E. Gouzoulis-Mayfrank

Komorbidität Psychose und Sucht

E. Gouzoulis-Mayfrank

Komorbidität Psychose und Sucht

Grundlagen und Praxis

Mit Manualen für die Psychoedukation und Verhaltenstherapie

unter Mitarbeit von T. Schnell

Zweite, erweiterte Auflage

STEINKOPFF
VERLAG

Univ.-Prof. Dr. Euphrosyne Gouzoulis-Mayfrank
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Universität zu Köln
Kerpener Straße 62
50924 Köln

Dipl.-Psych. Thomas Schnell
„Psychologischer Psychotherapeut“
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Universität zu Köln
Kerpener Straße 62
50924 Köln

ISBN 978-3-7985-1768-4 Steinkopff Verlag

Bibliografische Information der Deutschen Bibliothek
Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdrucks, des Vortrags, der Entnahme von Abbildungen und Tabellen, der Funksendung, der Mikroverfilmung oder der Vervielfältigung auf anderen Wegen und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten. Eine Vervielfältigung dieses Werkes oder von Teilen dieses Werkes ist auch im Einzelfall nur in den Grenzen der gesetzlichen Bestimmungen des Urheberrechtsgesetzes der Bundesrepublik Deutschland vom 9. September 1965 in der jeweils geltenden Fassung zulässig. Sie ist grundsätzlich vergütungspflichtig. Zuwiderhandlungen unterliegen den Strafbestimmungen des Urheberrechtsgesetzes.

Steinkopff Verlag
ein Unternehmen von Springer Science+Business Media

www.steinkopff.springer.de

© Steinkopff Verlag 2003, 2007
Printed in Germany

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Produkthaftung: Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Umschlaggestaltung: Erich Kirchner, Heidelberg
Redaktion: Dr. Maria Magdalene Nabbe, Jutta Salzmann Herstellung: Klemens Schwind
Satz: K+V Fotosatz GmbH, Beerfelden
Druck und Bindung: Stürtz GmbH, Würzburg

SPIN 11980650 80/7231-5 4 3 2 1 – Gedruckt auf säurefreiem Papier

Vorwort zur 2. Auflage

Das vorliegende Buch erschien in erster Auflage im Jahr 2003. Das vorrangige Ziel war gewesen, Psychiater, Psychologen und therapeutisch tätiges Personal im Umgang mit komorbiden Patienten mit Psychose und Sucht zu unterstützen und zu einer effizienteren Behandlung dieser schwer betroffenen Patientengruppe beizutragen. Nach meinem Eindruck hat das Buch seine Zielgruppe erreicht. Der Erstdruck und ein unveränderter zweiter Druck sind vergriffen. Entsprechend der Aktualität und Relevanz des Themas entstanden in den letzten Jahren in mehreren psychiatrischen Kliniken Spezialstationen für komorbide Patienten. Ich wurde zu vielen Vorträgen in Symposien und Fortbildungsveranstaltungen eingeladen und erhielt überwiegend positives Feedback von Kollegen, die mit dem Psychoedukativen Training arbeiteten. Folglich habe ich mich gefreut, als seitens des Verlages der Vorschlag kam, eine zweite Auflage zu veröffentlichen.

Die Grundstruktur des Buches wurde in der zweiten Auflage im Wesentlichen beibehalten. Der Grundlagenteil wurde aktualisiert und berücksichtigt nunmehr relevante neue Publikationen bis Anfang 2007. Vor allem die Abschnitte über das Modell der Psychoseinduktion durch Drogen, insbesondere Cannabis, und über die Pharmakotherapie der komorbiden Patienten wurden wesentlich erweitert, da in den letzten Jahren mehrere wichtige Arbeiten zu diesen Bereichen erschienen sind. Der Praxisabschnitt wurde stark überarbeitet und spiegelt unsere zwischenzeitlichen Erfahrungen mit der Implementierung des Therapieprogramms für komorbide Patienten in ein ambulantes Setting wider (Institutsambulanz der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsklinik Köln). Das Psychoedukative Training wurde um das Thema Opiate ergänzt und wird hier als Gruppentherapie unter dem Namen ***KomPAkt*** (Psychoedukatives Training für Patienten mit der *Kom*orbidität *P*sychose und Missbrauch/*A*bhängig*k*ei*t*) und im Sinne einer Flexibilisierung des Behandlungsangebotes

erstmalig auch als Einzeltherapie angeboten. Neu ist in der zweiten Auflage die ausführliche manualisierte Beschreibung eines verhaltenstherapeutischen Gruppentrainings über 21 Sitzungen unter dem Namen ***KomPASs*** (*Kom*orbidität *P*sychose und *A*bhängigkeit: Ein *S*kill*s*-Training für Gruppen). Somit geht die vorliegende zweite Auflage insbesondere im Praxisteil inhaltlich deutlich über die erste hinaus.

Dieses Buch spiegelt die Arbeit vieler Menschen wider. Bedanken möchte ich mich bei allen, die seit 2003 an der Etablierung des Behandlungsprogramms für komorbide Patienten in der Institutsambulanz der Universitätsklinik Köln beteiligt waren und seitdem an der Optimierung und Weiterentwicklung des Programms aktiv mitwirken. Mein besonderer Dank gilt Herrn Dipl.-Psych. Thomas Schnell, der das verhaltenstherapeutische KomPASs-Training in der vorliegenden Form entwickelte, und Herrn Dr. Karsten Heekeren, der mit hoher Kompetenz, Engagement und langem Atem viele schwierige Patienten in unserer Ambulanz betreut. Ohne das Engagement dieser und weiterer KollegInnen und MitarbeiterInnen wäre die Etablierung des Behandlungsprogramms in Köln nicht geglückt und die vorliegende zweite Auflage des Buches wäre nicht entstanden. Ich hoffe sehr, dass auch sie ihr Ziel erreicht, den Therapeuten von komorbiden Patienten eine Hilfe bei ihrer Arbeit zu sein.

Köln, im Mai 2007

Univ.-Professor Dr. med. Euphrosyne Gouzoulis-Mayfrank

Vorwort zur 1. Auflage

Dem Thema der psychiatrischen *Komorbidität* oder *Doppeldiagnosen* kann man sich über verschiedene Wege nähern. Mein persönlicher Weg war zweigleisig: Meine Perspektive ist in erster Linie diejenige einer klinisch tätigen Psychiaterin und Psychotherapeutin, deren Schwerpunkt auf der Behandlung schizophrener Patienten liegt. Darüber hinaus war ich durch langjährige Forschungsarbeiten über halluzinogeninduzierte experimentelle Psychosen dafür sensibilisiert bzw. prädestiniert, mich auch im klinischen Kontext mit den Auswirkungen des Drogenkonsums bei psychotischen Patienten zu beschäftigen. An dieser Stelle möchte ich erläutern, dass das vorliegende Buch in erster Linie *aus der klinischen Perspektive* bzw. aus einer drängenden klinischen Notwendigkeit heraus entstand und nicht primär aus einen wissenschaftlichem Interesse oder gar einem konkreten Forschungsprojekt.

Patienten mit der Doppeldiagnose Psychose und Sucht (DD-Patienten) sind längst keine Randgruppe mehr in unserem Versorgungssystem. Mehr als die Hälfte aller stationären Patienten mit Psychosen aus dem schizophrenen Formenkreis weisen zumindest einen Substanzmissbrauch auf, wobei Alkohol und Cannabis an erster Stelle stehen. DD-Patienten sind somit eine große Kerngruppe innerhalb der schizophrenen Patienten, mit überwiegend schlechter Compliance und ungünstigem Verlauf der Psychose, mit häufigen Rezidiven und stationären Aufnahmen. Sie verlangen ein hohes Maß an therapeutischer Zuwendung, gleichzeitig frustrieren und „verschleißen" aber diese Patienten gerade durch die Non-Compliance und die überwiegend fehlende Abstinenzmotivation ihre Behandler. Die Gefahr ist, dass sie von therapeutischer Seite „aufgegeben" werden und in der Folge erst recht Fälle einer „Drehtürpsychiatrie" werden.

Die allgemeine Frustration und Ratlosigkeit der Therapeuten im Umgang mit DD-Patienten könnten aber auch damit zusammenhängen, dass bisher zumindest im deutschsprachi-

gen Raum keine allgemein zugänglichen konkreten Behandlungsrichtlinien existierten. Im Sinne einer effizienten Behandlung der DD-Patienten ist es erforderlich, Ansätze aus psychiatrischer Krankenversorgung und Suchttherapie zu integrieren und aufeinander abzustimmen. Diese Integration ist ein Spagat und sie ist alles andere als einfach. Die vielen konkreten Umsetzungsprobleme im klinischen Alltag tragen zweifelsohne zur Ratlosigkeit und zum therapeutischen Nihilismus bei. Dieses Buch hat das Ziel, gerade diese Lücke zu schließen und in erster Linie den Klinikern, die tagtäglich mit den schwierigen DD-Patienten zu tun haben, *konkrete* Richtlinien für die praktisch-klinische Arbeit in die Hand zu geben.

Nach zusammenfassender Darstellung der Grundlagen der Komorbidität werden die Bedingungen und einzelnen Elemente einer sinnvollen integrierten Behandlung von DD-Patienten erläutert. Es werden internationale Studien zur Effektivität langfristiger, überwiegend ambulanter integrierter Behandlungskonzepte referiert, die auf lange Sicht eine deutliche Besserung der Compliance und der sozialen Anpassung und die Reduktion des Konsums belegen. Diese Ergebnisse lassen einerseits den verbreiteten therapeutischen Nihilismus ungerechtfertigt erscheinen, auf der anderen Seite unterstreichen sie aber die Notwendigkeit realistischer Zielsetzungen im Sinne eines „harm reduction"-Ansatzes, um Überforderungen von Patienten *und* Therapeuten und Therapieabbrüche zu vermeiden. Im Weiteren wird das am Universitätsklinikum Aachen entwickelte integrative Behandlungsprogramm detailliert dargestellt. Hierbei war es mir wichtig, auf Details der Umsetzung im klinischen Alltag wie z. B. Behandlungsverträge, Umgang mit Konsum im klinischen und ambulanten Setting, Drogenscreening u. ä. einzugehen und somit das beschriebene Behandlungskonzept praktisch greifbar zu machen. Schließlich enthält das Buch ein eigens für DD-Patienten entwickeltes Psychoedukatives Training (PTDD) mit Manual und Materialien sowie einen übersichtlichen, zum Nachschlagen geeigneten Tabellenteil mit den Wirkungen und Komplikationen der wichtigsten Suchtstoffe.

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die an der Entwicklung und Durchführung des Behandlungsprogramms für DD-Patienten am Universitätsklinikum Aachen beteiligt waren. Ohne die Bereitschaft der Teams der Schwerpunktstation F und der Institutsambulanz, eingeschliffene, zur Gewohnheit gewordene teaminterne „Standards" kritisch zu reflektieren und in Frage zu stellen, wären dieses Behand-

lungskonzept und das vorliegende Buch nie entstanden. Das starke Engagement beider Teams für die Patienten, ihre hohe Professionalität und ihre Offenheit für Neues haben unsere gemeinsame Arbeit außerordentlich befruchtet. Insbesondere möchte ich Frau Dipl.-Psych. Menze, Frau Dr. med. Frinke, Frau Dipl.-Sozialarb. Ebert, Frau Dipl.-Sozialarb. Wohlhüter sowie Frau Sutor und Herrn Maier danken. Schließlich möchte ich meinem früheren langjährigen Chef, Herrn Professor Saß, danken, dass er mich ermuntert hat, dieses Buch zu schreiben.

Die klinische Erfahrung und die nationalen und internationalen Daten zur Prävalenz der Komorbidität Psychose und Sucht machen klar, dass sich kein psychiatrisches Krankenhaus und keine Ambulanz mehr aussuchen kann, *ob* sie DD-Patienten selbst behandeln oder weiter vermitteln. Es geht also lediglich darum, *wie* diese große Kerngruppe behandelt wird. Ich hoffe sehr, dass das vorliegende Buch sein Ziel erreicht, nämlich eine Hilfe für Psychiater, Psychologen und therapeutisch tätiges Personal im Umgang mit DD-Patienten zu sein und zu einer effizienteren Behandlung dieser Patientengruppe beizutragen.

Köln, im Mai 2003 Euphrosyne Gouzoulis-Mayfrank

Inhaltsverzeichnis

Grundlagen

1 Prävalenz 3

2 Erklärungsmodelle 7

2.1 Modell der sekundären Suchtentwicklung 7
2.2 Modell der Psychoseinduktion 11
2.3 Modell der gemeinsamen ätiologischen Faktoren . . 16
2.4 Versuch einer Integration 20

3 Verlauf 23

4 Therapie 29

4.1 Allgemeine Therapieprinzipien 29
4.1.1 Sequenziell, parallel oder integriert? 30
4.1.2 Wie lang? Wie intensiv? Welches Setting? 31
4.1.3 Abstinenzfordernd oder abstinenzorientiert? 33
4.1.4 Multiprofessionelle aufsuchende Arbeit, Soziotherapie 34
4.1.5 Für welche Patienten? 35
4.2 Elemente der integrierten Behandlung 35
4.2.1 Pharmakotherapie 36
4.2.2 Stärkung der Abstinenzmotivation, stadiengerechte Interventionen 44
4.2.3 Psychoedukation 51
4.2.4 Verhaltenstherapeutische Ansätze 53
4.2.5 Familieninterventionen 56
4.2.6 Selbsthilfegruppen 57
4.3 Effektivität der integrierten Behandlung 59

Praxis

5 Behandlungskonzept, Rahmenbedingungen und Abschnitte 65

5.1 Ursprünge des Behandlungskonzeptes 65
5.2 Langfristige ambulante Behandlung 67
5.3 Stationäre Behandlung 70

6 KomPAkt: Komorbidität Psychose und Abhängigkeit: Psychoedukatives Training 75

6.1 Allgemeine Prinzipien 75
6.2 Manual das Gruppentraining 77
6.2.1 Erste Sitzung: Einführung 77
6.2.2 Zweite Sitzung: Dämpfende Substanzen (Alkohol und Beruhigungsmittel, ggf. auch Opiate) 83
6.2.3 Dritte Sitzung: Cannabis 89
6.2.4 Vierte Sitzung: Antriebssteigernde und bewusstseinsverändernde Substanzen (Amphetamine, Kokain, Ecstasy, Halluzinogene) . . 95
6.2.5 Fünfte Sitzung: Feedback durch Gruppenteilnehmer – Diskussion einzelner Punkte nach Wunsch der Teilnehmer 101
6.3 KomPAkt: Variation als Einzeltherapie 102

7 KomPASs: Komorbidität Psychose und Abhängigkeit: Skills-Training 105

T. Schnell, E. Gouzoulis-Mayfrank

7.1 Allgemeines 105
7.1.1 Einführung 105
7.1.2 Ziele und Voraussetzungen 106
7.1.3 Abgrenzung des KomPASs-Trainings gegenüber VT-Gruppentherapien für Suchtpatienten ohne Komorbidität 107
7.2 Formale Struktur des Trainings 108
7.2.1 Setting: Offene oder geschlossene Gruppe? 108
7.2.2 Umfang und Frequenz der Sitzungen, Gruppengröße 108
7.2.3 Aufbau und Zeitstruktur der Therapiestunden 109
7.2.4 Räumliche Voraussetzungen und Ausstattung 110
7.3 Therapeutische Haltung und Interaktion 111
7.3.1 Therapeutische Beziehung 111
7.3.2 Interaktionsstil 112

7.4 Inhalte des Trainings 115
7.4.1 Modul 1: Psychoedukation 115
7.4.2 Modul 2: Konsum, Psychose und Ich 117
7.4.3 Modul 3: Anti-Craving/-Stress Skills 119
7.4.4 Modul 4: Training sozialer Kompetenzen 121
7.4.5 Modul 5: Umgang mit bevorstehenden Krisen und Prävention 123
7.4.6 Das freie Thema 124
7.5 Durchführung des Trainings 124
7.5.1 Modul 1: Psychoedukation 124
7.5.2 Modul 2: Konsum, Psychose und Ich 130
7.5.3 Modul 3: Anti-Craving/-Stress Skills 145
7.5.4 Modul 4: Training sozialer Kompetenzen 157
7.5.5 Modul 5: Umgang mit Krisen und Prävention 163
7.6 Therapeuten- und Patientenverhalten 166
7.6.1 Gruppenregeln 166
7.6.2 Aufgaben der Therapeuten und Patienten sowie Verhalten während des Rollenspiels 167
7.6.3 Günstiges vs. ungünstiges Therapeutenverhalten . . 169
7.6.4 Umgang mit beispielhaften kritischen Situationen . 170

Anhang

Anhang 1: Materialien für KomPAkt und KomPASs 175

A1.1 Hilfreiche Metaphern 175
A1.2 Stundenprotokolle für Patienten und Stundenplaner für Therapeuten 177
A1.3 Info- und Arbeitsblätter für Patienten 180

Anhang 2: Synopsis Suchtstoffe 227

A2.1 Neurobiologische und psychotrope Akutwirkungen, Abhängigkeitspotenzial, Entzugssymptome 227
A2.2 Psychiatrische Komplikationen 232
A2.3 Allgemeinmedizinische/neurologische Komplikationen 244
A2.4 Weiterführende Literatur 246

Literaturverzeichnis 249

Sachverzeichnis 269

Grundlagen

1 Prävalenz

Suchterkrankungen stellen durch ihre Häufigkeit und ihre medizinischen und sozialen Komplikationen ein gesundheitspolitisches Problem erster Ordnung dar. Die größte epidemiologische Studie des amerikanischen National Institute of Mental Health (NIMH epidemiologic catchment area (ECA) Study, Regier et al. 1990) mit einer Stichprobe von über 20 000 Personen ergab Lifetime-Prävalenzen in der Allgemeinbevölkerung von 13,5% für Alkoholmissbrauch/-abhängigkeit und 6,1% für Missbrauch/Abhängigkeit von einer anderen Substanz. Die Lifetime-Prävalenz von schizophrenen Psychosen in der Allgemeinbevölkerung lag bei 1 bis 1,5%. Somit dürfen die Schizophrenien auch als relativ häufige Erkrankungen betrachtet werden. Darüber hinaus ist aber das Zusammentreffen von Psychose *und* Sucht bei demselben Individuum als deutlich überzufällig zu bewerten: Die ECA-Studie ergab unter schizophrenen Patienten eine Lifetime-Prävalenz von 47% für Missbrauch/Abhängigkeit, darunter 33,7% für Alkoholmissbrauch/-abhängigkeit und 27,5% für Missbrauch/Abhängigkeit von einer anderen Substanz. Unter Patienten mit den Diagnosen Missbrauch/Abhängigkeit ist die Lifetime-Prävalenz für eine schizophrene Psychose ebenfalls deutlich erhöht im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung: Bei Patienten mit Alkoholmissbrauch/-abhängigkeit lag sie in der ECA-Studie bei 3,8% und bei Patienten mit Missbrauch/Abhängigkeit von einer anderen Substanz bei 6,8% (Regier et al. 1990).

Zunächst muss man sich natürlich fragen: Ist diese hohe Komorbidität von schizophrenen Psychosen mit Suchterkrankungen in irgendeiner Weise spezifisch für die Schizophrenien? Oder haben nicht vielmehr Menschen mit den verschiedensten psychischen Störungen ein höheres Risiko ein Suchtverhalten zu entwickeln? Eine hohe Komorbidität mit Suchterkrankungen findet man zweifelsohne auch bei Patienten mit anderen psychiatrischen Erkrankungen, wie z. B. affektive und Angststörungen. Im Vergleich zu der Schizophrenie sind jedoch die Komorbiditätsraten bei den meisten anderen psychischen Störungen geringer: Die ECA-Studie ergab z. B. unter Patienten mit einer Major Depression eine Lifetime-Prävalenz von 27%, und unter Angstpatienten eine Lifetime-Prävalenz von 23,7% für Missbrauch/Abhängigkeit, während die Komorbiditätsrate unter schizophrenen Patienten bei 47% lag. Insgesamt wurden im Vergleich zu

der Schizophrenie lediglich bei der bipolaren affektiven Störung und bei der antisozialen Persönlichkeitsstörung höhere Komorbiditätsraten mit Suchterkrankungen berichtet (jeweils 56,1% und 83,6%) (Regier et al. 1990).

Hierbei muss bedacht werden, dass die genannten Komorbiditätsraten Durchschnittswerten in unselektierten Stichproben entsprachen. In speziellen Settings, wie z. B. in psychiatrischen Kliniken, komplementären Einrichtungen oder Gefängnissen liegen diese Werte wesentlich höher. Dementsprechend kamen bereits Regier und Mitarbeiter (1990) zu dem Schluss, dass in diesen Settings Komorbidität *die Regel* und nicht die Ausnahme darstelle. Auch in anderen Studien aus den 1980er und frühen 1990er Jahren wurden bei stationär behandelten schizophrenen Patienten hohe Komorbiditätsraten mit Suchterkrankungen von bis zu 55%, vereinzelt sogar bis 70%, berichtet (Miller et al. 1994). In neueren Übersichten der amerikanischen Literatur wurden die Lifetime-Prävalenzen für Missbrauch oder Abhängigkeit unter schizophrenen Patienten mit bis zu 60% ermittelt (Chambers et al. 2001, Hubbard u. Martin 2001, Lee u. Meltzer 2001, Cantor-Graae et al. 2001). Eine Zusammenfassung dieser Daten findet sich in der Tabelle 1.1.

Bemerkenswert ist, dass bereits Patienten mit einer psychotischen *Erstepisode* eine hohe Komorbidität mit Substanzmissbrauch/-abhängigkeit von 23% bis 44% aufweisen (Hambrecht u. Häfner 1996, Cantwell et al. 1999, Addington u. Addington 2001, Sevy et al. 2001, Van Mastrigt et al. 2004). In einer umfangreichen Übersichtsarbeit folgerten Drake u. Mueser (2000), dass unter Patienten mit schizophrenen (und affektiven) Psychosen die Lifetime-Prävalenz für Missbrauch/Abhängigkeit ca. 50% und die Prävalenz für *aktuellen* Missbrauch/Abhängigkeit (letzte sechs Monate) 25% bis 30% betragen.

Nach klinischem Eindruck scheint sich das Ausmaß des Komorbiditätsproblems während der letzten Jahre immer weiter zu verschärfen. Obwohl bislang große epidemiologische Studien an repräsentativen Stichpro-

Tabelle 1.1. Aktuelle Daten aus dem angloamerikanischen Raum zu Lifetime-Prävalenzen für Substanzmissbrauch/-abhängigkeit unter Patienten mit Schizophrenie (aus: Chambers et al. 2001)

Lifetime-Prävalenz für Missbrauch/ Abhängigkeit von	Anteil unter Patienten mit Schizophrenie
Kokain	15–50%
Amphetamin	2–25%
Alkohol	20–60%
Cannabis	12–42%
Nikotin	70–90%

ben aus den europäischen Ländern fehlen, dürfte die Situation in Europa bezüglich der Gesamtprävalenzzahlen inzwischen vergleichbar der Situation in Amerika sein. Allerdings gibt es durchaus Unterschiede bezüglich der Verbreitung des Konsums einzelner Substanzgruppen. Diese spiegeln am ehesten die Unterschiede in der Verfügbarkeit der verschiedenen illegalen Drogen in den verschiedenen Ländern wider. Studien aus Schweden, England und Frankreich ergaben Prävalenzraten für den Kokainmissbrauch unter schizophrenen Patienten von 0% bis 8,7% (Cantor-Graae et al. 2001, Duke et al. 2001, Dervaux et al. 2001), im Vergleich zu 15% bis 50% in amerikanischen Studien. Das Ausmaß des Amphetaminmissbrauchs ist in Europa ebenfalls geringer im Vergleich zu der Situation in den USA. Hingegen ist hier Cannabis insbesondere bei jüngeren Patienten die verbreitetste illegale Droge. In einer relativ großen englischen Studie mit 352 ambulanten, an Schizophrenie erkrankten Patienten wurde die Gesamtprävalenz des Drogenmissbrauchs bei den über 35-jährigen Patienten mit lediglich 9%, aber bei den unter 35-jährigen Patienten mit 57% ermittelt, wobei es sich hierbei überwiegend um einen Cannabismissbrauch handelte (Duke et al. 2001). Dieses Muster dürfte nach klinischem Eindruck und nach den vorliegenden Daten auch für Deutschland gelten (Lambert et al. 1997, Lammertink et al. 2001, Häfner et al. 2002, Löhrer et al. 2002). Neben dem jüngeren Alter sind bei schizophrenen Patienten auch männliches Geschlecht, niedrigeres Bildungsniveau und Ledigsein mit einer höheren Komorbidität mit Suchtstörungen assoziiert (z. B. Mueser et al. 1992, 2000, Dixon 1999, Cantor-Graae et al. 2001, Duke et al. 2001). Hierbei handelt es sich um dieselben soziodemographischen Merkmale, die auch in der Allgemeinpopulation die stärkste prädiktive Kraft für das Auftreten einer Suchtstörung haben.

In der Zusammenschau kann man davon ausgehen, dass unter schizophrenen Patienten der Alkoholismus mindestens 3-mal häufiger und andere Suchtstörungen mindestens 6-mal häufiger im Vergleich zu einer Durchschnittspopulation vorkommen (Chambers et al. 2001). Unter den illegalen Drogen steht Cannabis an erster Stelle, gefolgt von Stimulanzien und weniger häufig von Halluzinogenen. Zudem werden gelegentlich legale, verschriebene Substanzen, wie z. B. Benzodiazepine und Anticholinergika, aufgrund ihrer psychotropen Eigenschaften missbräuchlich eingesetzt. Diese Zahlen machen deutlich, dass die komorbiden Patienten keinesfalls mehr eine kleine Randgruppe darstellen. Vielmehr haben sie sich zu einer großen Kerngruppe unter den schizophrenen Patienten entwickelt, um die sich unser Versorgungssystem kümmern *muss*.

Welche Faktoren könnten für die steigende Häufigkeit des Zusammentreffens von Psychosen und Sucht verantwortlich sein? Es ist durchaus denkbar, dass die tiefgreifenden Veränderungen in den Versorgungsstrukturen für psychisch Kranke mit erfolgreicher Desinstitutionalisierung und Bemühungen um eine möglichst umfassende, gemeindenahe soziale Inte-

gration der Betroffenen neben ihren zweifelsohne positiven Auswirkungen gerade in diesem Bereich auch neue Gefahren mit sich bringen (Mueser et al. 1998). Durch die Desinstitutionalisierung und soziale Integration sind schizophrene Patienten eben stärker als in vergangenen Jahrzehnten sowohl den positiven als auch den negativen Einflüssen eines „normalen" sozialen Umfelds ausgesetzt. In einer Gesellschaft, in der zumindest Alkohol und Cannabis zum Alltag eines beträchtlichen Teils von Jugendlichen und jungen Erwachsenen gehören, und dies zunehmend als „normal" angesehen und akzeptiert wird, werden auch vulnerable oder bereits psychisch erkrankte junge Menschen, die *in* dieser Gesellschaft verbleiben (und nicht über längere Zeiträume in geschützten Einrichtungen untergebracht werden), leichter als früher den Zugang zum Konsum von Alkohol und Drogen finden. Trotz der Plausibilität dieser Hypothese bleibt aber die Frage nach möglichen grundsätzlichen Erklärungen für die hohe Komorbidität zwischen Psychosen und Sucht offen. Dieser Frage wird im folgenden Kapitel nachgegangen.

2 Erklärungsmodelle

Grundsätzlich sind drei Modelle zur Erklärung der hohen Komorbidität zwischen Psychosen und Suchterkrankungen denkbar. Nach dem ersten Modell wird durch die schizophrene Störung das Risiko für süchtiges Verhalten erhöht. Bei dem zweiten Modell ist die Kausalitätskette umgekehrt: Eine primäre Abhängigkeitsproblematik trägt zur Manifestation einer sekundären psychotischen Störung bei, oder sie vermag sogar die Psychose zu induzieren. Das dritte Modell sieht schließlich einen oder mehrere gemeinsame ätiologische Faktoren als Prädisposition sowohl für die Psychose als auch für die Suchtentwicklung vor. Jedes der drei Modelle kann wiederum mehrere Variationen bzw. Facetten aufweisen.

2.1 Modell der sekundären Suchtentwicklung

Nach diesem ersten Grundmodell wird angenommen, dass das Suchtverhalten eine Reaktion bzw. einen ungünstigen Copingversuch auf direkte Symptome oder Auswirkungen der schizophrenen Psychose darstellt. Zudem beeinflusst die schizophrene Psychose den Verlauf und die Prognose der Suchterkrankung. Diese sog. **Selbstmedikationshypothese** der Sucht bei psychotischen Patienten hat über lange Zeit die Vorstellungen zu den Grundlagen der Komorbidität dominiert (Khantzian 1985, 1997). Sie impliziert, dass bestimmte Substanzen mit ihrem besonderen psychotropen Profil bei bzw. gegen bestimmte Krankheitssymptome bzw. Beschwerden oder gegen Nebenwirkungen der neuroleptischen Medikation konsumiert werden. So dürfte man erwarten, dass Patienten, die unter Unruhe, Schlafstörungen, Anspannung, Ängsten und/oder eindeutigen Positivsymptomen der Schizophrenie (z. B. Halluzinationen) leiden, eher beruhigende, entspannende und dämpfende Substanzen, wie z. B. Alkohol, Benzodiazepine und Cannabis konsumieren. Auf der anderen Seite dürften Patienten mit stärkeren Negativsymptomen, Langeweile, Anhedonie und Kontaktproblemen eher stimulierende, antriebsteigernde Drogen bevorzugen. Die Selbstmedikationshypothese wird schematisch in der Abbildung 2.1 dargestellt.

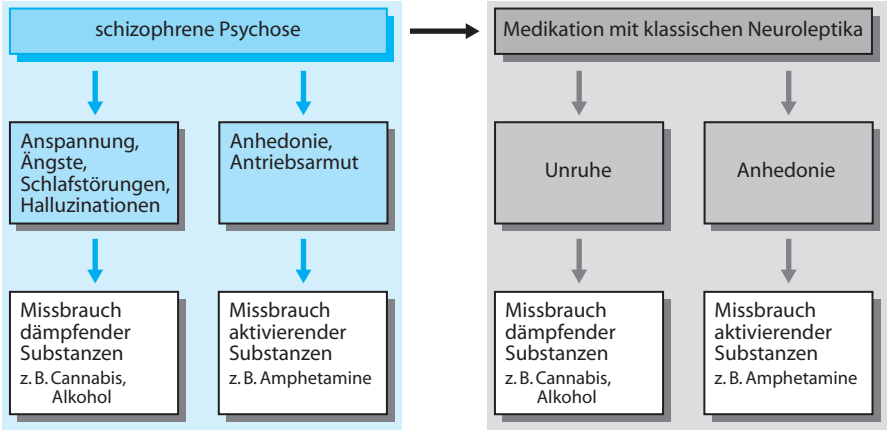

Abb. 2.1. Selbstmedikationshypothese der Sucht bei Patienten mit Psychose (mod. n. Khantzian 1985, 1987)

Bei den meisten neueren Untersuchungen konnten jedoch keine Zusammenhänge zwischen bestimmten schizophrenietypischen Symptomen oder Beschwerden und der Bevorzugung einer Substanzgruppe eruiert werden (z. B. Addington u. Duchak 1997, Brunette et al. 1997). Obwohl vereinzelt eine Präferenz psychotischer Patienten für Substanzen mit psychotomimetischen Eigenschaften (Schneier u. Siris 1987, Mueser et al. 1990), ein Zusammenhang zwischen der Ausprägung des neuroleptikainduzierten Parkinsonoids und dem globalen Ausmaß des Drogenkonsums (Duke et al. 2001) und ein Zusammenhang zwischen psychotischen und/oder depressiven Symptomen und Cannabiskonsum (Schofield et al. 2006) berichtet wurde, scheinen die Konsummuster überwiegend mit der nach Ort und Zeit fluktuierenden Verfügbarkeit der Substanzen zusammenzuhängen (Mueser et al. 1992). Dies wurde in letzter Zeit vielfach als Indiz *gegen* die Gültigkeit der Selbstmedikationshypothese gewertet (Brunette et al. 1997, Lambert et al. 1997, Cantor-Graae et al. 2001, Chambers et al. 2001). Zudem wurde bei schizophrenen Patienten ein Zusammenhang zwischen globalem Ausmaß des Substanzmissbrauchs und bestimmten Persönlichkeitsmerkmalen wie hohe Impulsivität und *sensation seeking* beschrieben (Dervaux et al. 2001). Da der gleiche Zusammenhang in Durchschnittspopulationen seit langem bekannt (und intuitiv zu erwarten) ist, wurde der Schluss gezogen, dass psychotische Patienten aus ähnlichen Gründen und Motivationen wie andere Menschen konsumieren und keine „Selbstbehandlung" ihrer psychotischen Symptome durch den Konsum betreiben (Übersichten in: Mueser et al. 1998, Lee u. Meltzer 2001).

Ebenfalls *gegen* die Gültigkeit der Selbstmedikationshypothese werden Befunde gewertet, wonach der Substanzmissbrauch bei den meisten ko-

morbiden Patienten dem Ausbruch der Psychose mit Positivsymptomatik *vorausgeht* (z. B. Allebeck et al. 1993, Hambrecht u. Häfner 1996). Auf der anderen Seite zeigen aber mehrere Studien, dass der Entwicklung des Substanzmissbrauchs oft uncharakteristische Beschwerden und Probleme vorausgehen, die im Nachhinein als Prodromalsymptome der Psychose gewertet werden können (Hambrecht u. Häfner 1996, Gut-Fayand et al. 2001). Der Substanzmissbrauch könnte dann auch als ungerichteter Selbstbehandlungsversuch bei diffusem, unspezifischen Unwohlsein verstanden werden (Mueser et al. 1998). Da die Prodromalsymptome sich typischerweise in einem jungen Alter entwickeln und mit den alterstypischen Reifungsprozessen und der Festigung der personalen Identität interagieren, kann die soziale Komponente des Substanzmissbrauchs auch als unbeholfener Versuch der Identitätsentwicklung bei vulnerablen, von psychotischer Fragmentierung bedrohten Persönlichkeiten verstanden werden. Dass gerade diejenigen „präpsychotischen" Jugendlichen und jungen Erwachsenen, die impulsiver sind und neue Erfahrungen suchen, diesen „Lösungsversuch" einschlagen, braucht nicht zu verwundern (Dervaux et al. 2001). Diese kürzlich formulierte Sicht vermag Forschungsbefunde zu integrieren, die auf den ersten Blick widersprüchlich erscheinen (Gut-Fayand et al. 2001).

Mit dieser Sicht verwandt ist ein neueres **Affektregulationsmodell** des Substanzmissbrauchs bei schizophrenen Patienten, das als Alternative zur ursprünglichen Selbstmedikationshypothese formuliert wurde, aber u. E. auch als Variante oder Erweiterung dieser Hypothese verstanden werden kann (Blanchard et al. 1999, 2000). Nach dem Affektregulationsmodell sind es die gleichen oder ähnlichen überdauernden Persönlichkeitsdimensionen und -eigenschaften, die bei primär gesunden *und* bei schizophrenen bzw. präschizophrenen Menschen zur Entwicklung eines Substanzmissbrauchs prädisponieren: Neigung zu negativen Affekten und Neurotizismus, sowie starke Impulsivität und Disinhibition. Diese Eigenschaften interagieren mit psychosozialem Stress und begünstigen insbesondere bei maladaptiven Copingstrategien und Problemlösedefiziten die Entwicklung eines Substanzmissbrauchs als Coping gegen den negativen affektiven Zustand oder auch um eine positive Stimmung zu induzieren. In Zusammenhang mit Befunden, die bei schizophrenen Patienten bereits *vor* Ausbruch der Erkrankung vermehrt Tendenzen zu negativer Affektivität, Neurotizismus und Impulsivität, sowie Stressintoleranz und defizitärem Coping zeigen, vermag dieses Modell die hohe Komorbidität zwischen Psychosen und Sucht zu erklären. Ferner erklärt es, warum der Substanzmissbrauch in den meisten Fällen sich bereits vor dem Ausbruch der Psychose manifestiert, und warum er sich in vielen Fällen über lange Zeiträume quasi als Trait aufrechterhält, obwohl die schizophrene Symptomatik Änderungen und Fluktuationen unterworfen ist. Schließlich kommt dieses Modell ohne den Zusammenhang zwischen einzelnen Symptomen

und bestimmten, präferierten Substanzgruppen aus, der in den meisten Untersuchungen nicht nachgewiesen werden konnte.

Unabhängig von den Aspekten der Selbstbehandlung und/oder Affektregulation könnte die Entwicklung eines Substanzmissbrauchs bei schizophrenen Patienten auch durch soziale Faktoren begünstigt werden. Trotz der intensiven Bemühungen der letzten Jahrzehnte in Richtung Resozialisierung und Integration bedeutet die schizophrene Erkrankung für die meisten Patienten leider immer noch einen sozioökonomischen Abstieg. Im Sinne des **social drift** befindet sich somit der Lebensraum der Patienten häufig in sozialen Brennpunkten, wo deviantes Verhalten einschl. Alkohol- und Drogenkonsum ohnehin verbreiteter ist als in anderen Wohngebieten. Soziale Randgruppen mit normabweichendem Verhalten könnten sich auch gegenüber Menschen mit anderen Auffälligkeiten toleranter zeigen, sodass schizophrene Patienten innerhalb solcher Gruppen sich möglicherweise eher angenommen und wohler fühlen (Übersicht in: Müller-Thomsen et al. 1994, Mueser et al. 1998). Diese Zusammenhänge werden durch keine Daten direkt gestützt, sie leuchten allerdings intuitiv ein.

Zu den Modellen der sekundären Suchtentwicklung wird schließlich auch das **Supersensitivitätsmodell** gezählt, das seinerseits auf dem Vulnerabilitäts-Stress-Modell der Schizophrenie basiert (Zubin u. Spring 1977) und den Suchtstoffen die Rolle eines Stressors zuschreibt (Übersicht in Mueser et al. 1998). Ausgangspunkt für dieses Modell sind Beobachtungen, wonach schizophrene Patienten häufig relativ geringe Mengen von Suchtstoffen konsumieren (z. B. Lehman et al. 1994), seltener eine körperliche Abhängigkeit und andere organische Nachfolgeschäden durch die Suchtstoffe entwickeln (Drake et al. 1990, Mueser et al. 1999), und dennoch häufig unangenehme Akuteffekte bzw. Akutkomplikationen erleben und insbesondere bei geringen Dosen von Stimulanzien und Halluzinogenen psychotische Symptome entwickeln bzw. einen psychotischen Rückfall erleben (Lieberman et al. 1987, Knudsen u. Vilmar 1984, Drake et al. 1989, Swofford et al. 1996, Gupta et al. 1996). Daraus resultiert, dass der negative Einfluss des Konsums auf den Verlauf der Psychose sich auch bei relativ geringen Konsummengen zeigt, die ansonsten nicht den Kriterien eines Missbrauchs entsprochen hätten (Drake et al. 1989). Das Supersensitivitätsmodell wird derzeit unter anderen Modellen zur Erklärung der Komorbidität Psychose und Sucht favorisiert. Unseres Erachtens nimmt es eine Zwischenposition zwischen den beiden Grundmodellen der sekundären Suchtentwicklung und der sekundären Psychoseentwicklung oder -induktion ein: Es setzt zwar eine primäre Vulnerabilität für eine Psychose voraus, andererseits impliziert es aber auch negative Einflüsse des Konsums auf den Verlauf der Psychose. Somit könnte das Supersensitivitätsmodell auch als bidirektionales Modell verstanden werden.

2.2 Modell der Psychoseinduktion

Das zweite Modell der Psychoseinduktion durch den Konsum bezieht sich insbesondere auf die Wirkungen von Cannabis, Halluzinogenen (z. B. LSD und Psilocybin-Pilze) und Stimulanzien. Alkohol, Opiate und Sedativa werden kaum als ätiologische Faktoren von schizophrenen Psychosen diskutiert. Hierzu passen Befunde großer epidemiologischer Studien aus verschiedenen Ländern. Dalmau et al. (1999) untersuchten ca. 1250 schwedische Patienten mit Amphetamin-, Cannabis- oder Opiatabhängigkeit, und fanden, dass ca. 30% der Patienten mit Amphetamin- oder Cannabisabhängigkeit, aber weniger als 6% der opiatabhängigen Patienten die Kriterien einer Psychose aus dem schizophrenen Formenkreis erfüllten. Farrell et al. (2002) untersuchten eine Population von 3142 Gefängnisinsassen in England und berichteten, dass ein früher Beginn des Stimulanzienkonsums und eine starke Kokain- oder Cannabisabhängigkeit mit einem höheren, aber eine Opiatabhängigkeit mit einem niedrigeren Psychoserisiko assoziiert war.

Bei Cannabis und Halluzinogenen weist bereits der „normale" Rauschzustand mehr oder weniger deutliche Ähnlichkeiten zu der Symptomatik florider schizophrener Psychosen auf (Bowers 1987). Zudem können als Komplikationen des Konsums von Cannabis, Halluzinogenen und Stimulanzien sog. drogeninduzierte schizophreniforme Psychosen mit einer Dauer von mehreren Tagen bis Wochen auftreten (Übersichten in: Poole und Brabbins 1996, Johns 2001). Das zweite Modell der Komorbidität sieht jedoch darüber hinaus vor, dass durch den Konsum dieser Substanzen Psychosen de novo induziert oder „ausgeklinkt" werden, die im Folgenden auch ohne Fortsetzung des Konsums den weiteren Verlauf einer schizophrenen Psychose nehmen. Als Wirkmechanismus für diese Psychoseinduktion wurden die aus dem tierexperimentellen Bereich bekannten Phänomene der sog. *behavioralen Sensitisation* oder des *„kindling"* vorgeschlagen: Hierbei kommt es bei wiederholter gleichdosierter Applikation eines Stimulans oder bei wiederholter elektrischer Stimulation zu einer Verstärkung der behavioralen oder elektrophysiologischen Antwort (Lieberman et al. 1990, Übersicht in: Mueser et al. 1998).

Das Modell der Psychoseinduktion durch den Drogenkonsum wird durch die klinische Erfahrung bzw. Befunde gestützt, wonach Drogen- und insbesondere Cannabiskonsum dem Ausbruch von akuten Psychosen häufig vorausgeht (Cleghorn et al. 1991, Kovasznay et al. 1993, Linszen et al. 1994, Hambrecht u. Häfner 1996, Holtmann et al. 2002). Allerdings wurde dieser Befund nicht immer bestätigt (z. B. Soyka et al. 1993), und darüber hinaus konnten Hambrecht u. Häfner (1996) mit einer methodisch aufwendigen, differenzierten Zeitverlaufsanalyse nachweisen, dass uncharakteristische Prodromalsymptome der Psychose der Suchtentwicklung häufig vorausgehen (Hambrecht u. Häfner 1996, Häfner et al. 2002).

Seit Ende der 1980er Jahre wird als starkes Argument für die Gültigkeit des Modells der Psychoseinduktion die bekannte prospektive schwedische Rekrutenstudie zitiert (Andreasson et al. 1987). Bei dieser Studie wurde in den Jahren 1969/1970 eine große unselektierte Kohorte von ca. 45 000 jungen Wehrdienstsoldaten untersucht und anschließend bis 1983 weiterverfolgt. Diejenigen Soldaten, die in der Eingangsuntersuchung Erfahrungen mit Cannabis angegeben hatten, hatten ein 2,4faches Risiko bis zum zweiten Untersuchungszeitpunkt an Schizophrenie zu erkranken. Bei Soldaten mit regelmäßigem Cannabiskonsum (mindestens 50-mal) war das Risiko sogar auf das 6-Fache erhöht. Allerdings erfüllten 60% der Cannabiskonsumenten bei der Eingangsuntersuchung die Kriterien für mindestens eine andere psychiatrische Störung. Dieses Vorliegen einer weiteren psychiatrischen Störung bei der Eingangsuntersuchung, sowie auch weitere Faktoren, wie z. B. ein problematischer familiärer Hintergrund, waren ebenfalls mit einem erhöhten Risiko assoziiert später an Schizophrenie zu erkranken. Schließlich wiesen über 90% derjenigen 274 Personen, die zum zweiten Untersuchungszeitpunkt die Kriterien für eine Schizophrenie erfüllten, keinen regelmäßigen Cannabiskonsum in der Vorgeschichte auf. Die Autoren selbst waren zurückhaltend mit ihren Interpretationen und äußerten, dass ihre Daten letztlich keine Unterscheidung zwischen Ursachen und Folgewirkungen erlaubten (Andreasson et al. 1987). Tatsächlich könnten die Ergebnisse der genannten schwedischen Studie auch im Sinne der Selbstmedikations- oder Affektregulationshypothese interpretiert werden (s. oben). Andreasson et al. (1987) führten das Vulnerabilitätsmodell von Zubin und Spring (1977) auf, und schlugen vor, dass der Cannabiskonsum als Stressor angesehen werden könnte, der bei einer entsprechenden biologischen Vulnerabilität den Ausbruch der Erkrankung triggern bzw. beschleunigen könnte. Diese Annahme ist kompatibel mit dem mehrfach replizierten Befund, dass komorbide Patienten mit der Doppeldiagnose Psychose und Drogen-, vor allem Cannabismissbrauch, beim Ausbruch der Schizophrenie durchschnittlich jünger sind als schizophrene Patienten ohne die Komorbidität (Breakey et al. 1974, Tsuang et al. 1982, Kovasznay et al. 1997, Addington u. Addington 1998, Dixon 1999, Green et al. 2004, Veen et al. 2004, Van Mastrigt et al. 2004, Barnes et al. 2006).

Zu einer ähnlichen Einschätzung kamen Vardy und Kay (1983) hinsichtlich der Rolle von LSD als Trigger von Psychosen. Die Autoren verfolgten ersterkrankte psychotische Patienten mit aktuellem LSD-Konsum, die zunächst als LSD-induzierte Psychosen diagnostiziert worden waren, über drei bis fünf Jahre, und verglichen sie mit einer Gruppe ersterkrankter schizophrener Patienten ohne Drogenkonsum: Beide Gruppen wiesen vergleichbare psychopathologische Merkmale und ähnlich hohe Inzidenzen von Psychosen in der Familienanamnese, sowie einen vergleichbaren Verlauf bzw. Rückfallfrequenz im Follow-up-Zeitraum auf (Vardy u. Kay

1983). Die Schlussfolgerungen von Andreasson et al. (1987) und Vardy und Kay (1983) implizieren, dass die schizophrene Erkrankung zumindest bei den meisten Patienten zu einem späteren Zeitpunkt nach anderen stressreichen Ereignissen auch ohne Drogenkonsum ausgebrochen wäre. Die letztere Annahme wäre kompatibel mit der bis vor kurzem allgemein akzeptierten Lehrmeinung einer stabilen Prävalenz und Inzidenz der Schizophrenie in den verschiedenen Ländern und über verschiedene Zeiträume bei variablen Gesamtprävalenzen und Mustern des Substanzmissbrauchs (Übersicht in Blanchard et al. 2000). Dennoch sind die Anteile der Drogeneffekte und der biologischen Prädisposition bzw. Vulnerabilität an der Genese der Schizophrenie im Einzelfall schwer abschätzbar (Satel u. Edell 1991). Letztlich erscheint es durchaus möglich, dass bei manchen Patienten mit der Doppeldiagnose die Psychose ohne einen relevanten Drogenkonsum nie ausgebrochen bzw. „ausgeklinkt" worden wäre.

Neuere Untersuchungen scheinen die zuletzt genannte Möglichkeit zu unterstützen und unterstreichen die Rolle des Cannabiskonsums als Risikofaktor für den Ausbruch einer Psychose. Im Rahmen einer zweiten Follow-up-Erhebung der schwedischen Rekrutenkohorte von Andreasson et al. (1987) wurden nach 27 Jahren die ursprünglichen Ergebnisse bestätigt und erweitert (Zammit et al. 2002). Der dosisabhängige Effekt von Cannabis blieb signifikant auch nach Adjustierung für verschiedene möglicherweise konfundierende soziodemographische Faktoren, für den IQ, die Persönlichkeitsvariablen, für die Auffälligkeiten in der kindlichen Entwicklung und für den Konsum anderer Drogen, auch nach Ausschluss der Fälle mit Manifestation der Psychose innerhalb von fünf Jahren nach der Musterung. Somit wurden mit großer Wahrscheinlichkeit die Fälle ausgeschlossen, bei denen der Cannabiskonsum in die Prodromalphase der Psychose fiel. Zusätzlich wurde eine Spezifizität gezeigt, der Cannabiskonsum hing zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung mit dem Nachweis einer schizophrenen, aber nicht mit einer anderen psychotischen Störung (affektiv oder wahnhaft) im Katamnesezeitpunkt zusammen.

Die aussagekräftigste Studie ist u. E. die Dunedin-Studie aus Neuseeland, bei der eine repräsentative Population von über 1000 Personen prospektiv im Alter von 11, 15, 18 und 26 Jahren untersucht wurde (Arseneault et al. 2002). Cannabiskonsum im Alter von 15 und/oder 18 Jahren lässt ein höheres Maß an subklinischen psychotischen Symptomen im Alter von 26 voraussagen, dieser Effekt blieb signifikant nach Adjustierung für subklinische psychotische Symptome im Alter von 11 Jahren. Cannabiskonsum im Alter von 15 Jahren lässt auch die Diagnose einer schizophreniformen Störung, aber nicht einer depressiven Störung, im Alter von 26 Jahren voraussagen. Dieser Effekt war allerdings nach Adjustierung für subklinische psychotische Symptome im Alter von 11 Jahren nicht mehr signifikant, dieser Befund passt zu der Annahme einer Interaktion zwischen neurobiologischer Vulnerabilität und Cannabiskonsum.

Ein Zehntel der Personen mit Cannabiskonsum im Alter von 15 Jahren, aber nur 3% der Personen ohne Cannabiskonsum hatten im Alter von 26 Jahren eine schizophreniforme Störung (Arseneault et al. 2002).

In Einklang mit der Dunedin-Studie stehen auch die Ergebnisse der Christchurch-Studie, einer weiteren prospektiven Studie aus Neuseeland (Fergusson et al. 2003, 2005). Diese verfolgte 1265 Kinder von Geburt an bis zum Alter von 21 Jahren und zeigte eine Assoziation von Cannabisabhängigkeit mit subklinischer psychotischer Symptomatik im Alter von 18, 21 und 25 Jahren. Diese Assoziation blieb nach Adjustierung für verschiedene soziodemographische Parameter und für eine vorbestehende subklinische psychotische Symptomatik im Alter von 16 Jahren signifikant. Auch die Ergebnisse einer griechischen Querschnittstudie mit einem repräsentativen Sample von 3500 Personen im Alter von 19 Jahren passen hierzu: Cannabiskonsum hing hier generell mit psychopathologischen Dimensionen aus dem Bereich von Positiv- und Negativsymptomen, aber nicht aus dem depressiven Symptombereich, zusammen. Personen, die bereits mit 15 Jahren oder früher mit dem Cannabiskonsum begonnen hatten, zeigten ein stärkeres Ausmaß an subklinischer psychotischer Symptomatik als Personen mit späterem Einstiegsalter in den Cannabiskonsum.

Auch in der niederländischen NEMESIS-Studie (Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study) mit über 4000 Erwachsenen und einer Follow-up-Zeit von drei Jahren, in der süddeutschen EDSP-Studie (Early Developmental Stages of Psychopathology) mit knapp 2500 Adoleszenzen und jungen Erwachsenen und einer Follow-up-Zeit von vier Jahren und in der niederländischen Zuid-Holland-Studie mit über 1500 Kindern und Adoleszenten und einer Follow-up-Zeit von 14 Jahren ließ der Cannabiskonsum eine Aussage über das Ausmaß späterer subklinischer psychotischer Symptome zu (Van Os et al. 2002, Henquet et al. 2005 a, Ferdinand et al. 2005 a, b). In der EDSP-Studie war dieser Effekt viel stärker, wenn bereits bei der Baseline subklinische psychotische Symptome im Sinne einer vermuteten Prädisposition bestanden; auf der anderen Seite hatte die gleiche Prädisposition keinen Voraussagewert hinsichtlich einer späteren Entwicklung eines Cannabiskonsums (Henquet et al. 2005 a). Allerdings zeigte sich bei der Zuid-Holland-Studie zusätzlich dieser zweite Effekt, weswegen die Autoren eher ein anderes Modell gemeinsamer Vulnerabilitätsfaktoren oder eines bidirektionalen kausalen Zusammenhanges favorisierten (Ferdinand et al. 2005 a, b, vgl. auch Abschnitte 2.3 und 2.4).

Zusammenfassend sprechen neuere, methodisch anspruchsvolle epidemiologische Studien für eine Rolle des Drogen- und insbesondere des Cannabiskonsums als *eine* Komponente bei der Ätiologie der Schizophenie. Dabei werden sowohl ein Dosiseffekt als auch ein Effekt des Einstiegsalters in den Cannabiskonsum deutlich (Übersichten in Arseneault

et al. 2004, Henquet et al. 2005 b, Fergusson et al. 2006). Für die vermutete komplexe Interaktion zwischen neurobiologischer Vulnerabilität für eine Psychose und Cannabiseffekten sprechen neuere Ergebnisse aus der neuseeländischen Dunedin-Studie, wonach ein funktioneller Polymorphismus des an der Verstoffwechselung von Dopamin beteiligten COMT-Gens mit den Cannabiseffekten interagiert. Unter den Personen mit Cannabiskonsum seit der Adoleszenz hatten nur die Träger eines oder beider Val-Allele des COMT-Gens eine höhere Wahrscheinlichkeit im Verlauf psychotische Symptome und eine schizophreniforme Störung zu entwickeln (Caspi et al. 2005). Auch experimentell wurde in einer doppelblind-, placebokontrollierten Studie bestätigt, dass der funktionelle COMT-Polymorphismus die psychopathologischen und kognitiven Akuteffekte von Δ-9-THC moduliert (Henquet et al. 2006). Selbstverständlich ist der Cannabiskonsum weder ausreichend, noch obligat bzw. zwingend erforderlich für die Manifestation einer Psychose, dennoch könnte er nach aktuellen Kalkulationen auf der Basis der Literatur für ca. 10% der Schizophreniefälle maßgeblich sein (Van Os et al. 2002, Arseneault et al. 2004, Fergusson et al. 2006, Hickman et al. 2007, Linszen u. van Amelsvoort 2007).

Schließlich ist es hochinteressant, dass die ehemals allgemein akzeptierte Lehrmeinung einer stabilen Prävalenz und Inzidenz der Schizophrenie neuerdings in Zweifel gezogen wird. Zahlreiche Faktoren wie Urbanität, ethnische Zugehörigkeit, Migrationsstatus und frühe Traumata haben einen Einfluss auf die Häufigkeit der Erkrankung und scheinen für Inzidenzunterschiede von bis zu 100% verantwortlich zu sein (Boydell et al. 2001, Kirkbride et al. 2006, Morgan et al. 2007). In diesem Zusammenhang ist eine britische Studie erwähnenswert, die die Inzidenz der Schizophrenie in Camberwell, einem Gebiet im Südosten von London mit hohem Anteil von Bewohnern mit Migrationshintergrund, in den drei Jahrzehnten von 1965 bis 1997 untersuchte. Es wurden eine Verdoppelung der Inzidenz, vor allem bei der jüngeren Untergruppe unter 35 Jahren, sowie eine Vorverschiebung des Erstmanifestationsalters bei Zunahme des Cannabiskonsums im Jahr vor der Erstmanifestation gezeigt (Boydell et al. 2003, 2006). Parallel hierzu verglich die britische AESOP-Studie eine stark urbanisierte Region von Südlondon, die mäßig urbane Region von Bristol und die halb urbane, halb ländliche Region von Nottingham und man stellte fest, dass die Inzidenz der Schizophrenie in Südlondon aktuell doppelt so hoch ist wie in den zwei anderen Regionen (Kirkbride et al. 2006). Ein allgemeiner Anstieg des Cannabiskonsums in den letzten 10–15 Jahren und eine Vorverlagerung des Einstiegsalters in den Konsum gelten als gesichert. Zudem wird angenommen, dass dieser Anstieg des Konsums in Südlondon stärker ausgeprägt war als in den Gebieten von Bristol und Nottingham. Letztlich wird spekuliert, dass die Zunahme des Cannabiskonsums die erhöhte Inzidenz der Schizophrenie in Südlondon

zumindest teilweise erklären könnte (Boydell et al. 2006, Murray et al. 2006, Hickman et al. 2007). Wenn es in der nächsten Zukunft tatsächlich gelingen sollte diesen Nachweis zu führen und zu zeigen, dass Cannabiskonsum mit einer Steigerung der Inzidenzrate für die Schizophrenie assoziiert ist, dann wäre dies ein sehr starkes Argument für das zweite Modell der Psychoseinduktion durch den Drogenkonsum. In diesem Rahmen ist es auch bedeutsam, dass in den letzten Jahren stärker wirksame Cannabisprodukte aus Züchtungen mit hohem Δ9-THC-Gehalt im Umlauf sind.

2.3 Modell der gemeinsamen ätiologischen Faktoren

Das dritte Grundmodell sieht vor, dass sowohl die schizophrene Psychose als auch die Sucht eine gemeinsame neurobiologische Grundlage bzw. einen gemeinsamen prädisponierenden Faktor aufweisen. Da sowohl schizophrene Psychosen als auch Suchtstörungen jeweils starke genetische Komponenten aufweisen, liegt es nahe auch für die Komorbidität eine genetische Grundlage anzunehmen. Allerdings haben die bisherigen Daten aus Familienstudien und einer Zwillingsstudie in ihrer Gesamtschau die genetische Hypothese nicht stützen können (Kendler 1985, Kendler u. Gardner 1997, Mueser et al. 1998, Blanchard et al. 2000).

Dennoch werden einige präklinische und klinische Befunde dahingehend interpretiert, dass die neurobiologischen Grundlagen der Schizophrenie gleichzeitig diejenigen neuronalen Mechanismen begünstigen, die die positiven Verstärkungseffekte psychotroper Substanzen (*reward*) vermitteln und somit die Vulnerabilität für eine Suchtentwicklung erhöhen (Chambers et al. 2001). Konkret handelt es sich hierbei um die Annahme einer *Dysfunktion des zentralen dopaminergen Systems* im gleichen zerebralen Netzwerk bei der Schizophrenie *und* der Sucht. Als klinisches Argument für eine gemeinsame biologische Prädisposition wird herangeführt, dass schizophrene Patienten regelmäßig ihren Konsum weiterführen, obwohl sie negative Auswirkungen und insbesondere eine Exazerbation ihrer psychotischen Symptome unter den Drogen erleben (Seibyl et al. 1993, DeQuardo et al. 1994, Addington u. Duchak 1997, Dixon 1999, Gerding et al. 1999, Chambers et al. 2001). Weitere Argumente für diese sog. *primary addiction hypothesis* der Komorbidität wurden von Chambers et al. (2001) ausführlich dargelegt. Sie werden hier im Folgenden kurz zusammengefasst und durch die Abbildungen 2.2 und 2.3 illustriert.

Der gemeinsame biologische Mechanismus aller psychotropen Substanzen mit Abhängigkeitspotenzial ist bekanntermaßen die Verstärkung der Freisetzung von Dopamin (DA) von Projektionen aus dem ventralen Tegmentum in den Nucleus accumbens (NclAcc) (mesolimbisches dopami-

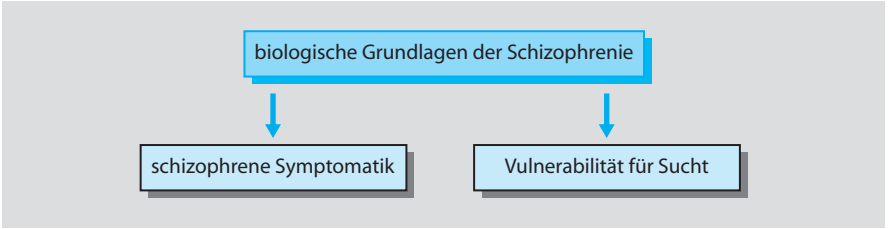

Abb. 2.2. Schematische Darstellung der *primary addiction hypothesis* der Komorbidität Psychose und Sucht (mod. n. Chambers et al. 2001)

nerges Belohnungssystem, *reward system*). Verlangen nach dem Suchtstoff (*Craving*) wird durch Stimuli induziert oder verstärkt, die die dopaminerge Aktivität im mesolimbischen *reward system* verstärken. Hierzu gehören Stress und behaviorale Verstärker wie z. B. das Betreten der Stammkneipe, kleine Mengen des Suchtstoffes und Substanzen mit DA-agonistischen Eigenschaften. Chronischer Konsum führt zu neuroadaptiven Prozessen im NclAcc (veränderte DA-Rezeptor-Signaltransduktion, Abnahme inhibitorischer G-Proteine), die ihrerseits die präfrontale Kontrolle über den NclAcc beeinträchtigen und zu einer Disinhibition des Konsumverhaltens beitragen könnten.

Im Rahmen der DA-Hypothese der Schizophrenie wird angenommen, dass bei schizophrenen Patienten die dopaminergen Neurone, die in den NclAcc projizieren, hyperaktiv sind (mesolimbisches System), während die dopaminergen Neurone, die in den präfrontalen Kortex (PFC) projizieren (mesokortikales System), eine verminderte Aktivität aufweisen. Im Rahmen der aktuellen Glutamat-DA-Hypothese der Schizophrenie wird ferner angenommen, dass primär defiziente glutamaterge Projektionen vom PFC zum NclAcc eine verstärkte DA-Aktivität im NclAcc zur Folge haben. Ein Vergleich dieser Dysfunktionen bei der Schizophrenie mit den bereits genannten Auswirkungen des Substanzmissbrauchs lässt den Schluss zu, dass die krankheitsbedingte funktionelle Störung des Netzwerkes in der Schizophrenie sich wie die Veränderungen durch den Konsum auswirken müsste. So führt z. B. eine Dysbalance dopaminerger Systeme zugunsten der subkortikalen (gegenüber den kortikalen) Strukturen tierexperimentell zu einer Verstärkung der Ansprechbarkeit für behaviorale Effekte von Stimulanzien. Stress führt vermutlich über eine gesteigerte DA-Freisetzung sowohl zu *Craving* und Suchtverhalten im Tierexperiment als auch zu einer Exazerbation psychotischer Symptome bei schizophrenen Patienten.

Bei der Schizophrenie sind Dysfunktionen nicht nur im PFC, sondern auch im Hippocampus bekannt. Diese Dysfunktionen könnten Beeinträchtigungen sowohl der kortikalen, als auch der hippocampalen Kontrolle der Aktivität des NclAcc mit sich bringen und zu einer Disinhibiti-

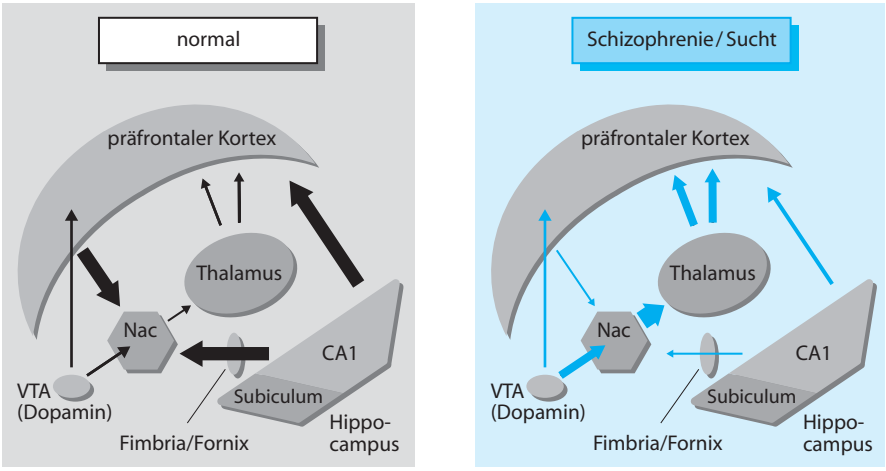

Abb. 2.3. Neurobiologische Grundlagen einer gemeinsamen Ätiologie von Psychose und Sucht („*primary addiction hypothesis*") (mod. n. Chambers et al. 2001); *VTA* ventrales Tegmentum, *Nac* Nucleus accumbens, *CA1* Region 1 des Ammonshorns

on des mesolimbischen DA-Systems beitragen. Auf der anderen Seite führen Läsionen des Hippocampus tierexperimentell zu einer Hypersensitivität auf dopaminerge Stimulationen, die stärker ist als diejenige nach Läsionen des PFC und der Amygdala. Auch diese Ergebnisse legen nahe, dass die hippocampale Dysfunktion bei der Schizophrenie zu einer Verstärkung der dopaminergen Responsivität auf der Ebene des NclAcc (wie beim Substanzmissbrauch) und somit zu einer erhöhten Vulnerabilität für eine Suchtentwicklung und -aufrechterhaltung führen könnte. Eine Verstärkung der dopaminergen Aktivität im mesolimbischen System führt experimentell zu einer Zunahme der *Reward*effekte durch neue Reize, aber auch zu einer Abnahme normaler Extinktionseffekte bei wiederholter Darbietung gleicher Reize und zu einer Abnahme des konditionierten Vermeidungsverhaltens bei Kopplung mit aversiven Reizen. Dieser Effekt könnte erklären, warum schizophrene Patienten trotz negativ erlebter Exazerbation ihrer psychotischen Symptome ihren Konsum weiterführen. Die neurobiologischen Grundlagen der *primary addiction hypothesis* nach Chambers et al. (2001) sind in der Abbildung 2.3 schematisch dargestellt.

Die „*primary addiction hypothesis*" wird neuerdings auch durch Untersuchungen mit einem tierexperimentellen Entwicklungsmodell der Schizophrenie gestützt: es handelt sich um das etablierte Modell der neonatalen ventralen Hippocampusläsion (NVHL) von Lipska und Weinberger (1993). Hierbei wird Ratten kurz nach der Geburt eine mesiotemporale Läsion gesetzt, die insbesondere den Bereich des Hippocampus und Parahippocampus erfasst. Bei solchen Läsionen finden sich in der Folge bio-