	Sehstrahlung (bilateral)
Henze et al. (2012b)	Genu und Truncus des Corpus callosum
Kumra et al. (2004)	Frontale Areale (bilateral) Okzipitale Areale (rechts)
Kumra et al. (2005)	Anteriores Cingulum (links)
Kyriakopoulos et al. (2008b)	Corpus callosum Fasciculus longitudinalis superior (rechts) Pedunculus cerebellaris medius (links)
White et al. (2007)	Hippocampus (links)
White et al. (2009)	Corpus callosum Thalamustrahlung (bilateral) Fasciculus fronto-occipitalis (rechts) Corticospinale Bahn (bilateral) Corona radiata (bilateral) Cingulum (links) Fasciculus longitudinalis superior (rechts)

Als problematisch gestalten sich auch bei der DTI die unterschiedlichen Auswertungstechniken, die einen entscheidenden Beitrag zur heterogenen Befundlage leisten. Man unterscheidet hier voxel-basierte Analysen,

die eine Ganzhirnanalyse ermöglichen, aber keine Untersuchung konkreter Strukturen und dünner Fasern erlauben, von ROI-basierten Analysen, die – wie oben ausgeführt – häufig eine unbefriedigende Inter-

und Intraraterreliabilität aufweisen und ein anatomisches Expertenwissen verlangen. Im Bereich der ROI-basierten Auswertungen gibt es jedoch auch Techniken, die auf einer probabilistischen Voxelklassifizierung beruhen (Stieltjes et al. 2006). Diese Techniken zeichnen sich durch eine automatische Klassifizierung von Faser, Partialvolumen und umliegendem Gewebe aus und ermöglichen so eine benutzerunabhängigere Auswertung, die deutlich reliabler ist als herkömmliche ROI-Verfahren. Mittels Tract-Based Spatial Statistics (TBSS) gelingt es schließlich, auf Ganzhirnebene auch dünne Strukturen der weißen Substanz zu untersuchen und zuverlässig die Faserintegrität zu bestimmen.

Zusammenfassende Betrachtung und Ausblick

Strukturell-bildgebende Studien an Kindern und Jugendlichen mit Schizophrenie bieten die einzigartige Möglichkeit, neuroanatomische Korrelate der Erkrankung zu identifizieren, da bei diesen Patienten konfundierende Effekte von Chronifizierung, Langzeit-Psychopharmakotherapie und komorbiden Erkrankungen minimiert sind. Die bisherige Studienlage ist jedoch heterogen und teilweise widersprüchlich, was durch methodologische Unterschiede verursacht sein kann. Die Mehrheit strukturell-bildgebender Untersuchungen bei Kindern und Jugendlichen mit Schizophrenie liefert Hinweise auf eine Netzwerkstörung mit einer Beteiligung des Cerebellums, des Corpus callosum, der Basalganglien und der Areale des heteromodalen Assoziationscortex (HASC, beinhaltet den dorsolateralen präfrontalen Cortex, das Broca-Areal, Anteile des Gyrus temporalis superior sowie den Lobus parietalis inferior). Die konsequente Anwendung standardisierter und automatisierter Verfahren zur Untersuchung der grauen und weißen Substanz

könnte dabei helfen, benutzerunabhängigere Ergebnisse zu erzielen und die Varianz der Befunde zu reduzieren. Von besonderer Bedeutung sind zudem Techniken, die die Darstellung von Netzwerken ermöglichen. Vor allem die Untersuchung der strukturellen Konnektivität der weißen Substanz kann unser Verständnis schizophrener Psychosen entscheidend verbessern. Ergänzt werden sollte die Untersuchung struktureller Netzwerke durch die Analyse der funktionellen Konnektivität, um Aussagen darüber zu machen, ob eine bei der Schizophrenie veränderte Struktur funktionelle Einbußen nach sich zieht.

2.3.2 Funktionelle Befunde

Nicht nur die Hirnstruktur, sondern auch die verschiedensten Hirnfunktionen von der frühen Informationsverarbeitung bis zu komplexen kognitiven Prozessen zeigen bei schizophrenen Patienten Auffälligkeiten. Aus einer Fülle von methodologisch heterogenen Studien gibt es neben Befunden höherer kognitiver Störungen (v. a. von Aufmerksamkeit, exekutiven Funktionen und Arbeitsgedächtnis, ► **Kap. 4** Kognitive Dysfunktionen) Hinweise auf sensorische und motorische Störungen, die v. a. Bottom-up-Modelle gestörter Informationsverarbeitung inspiriert haben. Am besten untersucht wurden dabei das visuelle und das auditive System, es gibt aber auch Hinweise auf Störungen der olfaktorischen (Moberg et al. 1999) und somatosensorischen Verarbeitung (Butler et al. 2008) sowie motorischer Prozesse. Für das visuelle und auditive System gibt es bei der frühen Verarbeitung jeweils modalitätsspezifische Paradigmen und Komponenten, während sich bei der späteren (kognitiven) Verarbeitung modalitätsübergreifende Prozesse finden, deren Komponenten bei schizophrenen Patienten ebenfalls typische Störungen aufweisen (z. B. P3, N400).

Visuelles System

Obwohl schizophrene Patienten nicht im eigentlichen Sinne »sehgestört« sind, sind Symptome aus dem visuellen Bereich häufig und typisch. Einige davon, wie z. B. »Veränderte Körper- und Gesichtswahrneh-

mung bei anderen« oder »Gefangengenommenwerden durch visuelle Details« treten häufig schon im Vorfeld einer schizophrenen Erkrankung auf und sind prädiktiver für einen Übergang vom Prodrom in das Vollbild der Erkrankung als kognitive Symptome (Schultze-Lutter et al. 2007).

Um die funktionellen Ergebnisse einordnen zu können, ist ein Grundwissen über die grundlegenden Eigenschaften der visuellen Informationsverarbeitung nötig: Visuelle Informationsverarbeitung wird über parallele Bahnen vermittelt. Das magnozellularäre (M) und das parvozelluläre (P) System sind anatomisch und physiologisch unterschiedlich und entsprechen in etwa dem psychophysiologisch definierten transienten (M) und anhaltenden (»sustained«, P) System. (Butler & Javitt 2005). Über die spezifischen Charakteristika einer dritten Bahn, des koniozellulären (K) Pfads, ist erst wenig bekannt (Kveraga et al. 2007). Das M-System arbeitet in einem nichtlinearen Verstärkungsmodus, der durch glutamaterge NMDA-Rezeptoren vermittelt wird (Butler et al. 2005), und besteht aus großen, schnellleitenden Neuronen, die primär in den dorsalen visuellen Strom projizieren. Dieser Strom führt von den frühen visuellen Arealen zum okzipito-parietalen Cortex und ist v. a. für die Bewegungsverarbeitung und die Ortung relevanter Stimuli notwendig (»Wo-System«). Das P-System besteht aus kleineren, langsamer leitenden Neuronen, die primär zum ventralen visuellen Strom projizieren, der okzipito-temporale Cortexareale ansteuert und v. a. für feinkörnige Objekterkennung zuständig ist (»Was-System«). Zwischen beiden Systemen bestehen intensive Querverbindungen (»crosstalk«), v. a. auf corticaler Ebene (Merigan & Maunsell 1993; Schechter et al. 2003). Dabei spielt das M-System eine wichtige Rolle bei der Aufmerksamkeitslenkung und Gesamtorganisation von Stimulusverarbeitung, weil es aufgrund seiner schnelleren Leitung (»magnozellularer Vorteil«) schon in der Frühphase der Verarbeitung parietale Aufmerksamkeitsmechanismen über V1 aktivieren kann, wahrscheinlich sogar zusammen mit präfrontalen Regionen, die ihrerseits dann die weitere Prozessierung mitregulieren (Laycock et al. 2007). Das visuelle System arbeitet dabei so, dass durch die erste, schnelle Prozessierung eine Art »Schablone« entsteht und an höhere Zentren gemeldet wird, die in niedriger Auflösung ein ungefähres Abbild des gesehenen Objekts liefert: Diese Schablone wird unter der Kontrolle höherer Zentren im weiteren Verarbeitungsprozess nach und nach durch Informationen aus dem ventralen Strom aufgefüllt (»frame and fill«), bis das detaillierte Bild des Objekts entsteht (Chen et al. 2007; Kveraga et al. 2007).

Aufgrund der unterschiedlichen Eigenschaften lassen sich das M- und das P-System experimentell gezielt ansprechen, was in verschiedenen Verhaltens-, ERP- und fMRI-Studien genutzt wurde. Obwohl NMDA-Rezeptoren in beiden Systemen involviert sind, ist ihr Impact für das M-System größer: Ein nichtlinearer Verarbeitungsmodus wird selektiv von NMDA-Rezeptoren gesteuert und ist typisch für das M-System, ebenso spielen NMDA-Rezeptoren eine wichtige Rolle bei der Bewegungserkennung. So wirkt sich eine NMDA-Rezeptor-Dysfunktion (siehe Glutamathypothese, ► Kap. 17) weit stärker auf das M- als auf das P-System aus (Javitt 2009).