

Umwelt

und Schizophrenie:

Trauma, Drogen, Sensitivierung

Dr. Michael Odenwald

Inhalt

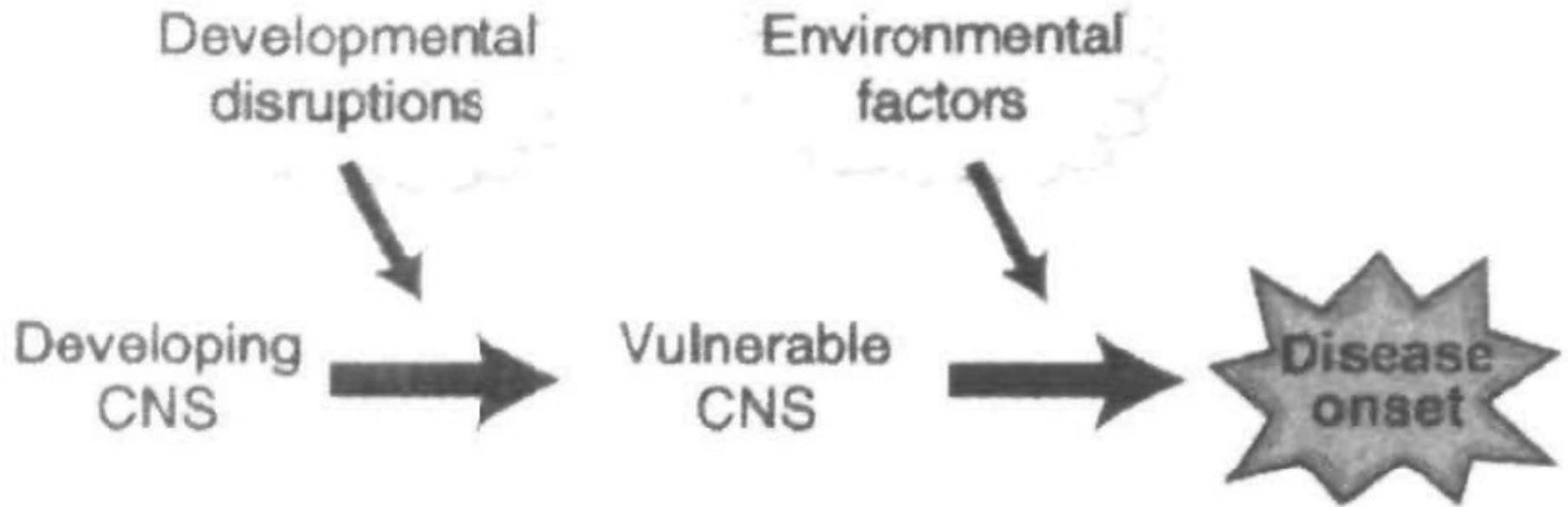
Risikofaktoren
Traumaerfahrungen
Drogenkonsum
Sensitivierung

Take Home

Umweltfaktoren hängen mit Entstehung und Aufrechterhaltung von Schizophrenie zusammen

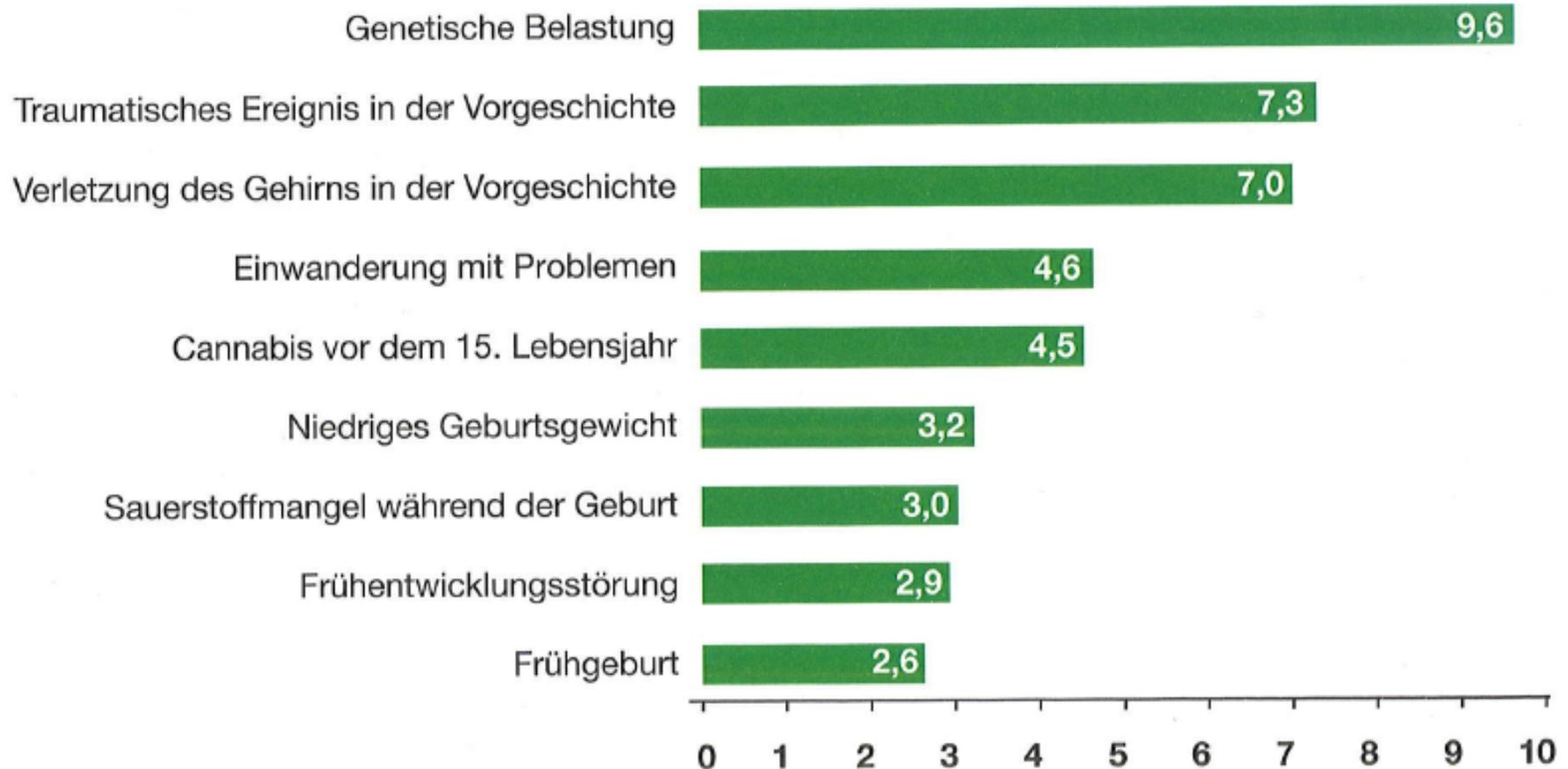
Aufwendige Forschung wird benötigt, Kausalität und Mechanismus bleiben offen

“Two hit” model of schizophrenia



Maynard et al., 2001

Risikofaktoren für die Entwicklung einer Psychose



Aus: Bäuml & Lambert, 2009

Schätzung der Effektstärken von Risikofaktoren (Jones & Tarrant, 1998)

Expositionsperiode des Risikos	Risikofaktor	Ungefähre Effektstärke
Gene	MZ-Zwilling einer/s schizophren Erkrankten	46
	DZ-Zwilling einer/s schizophren Erkrankten	14
	Geschwister oder Kind einer/s schizophren Erkrankten	10
Schwangerschaft & Geburt	Prä- und perinatale Komplikationen	2
Postnatal	Virusinfekte des Gehirns	ca. 2
Substanzmissbrauch vor 15. Lj.	Cannabis	ca. 2

School violence
Bullying/Cyberbullying Accident
Natural Disaster **Community violence**
Fires Homelessness
Serious illness Combat injury of a loved one
Abuse Crime **Neglect**
Loss of a loved one
Violence within the family
Living in or escaping from a war zone Economic stress/poverty
Act of terrorism **Injury**

Traumaerfahrungen

Historisches



- Nach Weltkriegen und Vietnamkrieg:
 - „Kriegsneurosen“, mit Aggressionsausbrüchen, Alpträumen, Flashbacks, Schreckhaftigkeit, Verlust von Alltagsfunktionen
 - häufig als Schizophrenie diagnostiziert und behandelt
- Ab 1980 Diagnose PTBS (Einführung von PTBS im DSM III)

Einige Konzeptuelle Überschneidungen

PTBS	Paranoid-halluzinatorische Schizophrenie
Reale traumatische Erlebnisse (z.B. Verfolgung) führen zu dauerhafter pathologischer Angst, Gefühl des Bedrohtseins und übertriebener Wachsamkeit	Nichtreale/wahnhaftige Vorstellungen von Bedrohung/Verfolgung und Wahnstimmung führen zu Angst
Intrusives Wiedererleben von vergangenen realen Ereignissen in Erinnerungen und Flashbacks, z.B. Hören, Sehen, Riechen, Fühlen; Hier-und-Jetzt-Gefühl	Nichtreale als echt erlebte Sinneswahrnehmungen (Stimmen, Geräusche, Gerüche, Berührungen), die im Licht des Verfolgungswahns interpretiert werden
Vermeidung von Angstauslösern führt zu Rückzug, Desinteresse, emotionaler Abstumpfung, Verlust an emotionaler Schwingungsfähigkeit	Negativsymptome führen zu emotionaler Verflachung, Antriebslosigkeit, sozialem Rückzug
Übertriebene Wachsamkeit und Erwartung von Gefahren	Misstrauen und Verfolgungsideen

Kindheitstrauma bei Schizophrenie

Review article

Childhood trauma, psychosis and schizophrenia: a literature review with theoretical and clinical implications

Read J, van Os J, Morrison AP, Ross CA. Childhood trauma, psychosis and schizophrenia: a literature review with theoretical and clinical implications.

Acta Psychiatr Scand 2005; 112: 330–350. © 2005 Blackwell Munksgaard.

Objective: To review the research addressing the relationship of childhood trauma to psychosis and schizophrenia, and to discuss the theoretical and clinical implications.

Method: Relevant studies and previous review papers were identified via computer literature searches.

Results: Symptoms considered indicative of psychosis and schizophrenia, particularly hallucinations, are at least as strongly related to childhood abuse and neglect as many other mental health problems. Recent large-scale general population studies indicate the relationship is a causal one, with a dose-effect.

Conclusion: Several psychological and biological mechanisms by which childhood trauma increases risk for psychosis merit attention. Integration of these different levels of analysis may stimulate a more genuinely integrated bio-psycho-social model of psychosis than currently prevails. Clinical implications include the need for staff training in asking about abuse and the need to offer appropriate psychosocial treatments to patients who have been abused or neglected as children. Prevention issues are also identified.

**J. Read¹, J. van Os^{2,3},
A. P. Morrison^{4,5}, C. A. Ross⁶**

¹Department of Psychology, The University of Auckland, Auckland, New Zealand, ²Department of Psychiatry and Neuropsychology, Maastricht University, Maastricht, The Netherlands, ³Division of Psychological Medicine, Institute of Psychiatry, London, ⁴Department of Psychology, University of Manchester, Manchester, ⁵Psychology Services, Bolton Stafford and Trafford Mental Health Partnership, Manchester, UK and ⁶Colin A. Ross Institute for Psychological Trauma, Richardson, TX, USA

Key words: child abuse; trauma; psychosis; schizophrenia; hallucinations; delusions; literature review

John Read, Department of Psychology, The University of Auckland, Private Bag 92019, Auckland, New Zealand.
E-mail: j.read@auckland.ac.nz

Accepted for publication August 19, 2005

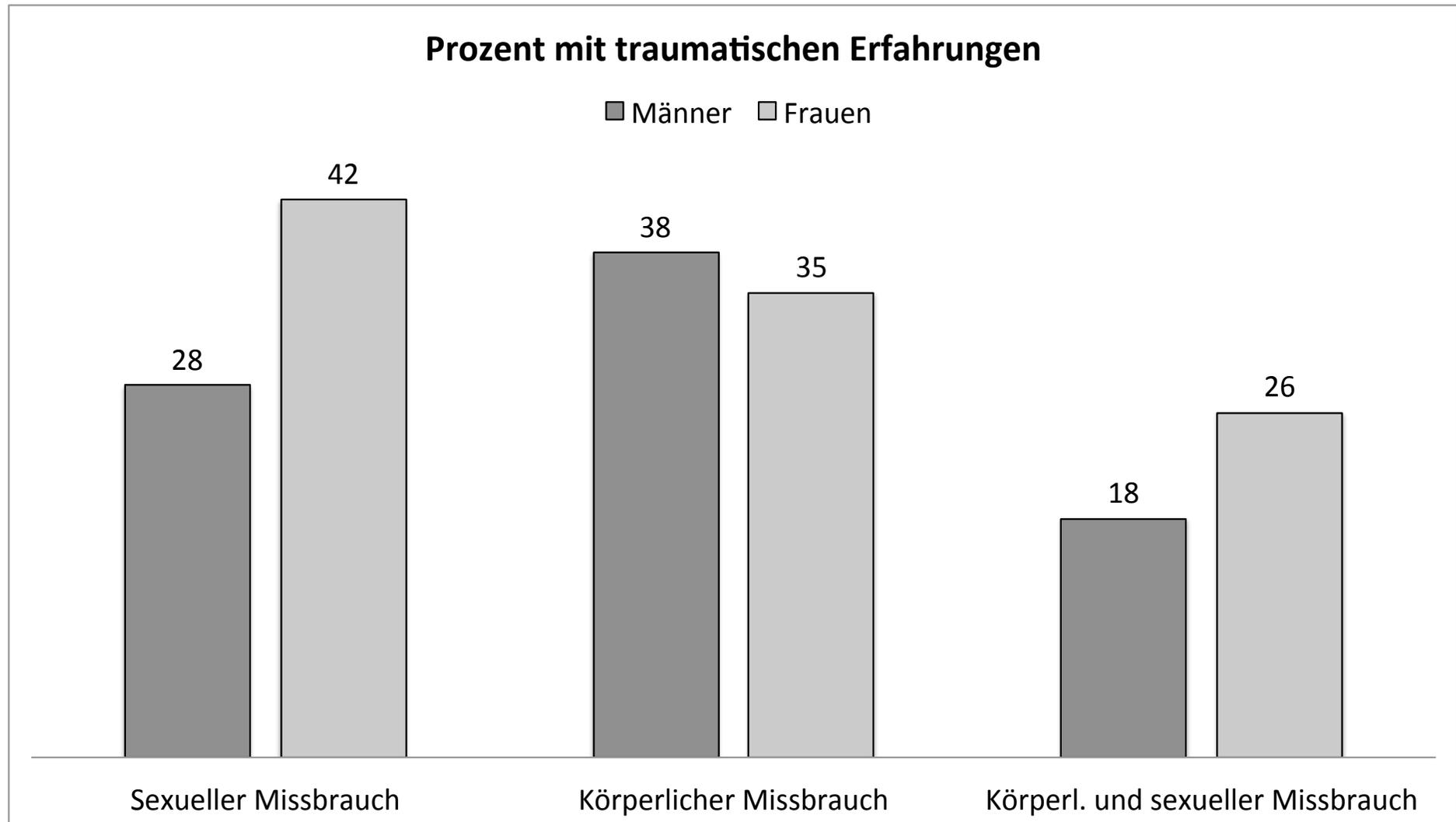
Summations

- Child abuse is a causal factor for psychosis and 'schizophrenia' and, more specifically, for hallucinations, particularly voices commenting and command hallucinations.

Trauma bei Schizophreniepatienten

Reanalyse über 20 Studien aus Read et al., 2005, (Morgan & Fisher, 2007)

>800 Patienten mit enger Definition von Schizophrenie



Häufigkeit von Schizophrenie/Psychosen bei Traumaerfahrungen

Trauma	USA (NCS)		GB (BPMS)	
	Anteil Psychose	OR	Anteil Psychose	OR
0	20 von 4.671	-	14 von 4.858	-
1	8 von 798	2,53*	14 von 2.489	1,91*
2	5 von 197	6,63**	10 von 808	5,05**
3	4 von 70	15,49**	15 von 226	30,04**
4	1 von 19	19,16**	5 von 80	25,47**
5	3 von 17	53,26**	2 von 11	160,37**
Total	41 von 5.782		60 von 8.572	

Traumaerfahrungen bei Psychosepatienten im ZfP Reichenau

(Schalinski et al., 2015, 2017, 2018)

Diagnosen: ICD-10 F20 – F29

Traumaerfahrungen: MACE (Teicher & Parigger, 2011; Isele et al., 2014)

Psychotische Symptome: PANSS (Kay et al., 1987)

Komorbide Störungen

Ziele der Studien:

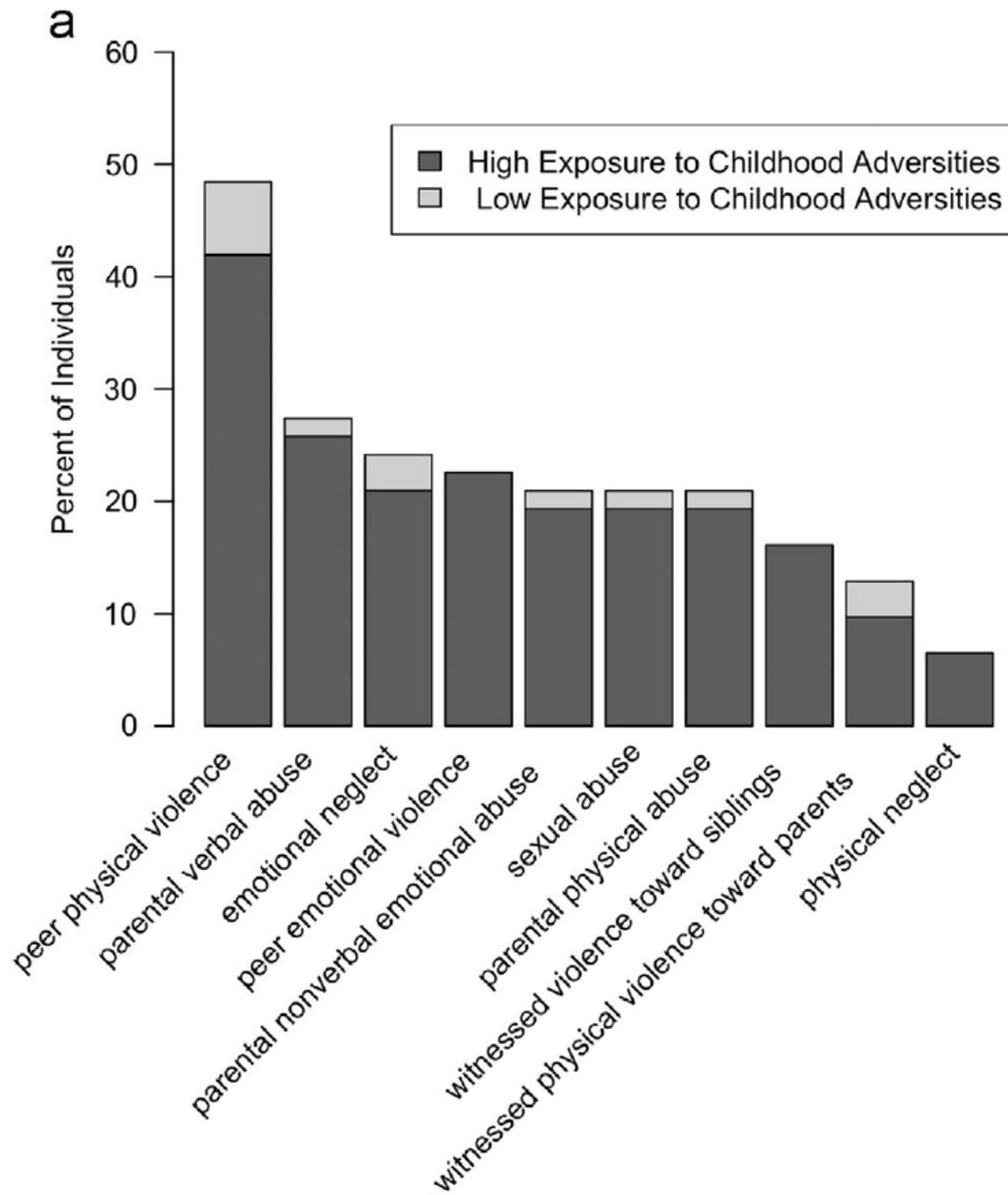
Korrelation von aktuellen psychotischen Symptomen mit

Traumaerfahrungen aus der Kindheit

Verlauf der Symptomremission in einer Behandlungsphase bei hoch- vs.

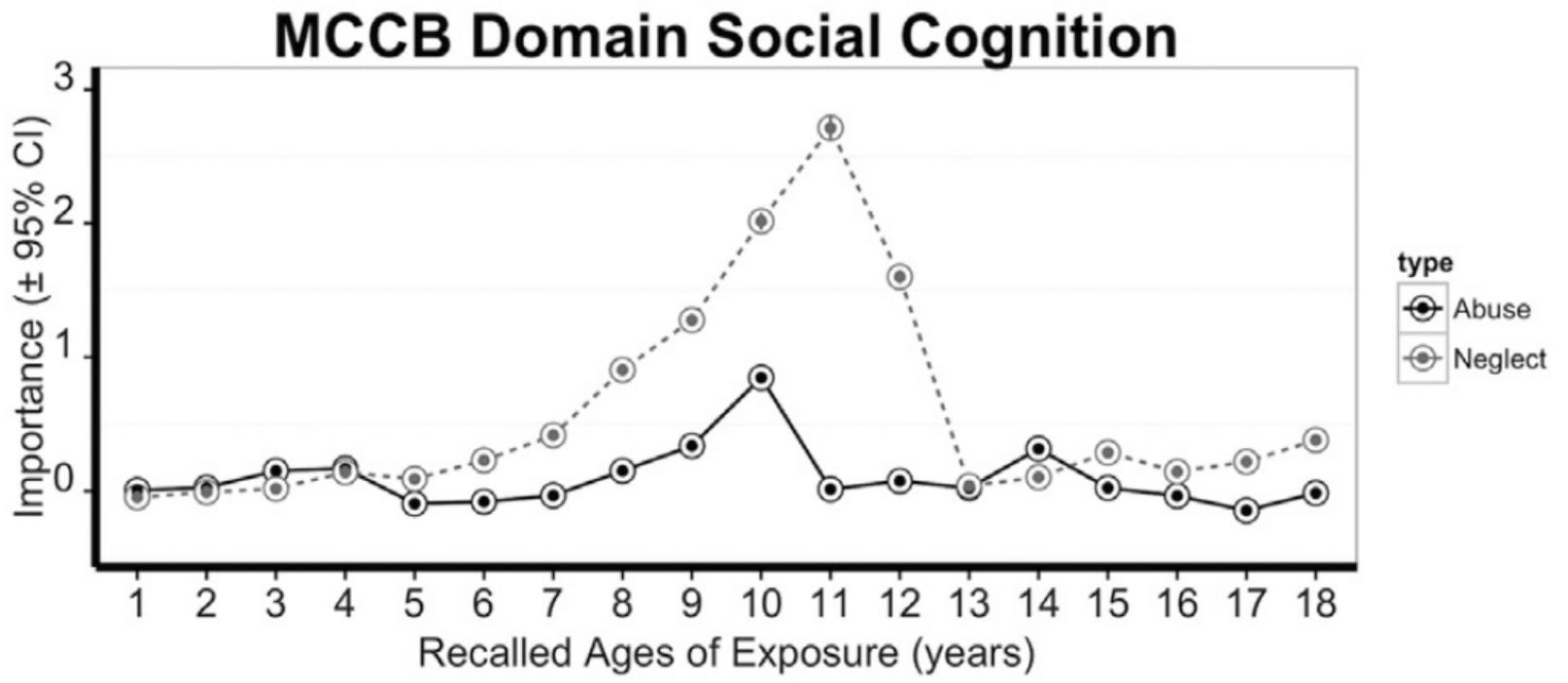
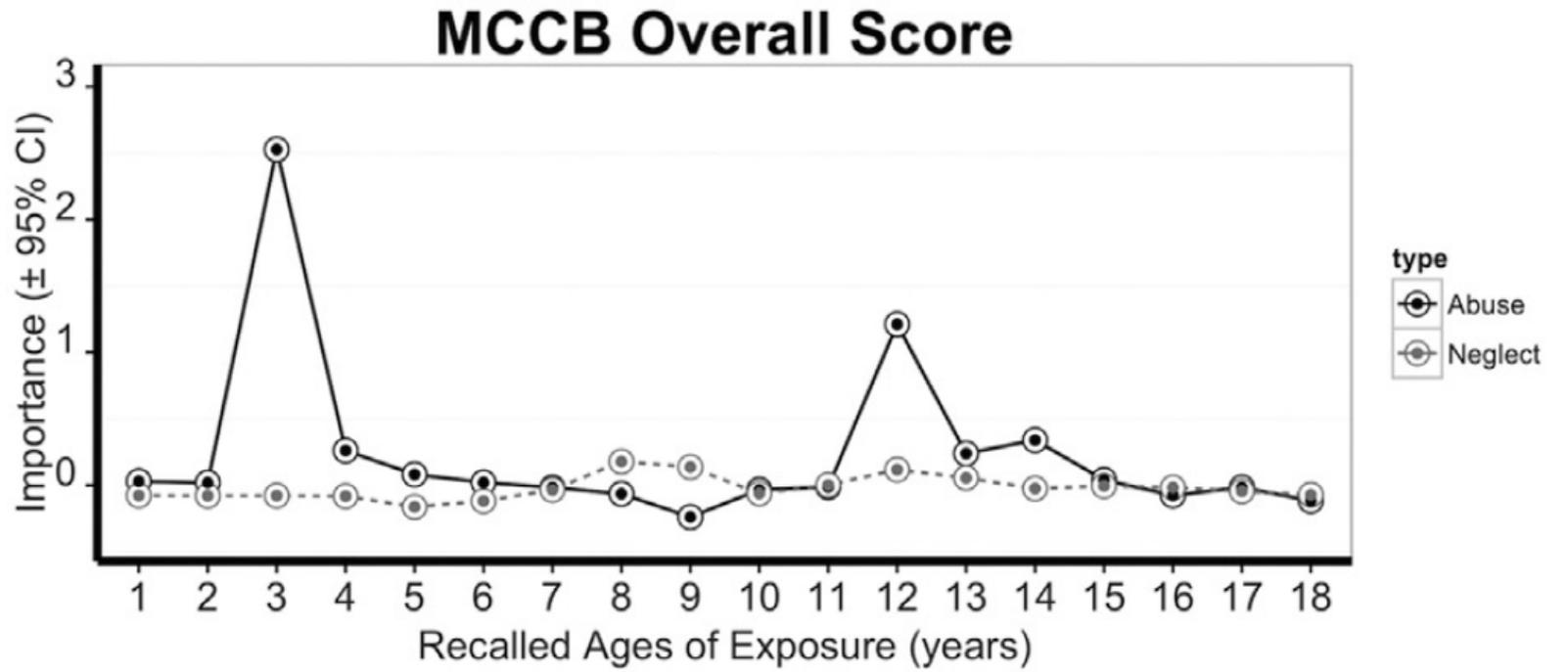
Niedrigtraumatisierten Patienten

Schalinski
et al., 2015



Schalinski et al., 2017:

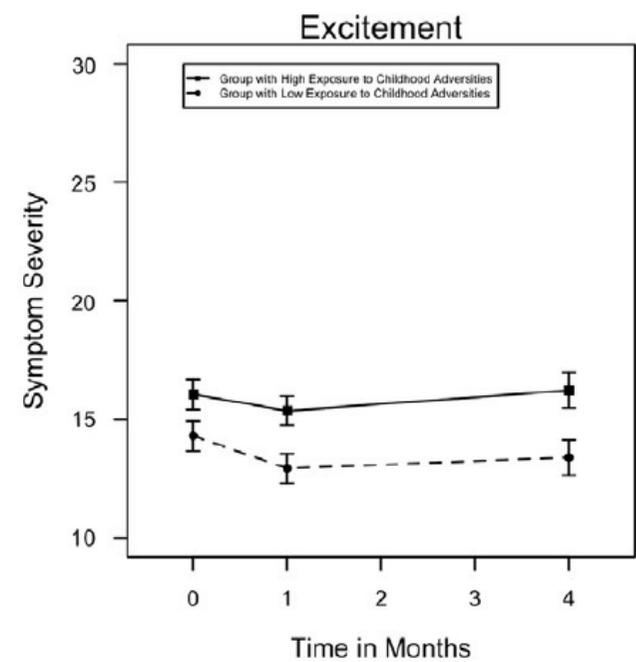
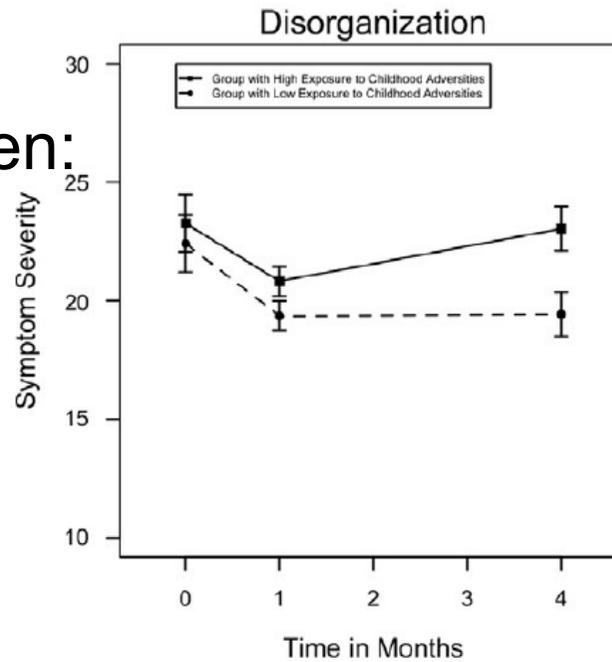
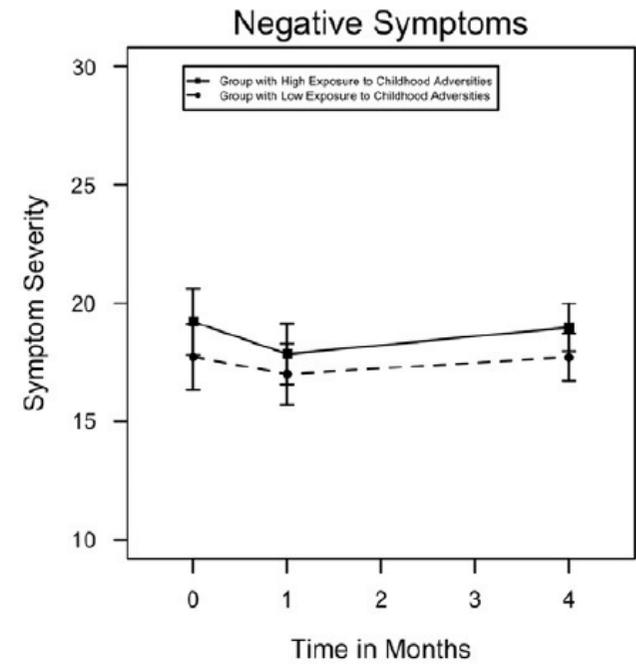
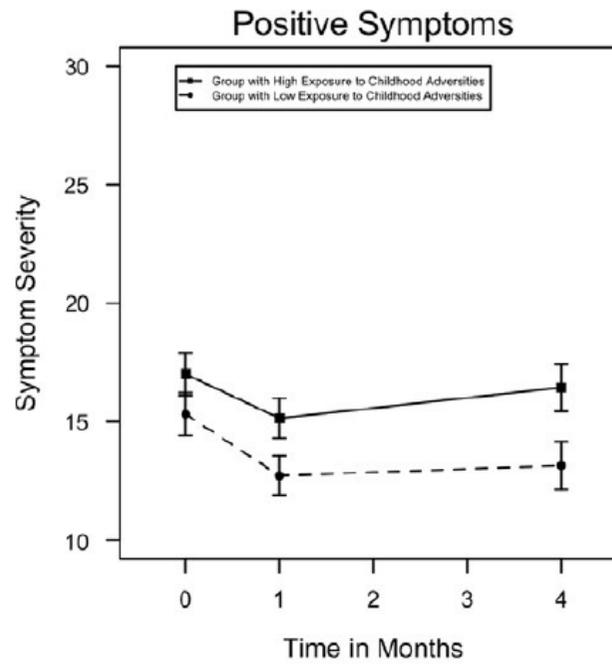
168 Patienten



Schalinski et al., 2015

Komorbide Störungen:

Low Trauma: 1/29
High Trauma: 12/33
(PTSD: 4)
 $p < .001$



Shelvin et al., 2008

Table 4. Estimates of Hierarchical Binary Logistic Regression Predicting Psychosis Based on the NCS and BPMS

Variable	NCS, OR (95% CI)	BPMS, OR (95% CI)
Age	0.98 (0.95–1.01)	1.00 (0.98–1.01)
Sex	0.87 (0.43–1.75)	0.61* (0.37–0.99)
Education	1.18 (0.83–1.68)	1.31* (1.03–1.66)
Employment	0.57 (0.28–1.14)	0.52* (0.28–0.96)
Living arrangements	0.72 (0.25–2.10)	0.68 (0.41–1.12)
Income	0.89 (0.64–1.25)	0.49** (0.32–0.76)
Ethnicity	0.52 (0.26–1.04)	1.03 (0.40–2.64)
Urbanicity	1.91 (0.90–4.05)	2.65** (1.35–5.19)
Alcohol	0.93 (0.37–2.32)	0.86 (0.49–1.50)
Drugs	1.18 (0.35–3.90)	0.95 (0.36–2.54)
Depression	7.14** (3.55–14.37)	4.70** (2.68–8.27)
No traumas		
1 trauma	1.62 (0.69–3.75)	1.70 (0.86–3.33)
2 traumas	3.37* (1.21–9.33)	4.31** (2.10–8.87)
3 traumas	7.42* (2.34–23.47)	18.01** (8.91–36.40)
4 traumas	7.71* (1.22–48.53)	7.91** (2.61–23.91)
5 traumas	30.16** (7.23–125.7)	192.97** (50.58–736.18)

Note: Abbreviations are explained in the first footnote to Table 1. OR, odds ratios; CI, confidence interval. * $P < .05$; ** $P < .01$.

PTBS bei Schizophrenie

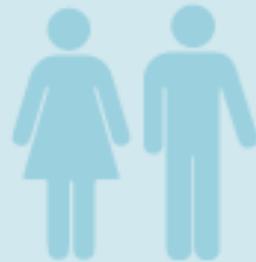
- Wird oft übersehen; wenige Studien
- Mueser et al. (1998): 275 Pat. mit Schizophrenie oder Bipolarer Störung
 - bei 98% mind. ein Trauma
 - bei 43% PTBS vorhanden
 - bei 2% als Diagnose in Patient-Akte
- Problem: Aussagen über Trauma und PTBS bei Personen mit Störungen des Denkens und der Wahrnehmung



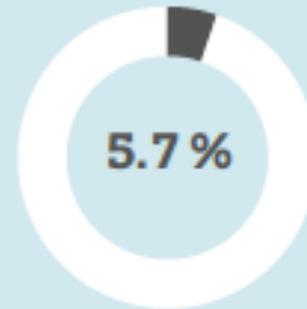
Verfügbarkeit von Drogen

Cannabis

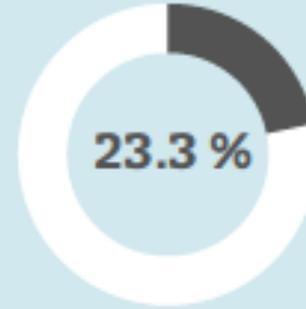
Adults
(15–64)



Used:
Last year: 19.3 million



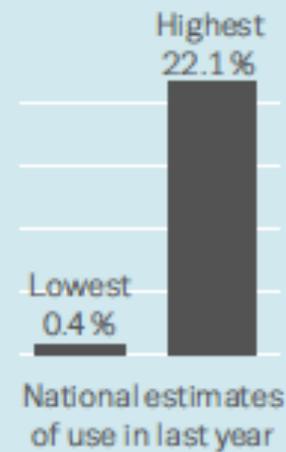
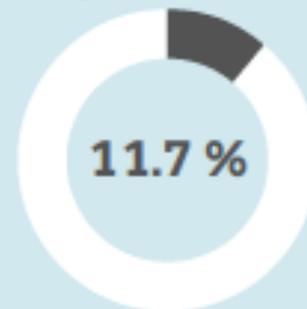
Lifetime: 78.9 million



Young adults
(15–34)



Last year: 14.6 million



GESCHÄTZTER PROZENTWERT FÜR CANNABISSMISSBRAUCH & ABHÄNGIGKEIT BEI DER UNTER- SUCHTEN BEVÖLKERUNG...

 **0,5%** CANNABIS

0,2%

 **KOKAIN**

0,1%

 **AMPHE-
TAMINE**

Die Drogenbeauftragte
der Bundesregierung,
2015

USA - ECA-Study (1980 – 1984)

- Lebenszeitprävalenz
 - Psychische Störung: 23%
 - Irgendeine Suchterkrankung: 17%
- Erhöhtes Risiko für psychiatrische Störung
 - Bei Drogenabhängigkeit: 4.5 x
 - Bei Alkoholabhängigkeit: 2.3 x
- Erhöhtes Risiko für Suchterkrankung:
 - Depression: x 2
 - Panikstörung: x 3
 - Schizophrenie: x 5
 - Bipolare Störung: x 7
 - Antisoziale Persönlichkeitsstörung: x 30

Theorien zur Erklärung der Komorbidität (Mueser et al., 1998)

- Modell des Gemeinsamen Faktors:
 - Sucht und Schizophrenie von unabhängigem dritten Faktor verursacht
- Modell des Sekundären Substanzkonsums:
 - **Selbstmedikation der Prodromalsymptomatik**
 - **Selbstmedikation der Negativsymptomatik**
 - **Selbstmedikation der Medikamentennebenwirkung**
 - ...
- Modell der Sekundären Psychiatrischen Erkrankung:
 - Substanz ist Ursache der Schizophrenie
 - Substanz ist Auslöser der Schizophrenie
- Zweidirektionale Modelle

**Dopaminergic
projections**

PFC

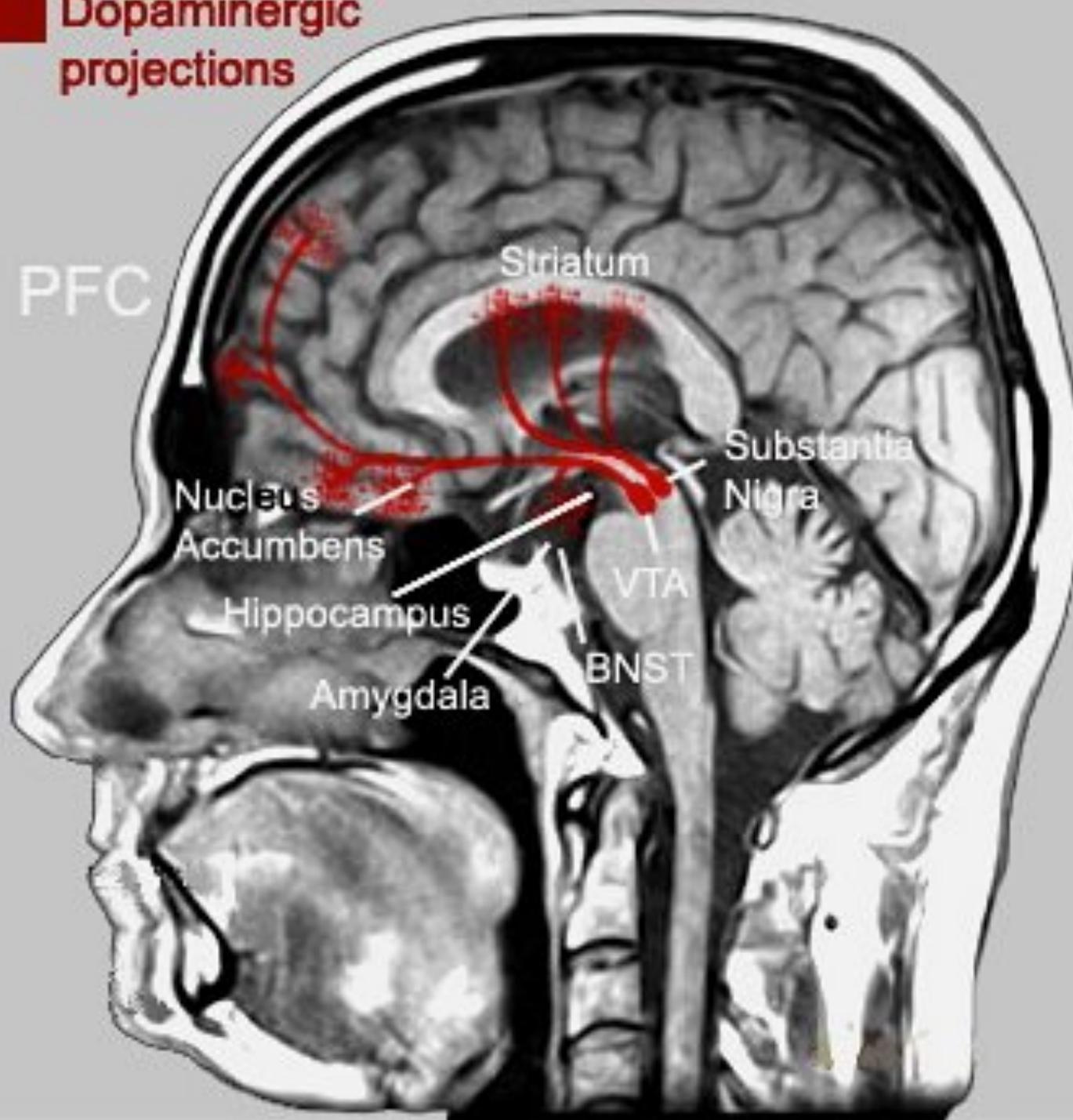


Bild: Guillin &
Laruelle, 2005

Same brain
structures
involved in
positive
psychotic
symptoms and
addiction

A word cloud centered around cannabis-related terms on a dark green background. The words vary in size and color (white and light green). The most prominent words are **CANNABIS**, **THC**, **WEED**, **HASHISH**, and **MARIJUANA**. Other visible words include **GRASS**, **COFFEESHOP**, **JOINT**, **DRUGS**, **GANJA**, **BUD**, **LEISURE**, **NATURAL**, **ILLEGAL**, **STRONG**, **WATERPIPE**, **SPLIFF**, **SMOKE**, **PSYCHOACTIVE**, **YOUTH**, **BONG**, **SOFT**, **FLOWER**, **CRYSTALS**, **SUBSTANCE**, **HEADSHOP**, **JAMAICA**, **REGGAE**, **HARD**, **SKUNK**, **CIGARETTE**, **SENSEMILIA**, **ORGANIC**, **RASTA**, **STONED**, **PLANT**, **HAZE**, **CULTURE**, **PSYCHOTROPIC**, **LEAF**, **BRAIN**, **EFFECTS**, **SOCIETY**, **GROWER**, **LEGALIZATION**, **SMOKER**, **GROW**, **RESIN**, **SEED**, **LEAF**, **GROWER**, **LEGALIZATION**, **SMOKER**, **GROW**, **RESIN**, **SEED**.

HASH

**HASH
(SALGSPAKKER)**

HASH

**POT,
MARIHUANA**

SKUNK





Swedische Rekrutenstudie

ANDRÉASSON ET AL., 1987 (10 J)

MANRIQUE-GARCIA ET AL., 2012 (25 J.)

Manrique-Garcia et al., 2012

- 50.087 Rekruten aus Schweden (18 – 19 Jahre) werden 37 Jahre nachverfolgt
- Cannabis vor Rekrutierung wird in Beziehung gesetzt zu Schizophrenie und Psychosenrisiko später
- Menge des Konsums als Prädiktor
- Cannabis-Einfluss lässt mit der Zeit nach
- Bei enger Definition von Schizophrenie (F20) ist der Einfluss deutlicher als bei weiter Definition (ungefähr F2)



Cannabis und Schizophrenie

	Anzahl	Fälle mit Schizophrenie (%)	Adjustiertes Risiko (OR, CI95%)
Niemals THC	37.328	255 (0,7%)	1
Jemals THC	4.615	67 (1,5%)	1,8 (1,3 – 2,5)
> 50 x THC	767	32 (4,2%)	3,7 (2,3 – 5,8)

THC – Ursache für Psychose? Moore et al., *The Lancet*, 2007



- Grenzen der Aussagekraft:
 - Publication bias
 - Messprobleme (THC, Psychose)
 - Konfundierende Faktoren:
 - Vorbestehende psychische Probleme
 - Underreporting von Drogenkonsum
 - Unklare THC-Effekte: akut vs. längerdauernd
- Schlussfolgerung :
 - Kein Nachweis von Kausalität möglich, auch wenn Indizien dafür (und andere dagegen) sprechen
 - **Aber: wenn THC Psychosen verursachen würde, dann: 14% von psychotischen Störungen unter jungen Patienten**
 - Daher: Warnung vor THC-Konsum

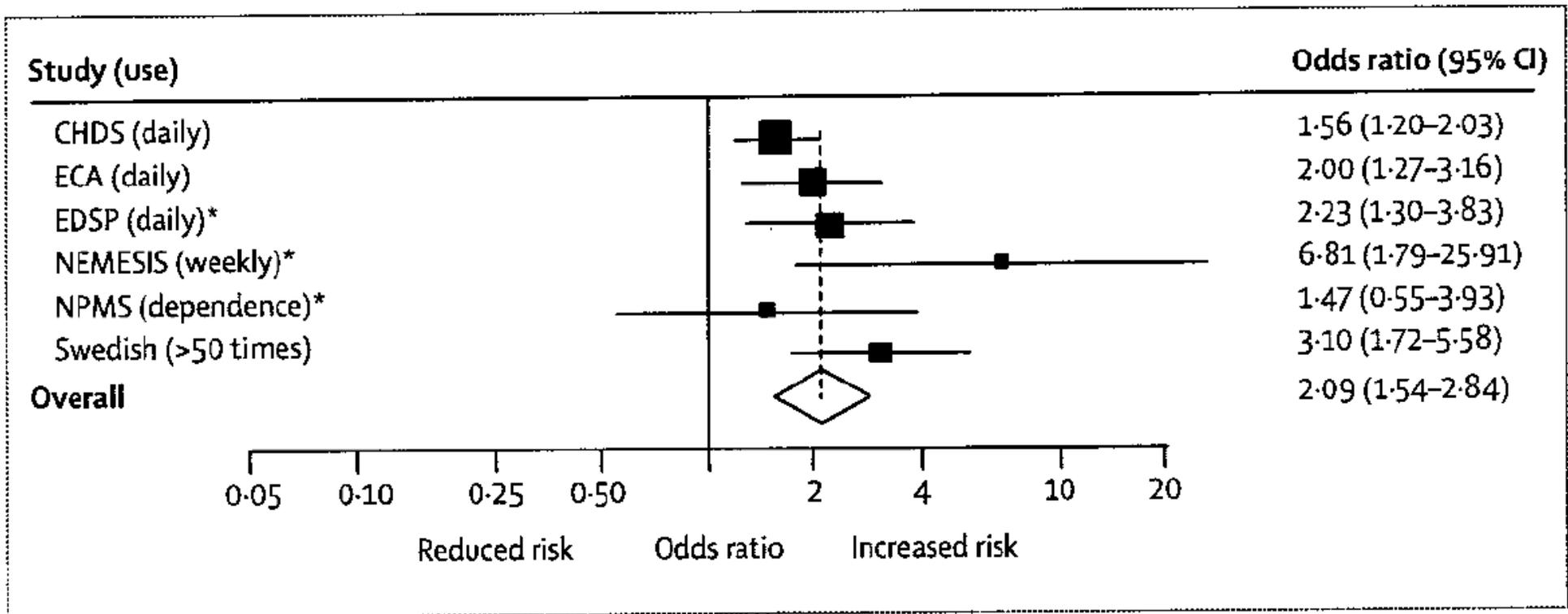


Figure 2: Forest plot showing adjusted odds ratios and 95% CI for any psychosis outcome according to most frequent use of cannabis in individual studies

*Results were not adjusted for other drug use.

Moore et al., 2007

Amphetamin Dextroamphetamin



Speed
Pep
Grease
Dynamite
Thrusters

Methamphetamin (MAP)



DEA

Freie Base/Kristall und
Hydrochlorid/Pulver
Meth, Crystal (Meth), Ice, Crank

Methamphetamine

Copyright 2000 Pillsbury Corp
www.atheurlabs.org



Ritalin[®]
50 Tabletten/N2

Verschreibungspflichtig
Zul.-Nr. 6094573.00.00

Ritalin[®]
Wirkstoff:
Methylphenidathydrochlorid

In der Originalpackung und
nicht über +25 °C lagern
Vor Feuchtigkeit schützen

NOVARTIS

Zentrales Stimulans

50 Tabletten/N2



Experimentelle Amphetamin-Psychose

Griffith et al., 1972:

8 male Amph-User

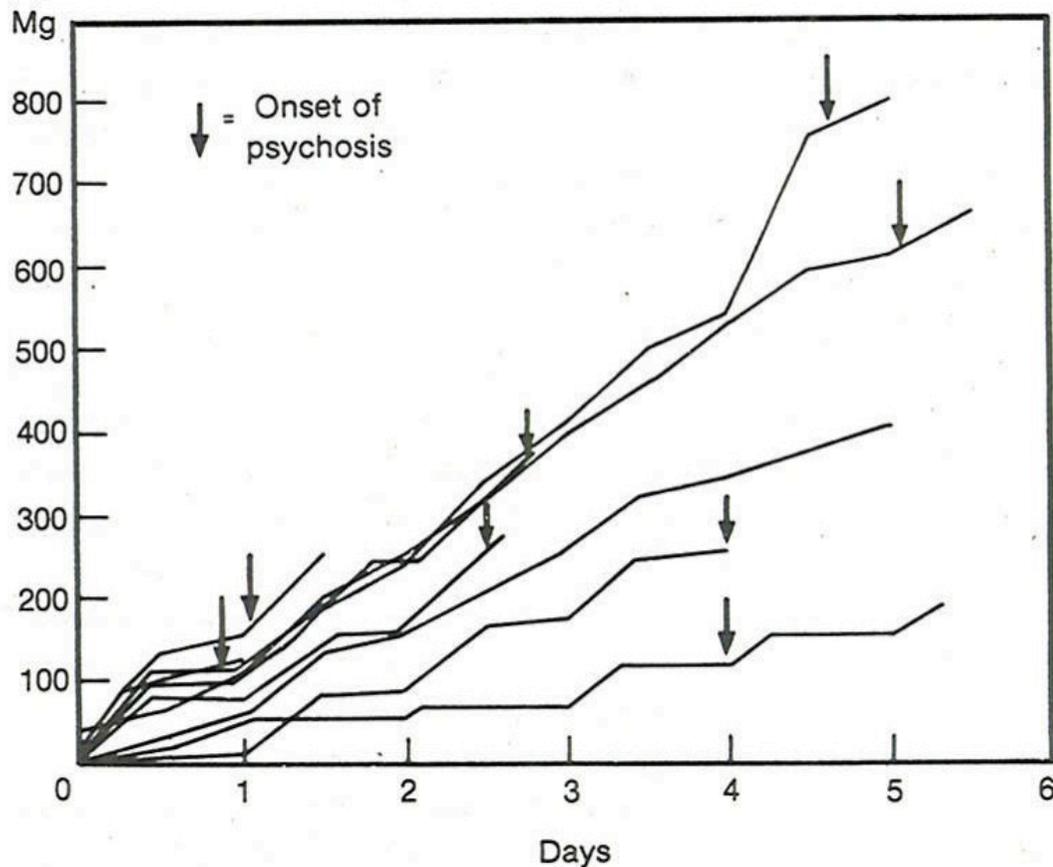
6 weeks drug-free

5 days with 5-15mg
AMPH every hour

Cumulative dose
>50mg: depression

All developed
psychosis

Fig 2.—Cumulative dosage of dextroamphetamine sulfate.



Modellpsychosen

(Marcotte et al., 2001)

- Dopamin:
 - Amphetamin-Modellpsychose
 - Behavioral Sensitization
- Serotonin:
 - LSD-Modellpsychose
 - Meskalin-Modellpsychose
- Glutamat:
 - Phencyclidin-Modellpsychose
 - Ketamin-Modellpsychose





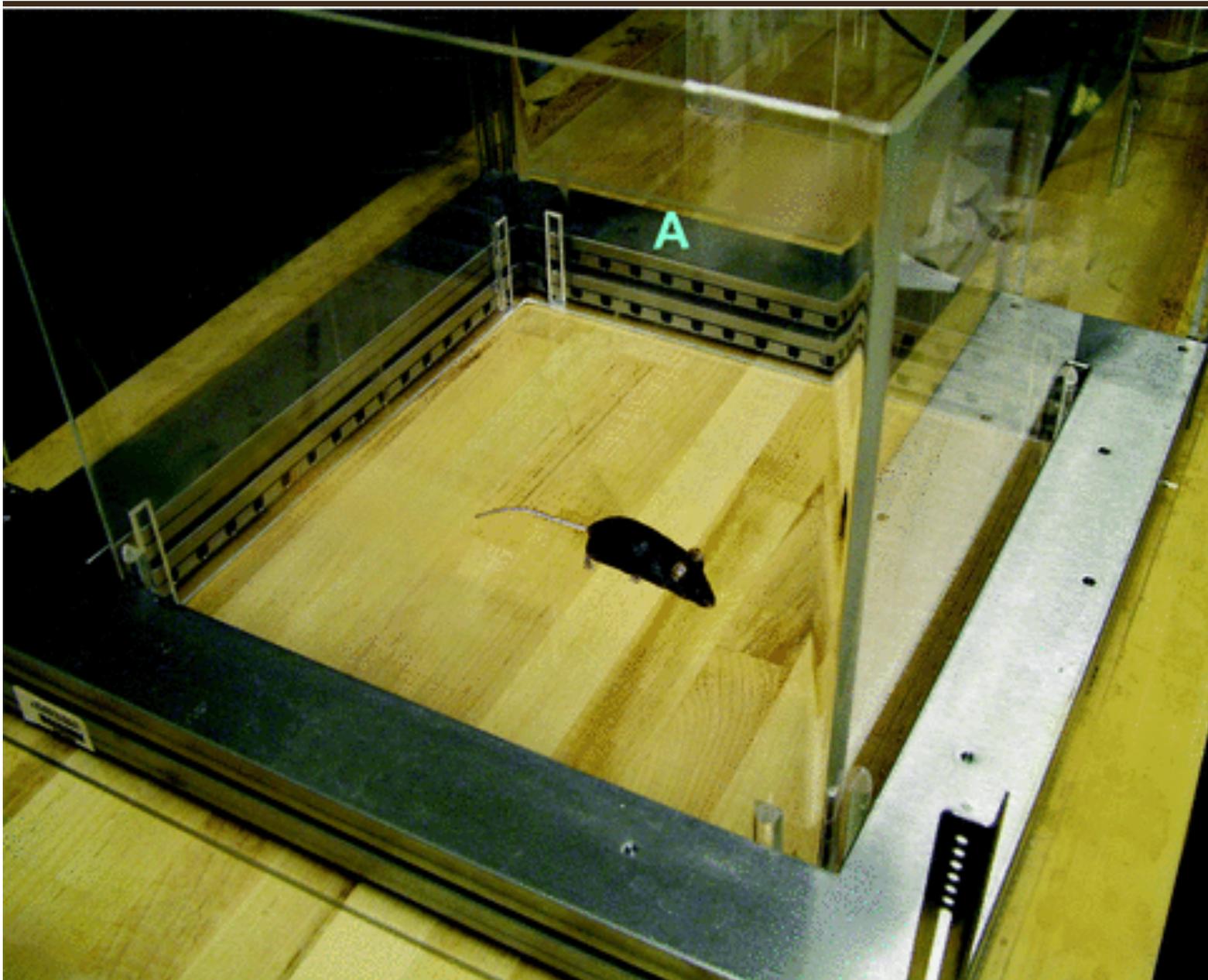
Sensitivierung

Was ist Sensitivierung?

Wiederholte Exposition führt zu einer verstärkten Reaktion des Organismus („Inverse Tolerance“)

Hauptkennzeichen des sensitivierten Zustands:

Bereitschaft zur Hyperreaktivität



Mouse in the open field, Van Meer and Raber, 2005

Behavioral Sensitization

(Kalivas & Stewart, 1991)

1. Intermittierend AMPH oder Stress

Initiation

des sensitivierten
Status

2. Latenzphase mit Toleranz

3. Erneute AMPH-/Stress-Exposition: DA-
Ausschüttung ↑

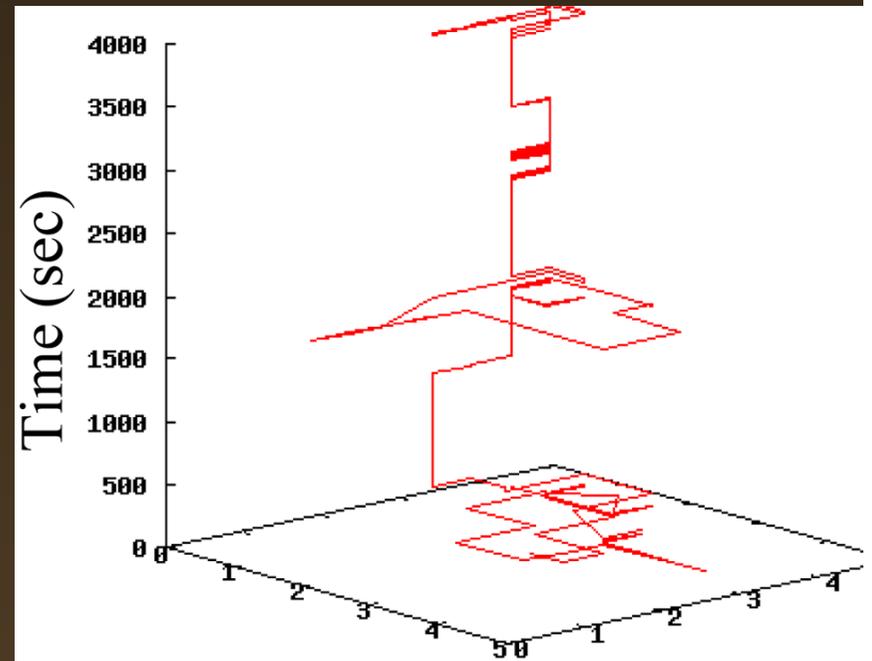
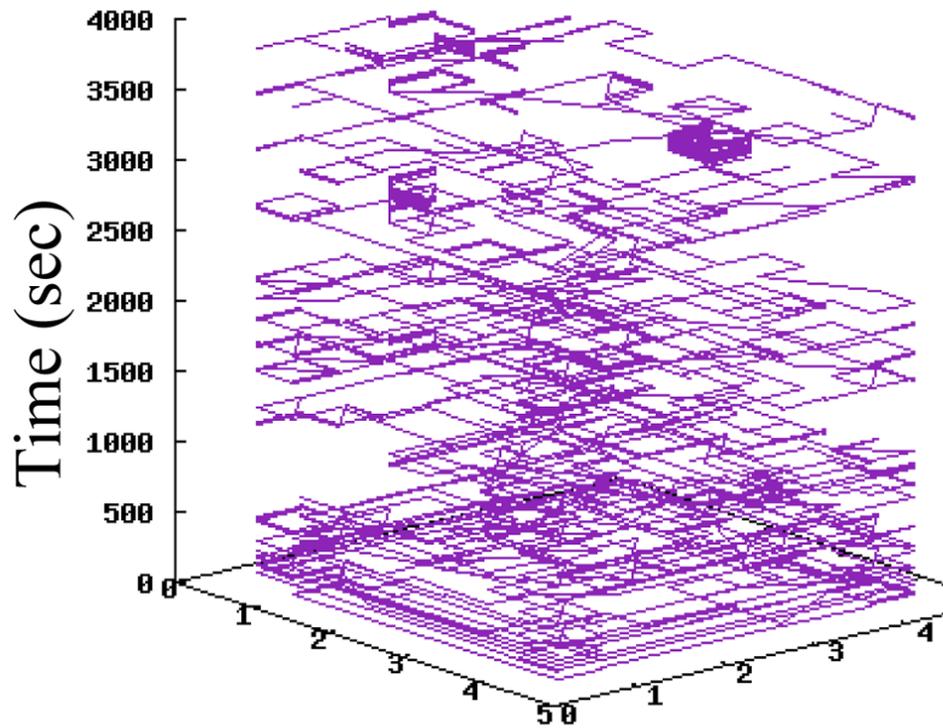
Expression

des sensitivierten
Status

Lange Dauer des sensitivierten Status

Registration of rat movement in the open field.

Koob et al., 2008



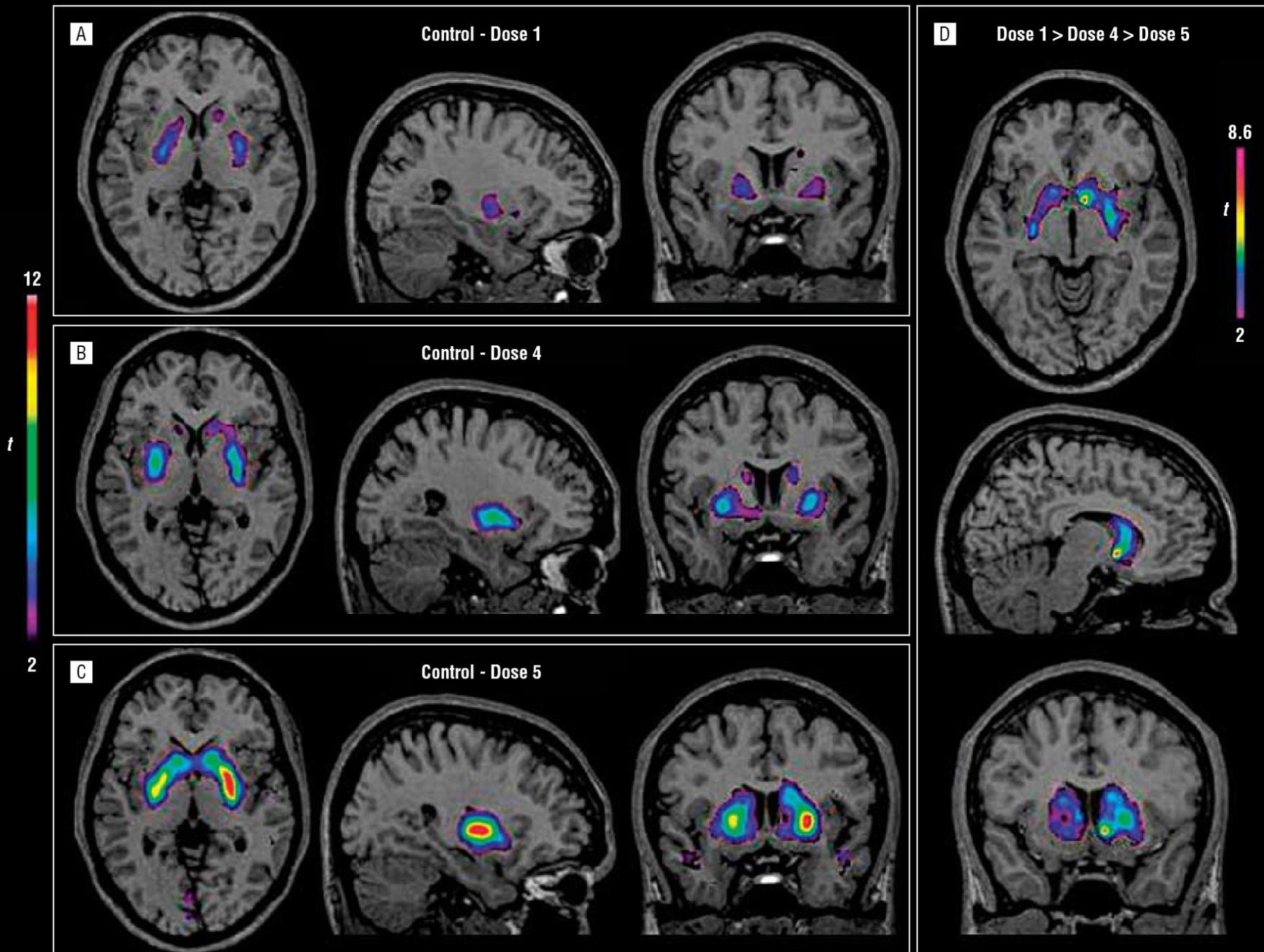


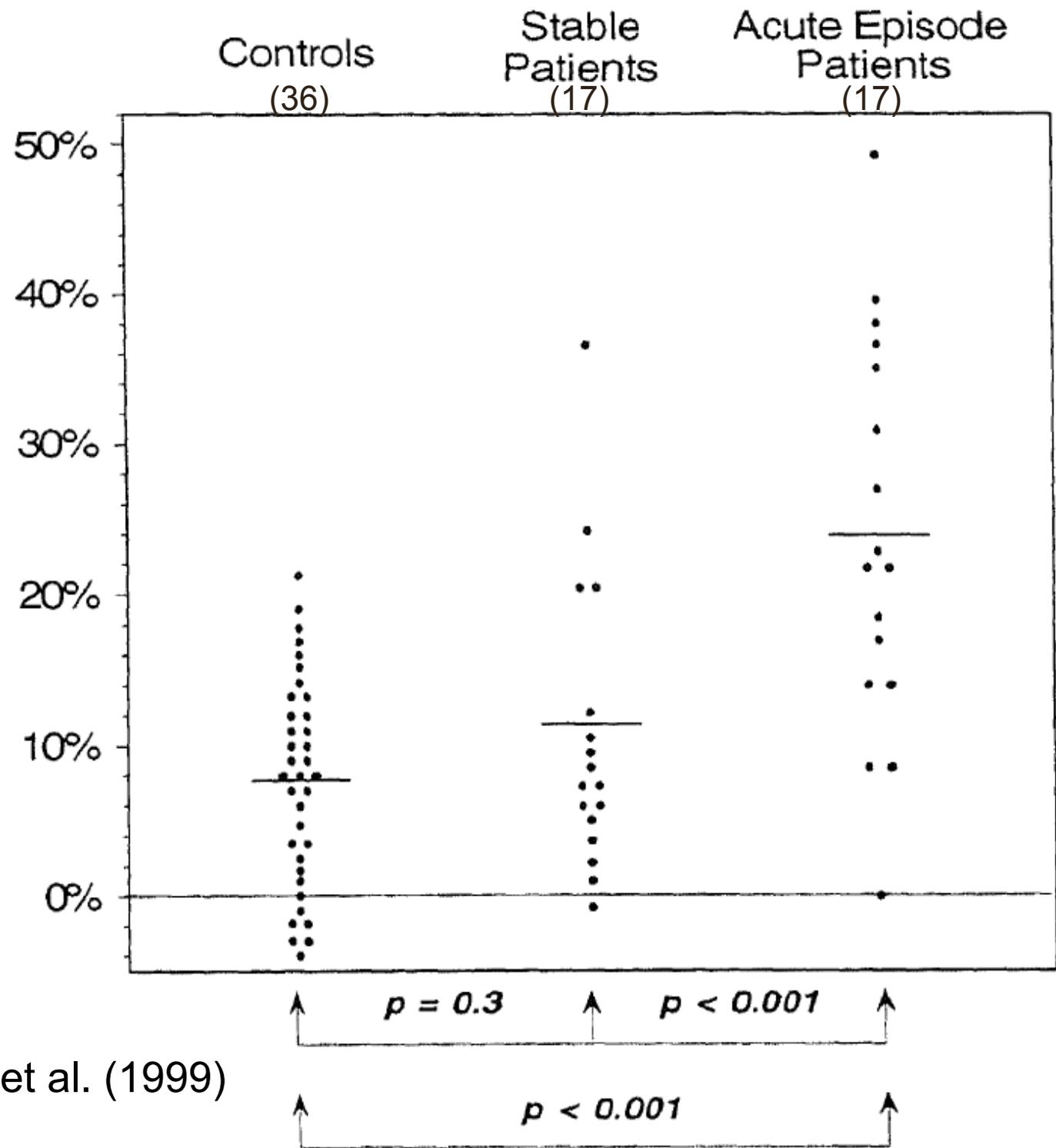
Figure 3. t -Statistical maps of [^{11}C]raclopride binding potential (BP) change illustrating a decrease in [^{11}C]raclopride BP after dose 1 (A), dose 4 (B), and dose 5 (C) amphetamine administrations (0.3 mg/kg by mouth) relative to the drug-free control condition (x, y, z=28, 2, 0). D, General linear model with dose as a regressor illustrating the progressive decrease in [^{11}C]raclopride BP as a factor of repeated amphetamine doses (x. v. z=9. 7. -6). Colored t -maps are overlaid on

Endogene Sensitivierung

(Lieberman, 1997; Laruelle, 2000)

- Theorie: Ein Gehirn ist in der Akutphase der Schizophrenie in einem sensitivierten Zustand
- d.h. Stress und AMPH lösen eine erhöhte Dopamin-Ausschüttung aus

$[^{123}\text{I}]\text{IBZM}$ displacement by amphetamine
(% baseline)



Laruelle et al. (1999)

**BEWIRKT TRAUMA
SENSITIVIERUNG?**

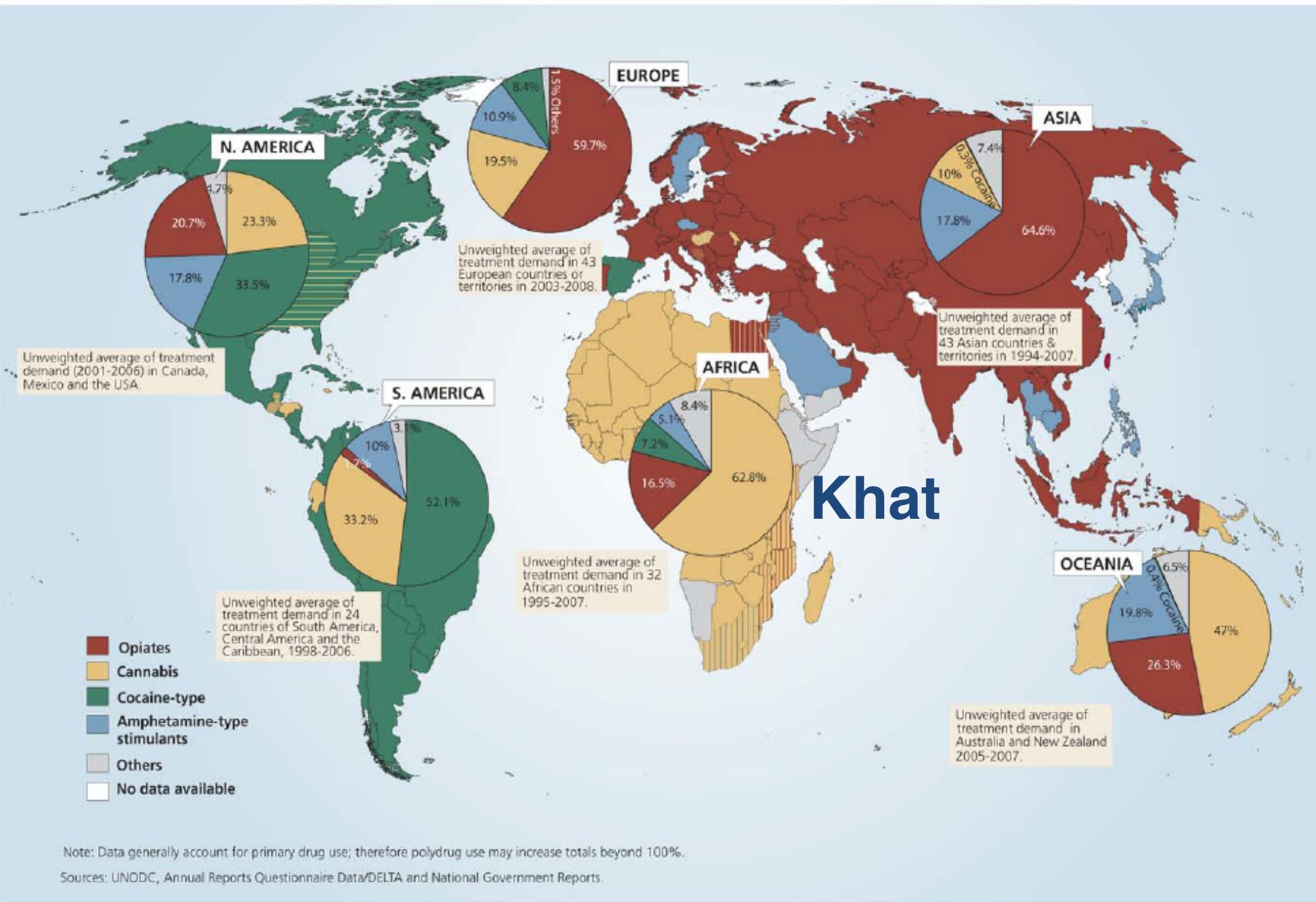
NCS

Querschnittsuntersuchung, retrospektiv
(Houston et al., 2008): USA, N = 5.877

Anteil von Personen mit psychotischen Störungen

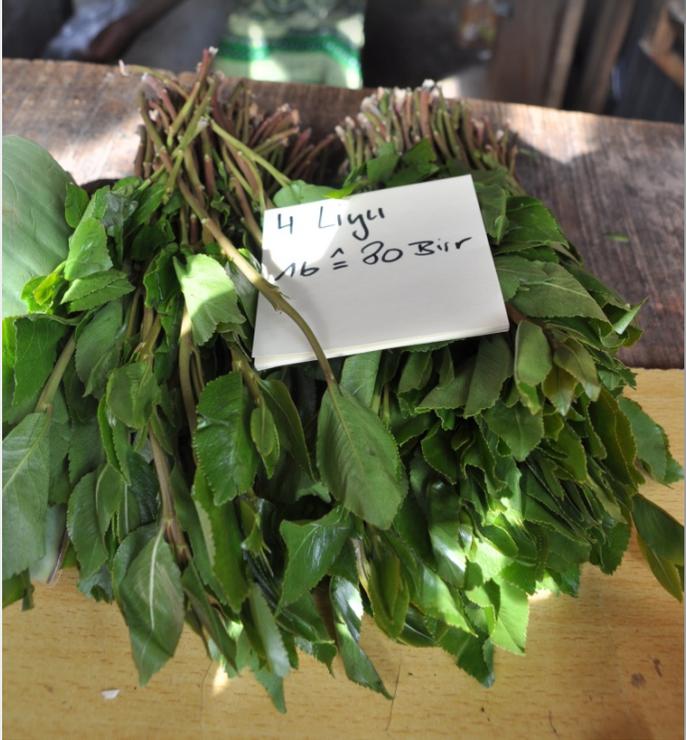
		Cannabis vor 16				p
		nein		ja		
		n	%	n	%	
Sexuelles Trauma in Kindheit	nein	26/4.854	0,5	4/605	0,6	Interaction <.001
	Ja	8/383	2,2	4/32	12,0	
Odds Ratios		1,80 (0,91 - 3,57)		11,96 (2,10 – 68,22)		
		p = .09		p = .01		

Main problem drugs (as reflected in treatment provided), 2007 (or latest year available)

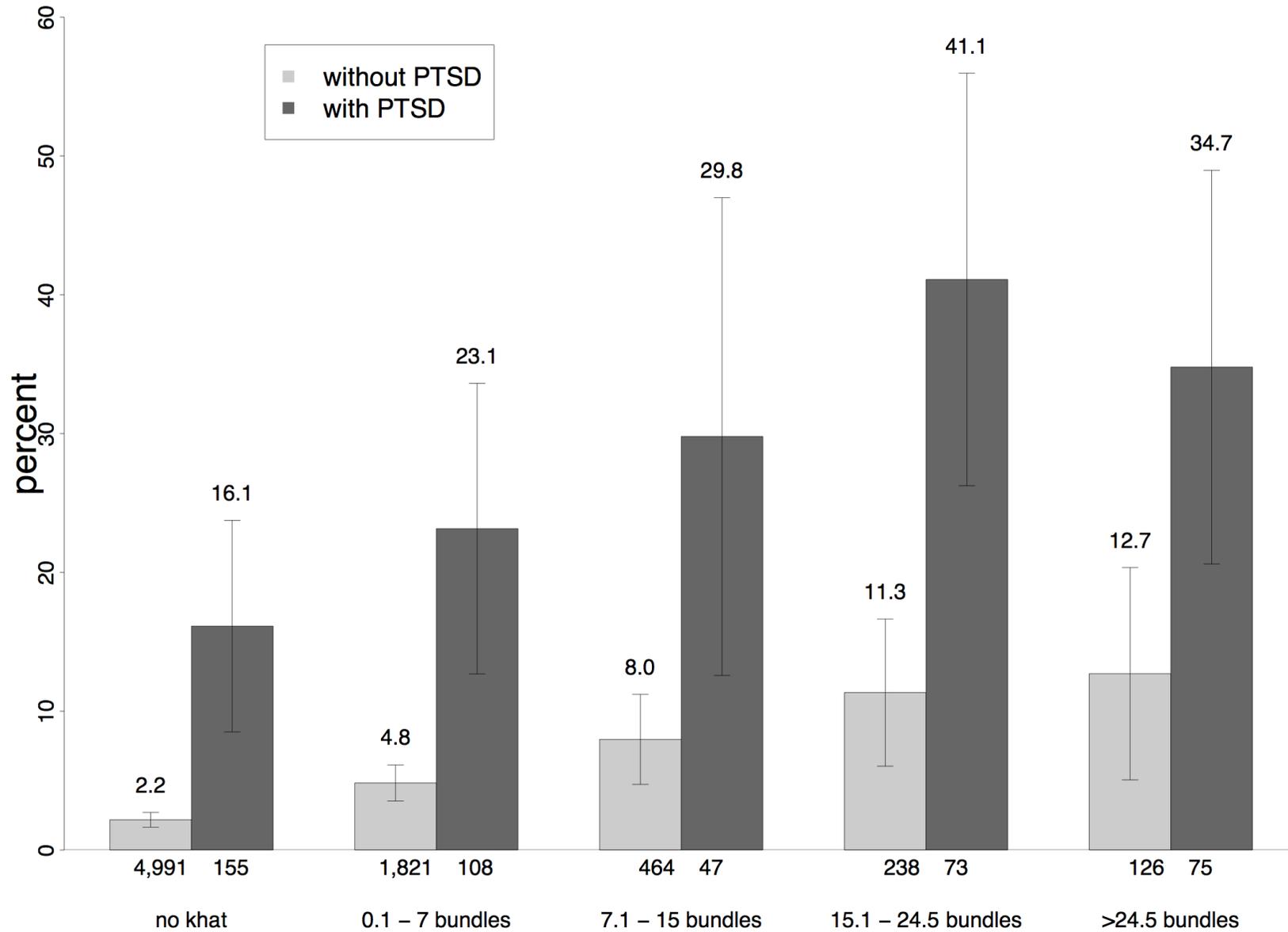




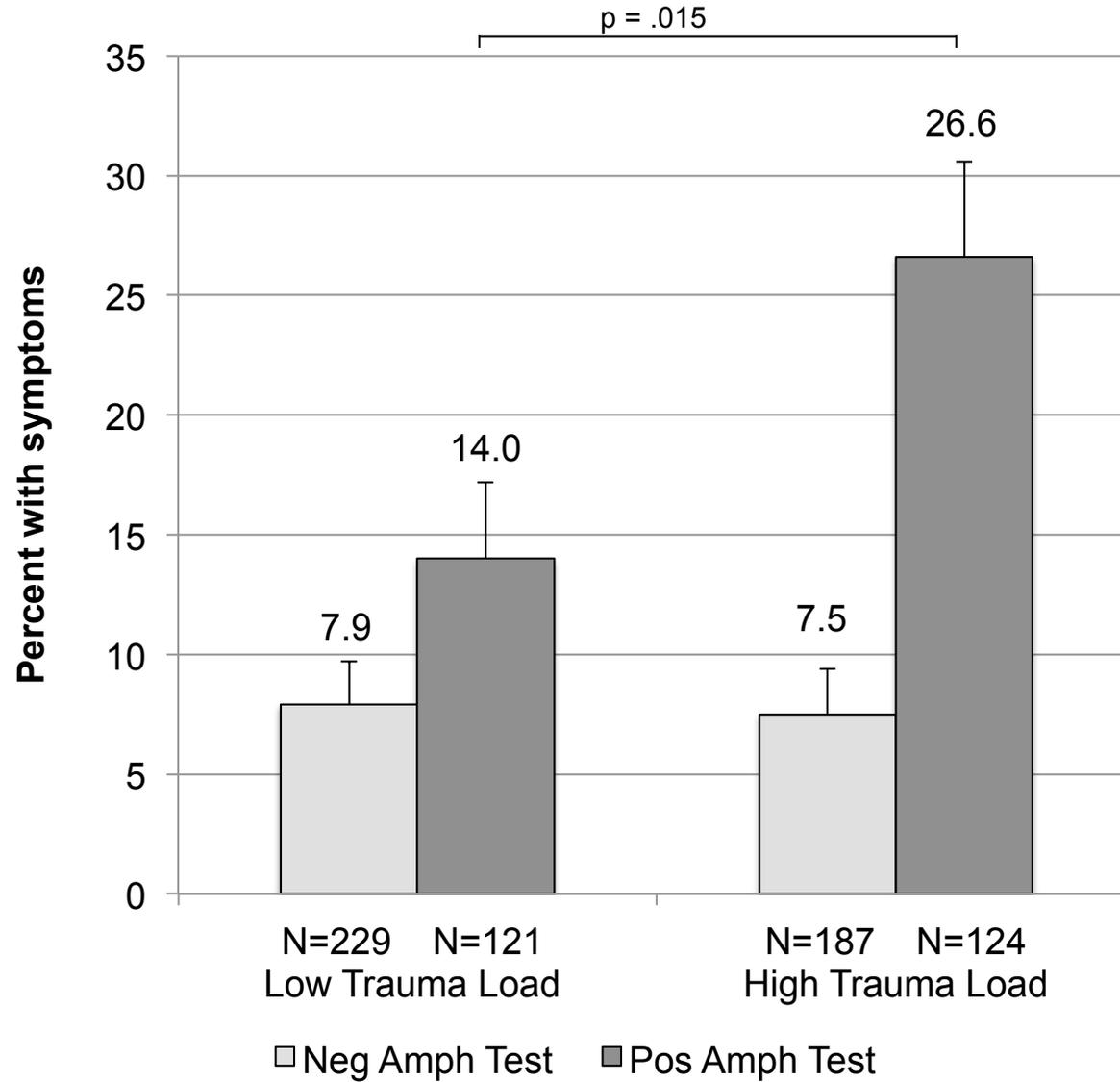
Ethiopia



Proportions and 99% CIs of respondents with paranoid symptoms in groups of khat users with and without PTSD



T3: Khat-related psychotic symptoms



Höherer Khatgebrauch kann die unterschiedlichen Prävalenzen nicht erklären

	Low Trauma Load		High Trauma Load		ANOVA
	Neg Test (229)	Pos Test (121)	Neg Test (187)	Pos Test (124)	
Khat bundles, last week, assessed by trained local interviewers (rainy season)	1.43 ± 1.60 (230)	3.11 ± 2.20 (121)	2.18 ± 3.47 (187)	3.54 ± 2.16 (124)	Trauma: p=.003 Khat Test: p<.001 Interaction: p=.411



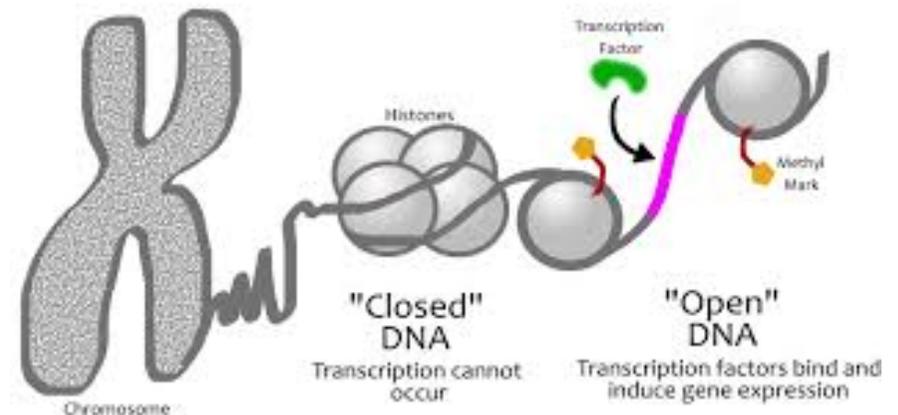
Diskussion

Umweltfaktoren haben Einfluss auf Entstehung und Verlauf von Schizophrenie

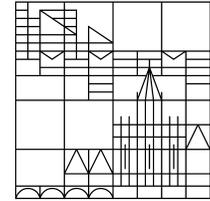
Kausalität kann aufgrund methodischer Probleme nicht nachgewiesen werden

Verständnis der Mechanismen noch gering, viel Forschung notwendig

Epigenetic



Universität
Konstanz



Vielen Dank

michael.odenwald@uni-konstanz.de