

# High-Risk-Kinder für Schizophrenie – eine Übersicht

■ F. Langegger

Zürich

## Summary

Langegger F. [High-risk children of schizophrenia – an overview.] *Schweiz Arch Neurol Psychiatr* 2005;156:285–98.

Since the early 1950s high-risk studies have systematically investigated the offspring of schizophrenics. The majority of high-risk children had schizophrenic mothers, to a lesser degree schizophrenic fathers and even more seldom schizophrenic siblings. Family studies revealed that disturbances from the so called “schizophrenia spectrum” – also play a role for the genetic proliferation of schizophrenic diseases.

High-risk studies must be carefully planned for an extremely long future. Schizophrenic mothers are difficult “co-workers”. The drop-out rate is high. Scientists investigating healthy children are confronted with criticism from the public. Last but not least after many years of follow-up one wishes to have taken into consideration scientific means that were not available at the beginning of the study. Notwithstanding these hardships high-risk studies at various centres all over the world have meanwhile been going on for several decades, the former children have become grown-ups, have reached and passed the critical age for schizophrenia outbreak and a vast amount of data have been collected and contribute to our knowledge of the disease.

Already at a very young age high-risk children of schizophrenia differ in many aspects from their low-risk peers: physically, mentally, behaviourally and in the ways they are being brought up. They are underweight, show physical abnormalities, reach important developmental stages later in life, are inclined to isolate themselves, are more depressed, have worse school-careers, show more forensic problems and have an early history of psychiatric

contacts. Terms like “pandepvelopmental retardation” or “pandysmaturation” have become common to describe the problem. – Growing up with a schizophrenic mother has many disadvantages for these children. Schizophrenic mothers are often socially marginalised, they show less empathy, understanding and spontaneity, their educational style has been described as “poorer”, the family climate is chaotic, neglect and physical abuse are not infrequent. High-risk children have a tendency to make themselves “invisible”. – Among the high-risk population one does also find children that are especially gifted, talented and creative, with rich fantasies and later on successful as adults.

Much is known about risk factors that eventually might lead to the outbreak of the disease, though many of them being unspecific: all irregularities, disturbances and problems during pregnancy, birth and childhood have a positive correlation with later schizophrenia, the earlier they happen and the more severe they are, the greater the risk. Traumata during the 6th gestational month seem to bear most unfortunate consequences. – Cultural, social and familial factors have also some impact on later schizophrenia. Father’s age over 55 at the time the children are born is considered unfortunate, such as an early outbreak of mother’s disease, cannabis-abuse of the mother and a mother’s body-mass index of over 30. Families with a high level of disturbed communication (i.e. conflicts between parents and children, lack of empathy, breaches in inner familial communication, a narrowing milieu and problems with borders) seem to contribute to the outbreak of schizophrenia in the offspring.

Some knowledge is available about protective factors. Major interest focussed on environmental influence, detrimental as well as protective. There is clear evidence that for persons at risk favourable circumstances do contribute to preventing the outbreak of the disease, while unfavourable conditions increase the probability of disease outbreak. Further investigations on that subject are required.

*Keywords:* schizophrenia high-risk; high-risk children; high-risk studies; risk factors

Korrespondenz:

Dr. med. Florian Langegger

Dufourstrasse 165

CH-8008 Zürich

e-mail: dr.f.langegger@bluewin.ch

## Definition

Als «High-risk-Kinder für Schizophrenie» gelten Kinder mit mindestens einem schizophrenen Elternteil. Die bisher letzte der grossen High-Risk-Studien, begonnen 1994 in Edinburgh, schliesst nur Kinder ein, die mindestens 2 manifest schizophrene Verwandte ersten oder zweiten Grades haben, dies deshalb, weil *ein* schizophrene Familienmitglied als Auswahlkriterium nicht sicherstellt, dass eine *familiäre* Form von Schizophrenie vorliegt.

## Die Datensituation

Gemäss Datenbank PsychINFO kamen in den letzten vier Jahrzehnten des 20. Jahrhunderts auf jede wissenschaftliche Arbeit, die sich mit dem Zusammenhang von Schizophrenie und kindlichem Missbrauch oder Vernachlässigung befasste, 30, die Schizophrenie und Biochemie zum Thema hatten, und 46 zum Thema Schizophrenie und Genetik. Mit Stress und Schizophrenie befassten sich nur 0,9% der Studien, mit sozioökonomischen Fragen und Schizophrenie nur 0,8%, mit Kindsmisbrauch und Schizophrenie nur 0,1%. In den 1990er Jahren hatten nur 0,2% aller Arbeiten über Schizophrenie Fragen von Kindererziehung oder Eltern-Kind-Beziehung zum Thema [1].

## High-Risk-Studien

Risikogruppen liefern der Forschung mehr Untersuchungsmaterial als unausgelesene Populationen. Der Durchführung von High-Risk-Studien für Schizophrenie stellen sich jedoch besondere Schwierigkeiten entgegen:

- Schizophrene haben weniger Kinder. Sie sind misstrauischer, feindseliger, unverlässlicher, weniger kooperativ.
- Es besteht Uneinigkeit darüber, was der günstigste Zeitpunkt für den Beginn der Datenerhebung ist, die Schwangerschaft der Mütter, die Frühkindheit oder die Adoleszenz der High-Risk-Population [2, 3].
- Der Aufwand vieljähriger Untersuchungen der Indexfälle und ihrer Umgebung ist enorm [4].
- Erste High-Risk-Projekte gab es bereits in den 1920er Jahren mit kleinen Zahlen von Kindern psychisch kranker Mütter. Die erste grössere moderne High-Risk-Studie begann 1952 in New York [5, 6]. Mittlerweile laufen an zahlreichen Orten High-Risk-Studien, die bekanntesten in Kopenhagen, Helsinki, Edinburgh, New York,

Schweden und Israel. Verschiedene Zentren sind auf je unterschiedliche Schwerpunkte konzentriert. Verschiedene Nationen und Universitäten arbeiten auf Teilgebieten zusammen [2, 7–9].

- Nach 20 oder 30 Jahren Laufzeit wünscht man Daten erhoben zu haben, die in der Kindheit der Risikopersonen noch gar nicht erhoben werden konnten. Nach 20–30 Jahren sind ganz andere diagnostische Instrumente in Gebrauch. Die New Yorker Studie diagnostizierte 1952 nach DSM I. Die Mütter der Copenhagen Study «were diagnosed according to contemporary Danish criteria» [10]. Die meisten Studien mussten ihr Patientengut später nach modernen Kriterien nachdiagnostizieren.
- Es muss jahrzehntelang zugewartet werden, bis man auch nur einigermaßen sicher sein kann, dass keine Neuerkrankungen mehr auftreten (spätes Ersterkrankungsalter bei Frauen, Spätschizophrenien). Die ehemaligen Kinder der Kopenhagen-Gruppe sind jetzt 54 Jahre alt.
- Bei zunehmender Mobilität in modernen Gesellschaften sind die ehemaligen Kinder nach 20, 30 oder 40 Jahren schwer wiederzufinden.
- Eine weitere Schwierigkeit entsteht durch das Einschreiten von Menschenrechtsgruppen, die es für unethisch erachten, gesunde Kinder in so strapaziöse Forschungsprojekte einzubeziehen, sie dadurch zu stigmatisieren, sie mit Neuroleptika, Antidepressiva und anderen Psychopharmaka zu behandeln und Prophezeiungen abzugeben, die sich womöglich selbst erfüllen [11, 12].

## Fragestellungen

High-Risk wofür?

Familiäre Belastung mit Schizophrenie ist der am besten etablierte Risikofaktor für Schizophrenie [13]. Kinder eines schizophren kranken Elternteils haben ein deutlich höheres Risiko, selbst schizophren zu erkranken [10, 14–21]. Das Risiko ist im Fall von schizophrenen Müttern etwas grösser als bei schizophrenen Vätern und es ist etwas geringer, wenn schizophrene Geschwister vorhanden sind [13]. Die Erkrankungshäufigkeit der Kinder liegt bei 10%. Sind beide Eltern schizophren oder ist einer von eineiigen Zwillingen erkrankt, ist das Risiko bis 50% und darüber. – Je länger die Studien laufen, desto mehr Krankheitsfälle häufen sich an. Der genetische Zusammenhang wird noch deutlicher, wenn man den Schizophreniebegriff

zu dem *Schizophrenie-Spektrum* erweitert, wozu Persönlichkeitsstörungen paranoider und schizotypischer Art und kurzdauernde und atypische nicht-afektive Psychosen und schizoaffektive Psychosen gezählt werden [22–24]. Auch diese Krankheiten spielen für den Erbgang schizophrener Erkrankungen eine Rolle ([19], S. 111; [21]). – Darüber hinaus erkranken Kinder mit einer erblichen Belastung aus dem Schizophrenie-Spektrum etwas überdurchschnittlich häufig an affektiven Erkrankungen [20, 25], und Kinder aus Familien mit affektiven Krankheiten tragen ein etwas überdurchschnittliches Risiko, schizophren zu erkranken. Die Überschneidungen sind erwartungsgemäss am grössten im Bereich der schizoaffektiven Erkrankungen [17].

#### Befunde an High-Risk-Kindern

High-Risk-Kinder für Schizophrenie unterscheiden sich in vieler Hinsicht von Low-Risk-Kindern und von High-Risk-Kindern für andere psychische Störungen und Erkrankungen [2].

Ein erster wesentlicher Unterschied sind ihre häufig *schizophrenen Mütter*, seltener schizophrene Väter und schizophrene Geschwister. Die Krankheit schizophrener Mütter bringt es mit sich, dass diese gehäuft alleinstehend sind, unbeständig im Beruf, sozial abgestiegen und entsprechend sozial geächtet und isoliert [27]. Alkohol und Drogen werden von ihnen häufig als Selbstmedikation eingesetzt [5]. Die Zustände innerhalb der Familie sind oft chaotisch [28]. Misshandlungen sind nicht selten [29]. Schizophrene Mütter sind weniger spontan und distanzierter [30], sie sind emotional weniger engagiert, reagieren weniger auf ihre Kinder, ihr Erziehungsstil wird als «ärmer», armseliger («poorer») beschrieben [31a]. Die Schizophreniediagnose korreliert häufig mit einer schlechteren Betreuung während den Schwangerschaften [31b]. Die überdurchschnittliche Ängstlichkeit dieser Frauen wirkt sich auf die Uteruskontraktionen und die Blutversorgung der Föten aus [32]. Schizophrene Mütter haben häufiger Geburtskomplikationen [15, 33–35b]. Die Schwere der mütterlichen Psychose (v.a. Minussymptome und Chronizität) korreliert mit Problemen der frühen Mutter-Kind-Beziehung und mit der Schwere einer ersten kindlichen Störung [30]. Die Beziehung der schizophrenen Mütter zu ihren Kindern wird als negativer beschrieben [36–38]. Die Kinder sind teils ängstlicher, teils fehlt ihnen das Fremden [39]. Es besteht eine direkte Beziehung zwischen psychotischen Episoden, die die Mutter während der ersten beiden Lebensjahre der

Kinder durchmacht, und psychischen Störungen der Kinder im Alter von 6 Jahren [38].

Schizophrene Mütter haben oft Mühe, sich in ihre Kinder einzufühlen, Art und Schwere kindlicher Probleme zu erkennen und ihre Kinder zu verstehen. Sie werden als erzieherisch ungeschickt beschrieben [40]. Sie sind zu sehr mit sich selbst beschäftigt, was in einem gestörten Bindungsverhalten resultieren kann. Sie sind ambivalent, rasch überfordert, sprunghaft und gehäuft krankheitsbedingt abwesend. Das Klima in solchen Familien ist geprägt von Kontaktabbrüchen, Verlusten, Anschuldigungen und Vernachlässigungen [28]. Dementsprechend sind die Kinder überfordert oder unterfordert. Der Mangel an affektiver Sicherheit macht ihnen Angst. Sie müssen früh Verantwortung übernehmen. Sie sind in Sorge wegen der Mutter. Sie reagieren darauf entweder aggressiv und verweigern sich oder sie geben sich ganz ausdruckslos. Solche Kinder haben eine Tendenz, «sich durchsichtig zu machen», nicht spürbar zu sein [39]. Gegenüber den Müttern bestehen Gefühle von Schuld, Scham, Mitleid, Fürsorge oder Ablehnung, Wut, Überheblichkeit und Verachtung. Eine Untersuchung von Bergman et al. [29] kam allerdings zu dem Schluss, dass das Ausmass der Misshandlungen für die Entwicklung kindlicher Störungen entscheidender sei als die Psychopathologie der Eltern.

*High-Risk-Kinder* sind bei der Geburt eher untergewichtig. Schon am 3. oder 4. Tag nach der Geburt und in den ersten Lebensjahren zeigen sie vermehrt neuromotorische Auffälligkeiten [41–44b]. Man beobachtet bei ihnen in der Folge eine allgemeine Entwicklungsverzögerung. Sie erreichen Entwicklungsschritte wie Sitzen, Stehen, Gehen oder Sprechen verspätet oder unvollständig [5, 45–47]. Sie sind unbeholfener, ungelenker, unsicherer in der Grob- wie in der Feinmotorik [43, 48–52]. Häufig sind Koordinationsstörungen, Unsicherheiten bezüglich rechts und links und Gleichgewichtsprobleme [44, 48]. Es bestehen Störungen der Augenfolgebewegungen [53–55], diese gelten als ein starker Marker [42], Abwandlungen der Hautleisten (dermatoglyphische Abnormitäten) [56], überhaupt überdurchschnittlich viele kleine körperliche Anomalien (z.B. mehrere Haarwirbel, besonders kleiner oder grosser Kopfumfang, grosser Augenabstand, Zungenanomalien, hoher Gaumen, grosser oder kleiner Abstand zwischen den Tränengängen, angewachsene Ohrläppchen, Finger- und Zehenanomalien usw.) [57]. Zusammenfassend spricht man von «pandepvelopmental retardation» oder «pandysmaturation» [5], denen vermutlich ein ungenügendes Zusammenspiel vieler Gehirnareale während des Entwicklungsprozesses

zugrunde liegt. Oft sind diese Kinder gleichzeitig in gewissen Bereichen ihrem Alter voraus und in anderen zurückgeblieben.

*Psychopathologisch* schneiden sie in allen Bereichen schlechter ab, je stärker die genetische Belastung ist, desto schlechter [58a, 58b]. Sie sind beeinträchtigt in der Intelligenz, vor allem im Handlungsteil [59–61]. Eine Beziehung zwischen geringerem affektivem Engagement und geringerem Reagieren schizophrener Mütter und negativem Einfluss auf die Intelligenz der Kinder ist nachgewiesen [31a]. High-Risk-Kinder zeigen verschiedenste kognitive Störungen [62, 63], ausgefallene und fragmentierte Assoziationen [64], sie können ihre Gedanken und den sprachlichen Ausdruck schlecht kontrollieren [65], sich schlechter konzentrieren [66] und wichtige und unwichtige Informationen schlechter auseinanderhalten (Filterstörung) [65]. Störungen der Aufmerksamkeit, insbesondere der selektiven Aufmerksamkeit und der Aufmerksamkeitsausdauer, sind oft beschrieben und sind vielleicht die stärksten Verhaltensmarker [26, 42, 44b, 51, 67–74b]. Die Gedächtnisleistungen sind schlechter [75]. Häufig finden sich formale Denkstörungen in Form von vagem und abschweifendem Denken [76]. Es ist danach nicht überraschend, dass auch die Lehrerbeurteilung dieser Kinder schlechter ausfällt [4, 62] und die Schulnoten durchschnittlich schlechter sind [59].

*Emotionell* sind diese Kinder und Jugendlichen depressiver [77], ängstlicher, unsicherer, empfindlicher, auch impulsiver, aggressiver und emotionell instabil. Jungen zeigen diese Auffälligkeiten früher als Mädchen [47, 70]. Die Affektkontrolle ist einerseits schlechter [46, 77–80]; andererseits werden High-Risk-Kindern ein generell reduzierter Affekt und eine verminderte Sensitivität nachgesagt [4, 47], auch eine ausgeprägte Anhedonie [70, 81]. Suizidideen sind bei ihnen häufiger als bei dem Durchschnitt der Gleichaltrigen [47].

Im *Sozialen* sind High-Risk-Kinder zurückgezogener und isolierter, sie sind kontaktscheu, fliehen in eine innere Vorstellungswelt und spielen gern allein. Attribute wie «schizoid», «autistisch», «eigenbrötlerisch», «seltsam», «peculiar» werden ihnen nachgesagt. Sie zeigen vermehrt soziale Ängste, ein symbiotisches Sicherheitsbedürfnis, Anklammerung und Abhängigkeit. Mädchen sind eher zurückgezogen, Jungen eher expansiv, aggressiv und sozial störend. Insgesamt beobachtet man bei High-Risk-Kindern mehr Verhaltensauffälligkeiten [64, 82]. Der Grad der sozialen Unangepasstheit im Kleinkindalter korreliert aber mehr mit der Schwere und dem Chronizitätsgrad der mütterlichen Erkrankung und mit niedrigerem Sozialstatus als mit der mütterlichen Diagnose [30,

83]. Im Schulalter und in der Adoleszenz nehmen die sozialen Probleme zu [4, 47, 49, 84–88]. High-Risk-Kinder zeigen nicht nur ein erhöhtes Mass an unspezifischer Psychopathologie [65, 89, 90], sie haben bereits in jungen Jahren häufiger eine psychiatrische Anamnese [47, 70, 77] und häufiger kommt es bei ihnen zu forensischen Kontakten und Delinquenz [47].

Zugleich mit den genannten Behinderungen weisen High-Risk-Kinder auch *besondere Begabungen* auf. In der Helsinki-Studie waren die Kinder paranoid schizophrener Mütter in der Schule motivierter und sozial besser angepasst als die Kontrollen [91a]. Unter den Kindern schizophrener Mütter finden sich gehäuft Menschen mit besonderer Kreativität [91b, 91c], originellem Denken, erfinderisch fantasievoller Anpassungsfähigkeit und künstlerischem Talent, die auch als Erwachsene besonders erfolgreich sind [92]. Die soziale Intelligenz der High-Risk-Kinder ist nicht geringer, sie nimmt mit dem Alter auch nicht vermehrt ab [59].

Zu den Besonderheiten von High-Risk-Personen gehört schliesslich auch, dass sie, mindestens in unseren Breiten, meistens wissen, dass Schizophrenie eine erbliche Komponente haben kann und dass sie selbst gefährdet sind, schizophren zu erkranken, was vor allem bei Frauen wegen des späten Ersterkrankungsalters im Fall von Spätschizophrenien eine lebenslange schwere Belastung darstellen kann. Zu der Frage, ob diesbezüglich sich selbst erfüllende Prophezeiungen wirksam werden, gibt es allerdings keine Untersuchungen.

Bezüglich *Hirnmorphologie und -funktion* zeigen High-Risk-Personen schon als Kinder in Abhängigkeit von der genetischen Belastung [93] eine Reihe von Hirnveränderungen: Das Gehirnvolumen ist vermindert [94a], im Bereich des Frontallappens [58a, 81, 95, 96] und vor allem des rechten Temporallappens [97], auch im Bereich der Basalganglien, der limbisch/paralimbischen Strukturen und insbesondere des linken Amygdala-Hippokampus-Bereich [94a–97], des vorderen Gyrus cinguli [94a, 98] und des Thalamus [58a]. Analog dazu findet man eine Vergrösserung des 3. Ventrikels, der Seitenventrikel [93, 99] und der Sulci [100a], letztere vor allem links [100b]. Das Ausmass der Veränderungen liegt zwischen dem von an Schizophrenie Erkrankten und demjenigen von Gesunden [46, 95–97]. Die Veränderungen gehen einer allfälligen schizophrenen Erkrankung zeitlich um Jahre voraus und gehen Hand in Hand mit den beschriebenen prämorbid motorischen und neuropsychologischen Veränderungen [98]. – Entsprechend den Gehirnbefunden schneiden High-Risk-Personen in Tests zur Prüfung der

Funktion des Frontallappens (Wisconsin CST, Trail Making Test, Sprachflüssigkeit) schlechter ab als Kontrollen [81, 101]. Auch andere Angehörige von Schizophrenen, nicht bloss deren Kinder, zeigen (immer vorausgesetzt, es handelt sich um eine familiäre Form von Schizophrenie) ähnliche neurologische Auffälligkeiten wie die Patienten [102, 103].

*Neurochemische Gehirnuntersuchungen* an High-Risk-Kindern ergaben, dass ihre Fähigkeit, im präfrontalen Cortex Zellmembran-Phospholipide zu synthetisieren, reduziert ist [94b] und dass sie im Serum erhöhte Spiegel von Antikörpern gegen Nerve-Growth-Factor NGF aufweisen [104]. In der Region des vorderen Gyrus cinguli ist das Verhältnis von NAA (N-azetyl-aspartat, ein Neuronenmarker) zu Cholin (ein Zellmembranbestandteil) tendenziell vermindert [94b]. Das heisst, es bestehen weniger neuronale Verbindungen pro Zellzahl.

*EEG-Untersuchungen* an High-Risk-Kindern zeigen eine Zunahme an  $\beta$ - und  $\delta$ -Aktivität und eine Abnahme im schnellen  $\alpha$ -Band [105, 106], des weiteren verlängerte Latenzen der P300-Komponente auf seltene, aufgabenbezogene Zielstimuli und verspätete N2-Latenzen, nicht aber auf häufige, nicht aufgabenbezogene Stimuli. Es konnten keine Unterschiede in den Amplituden der evozierten Potentiale festgestellt werden. Diesen Befunden entspricht eine hohe Fehlerzahl im d2-Test und eine signifikant erhöhte Reaktionszeit nach regulären Vorbereitungsintervallen. Die Untersuchungen mit evozierten Potentialen legen nahe, dass sowohl das selektive Fokussieren der Aufmerksamkeit wie auch das Aufrechterhalten der Aufmerksamkeit beeinträchtigt sind [71, 72].

### **Unter welchen Bedingungen erkranken High-Risk-Kinder gehäuft an Schizophrenie? Prädiktoren?**

Variablen der Kinder

Pränatale Hirnschädigung erhöht das Schizophrenie-Risiko [3]. Derjenige von homozygoten Zwillingen mit mehr Zeichen pränataler Entwicklungsschädigung ist gefährdeter, schizophren zu erkranken [22]. Individuen mit zahlreichen kleinen körperlichen Anomalien entwickeln mit höherer Wahrscheinlichkeit eine schizophrene Erkrankung [107].

Je später Entwicklungsschritte (Sitzen, Stehen, Gehen, Sprechen) erreicht werden, desto früher bricht die Krankheit aus ([19], S. 111). Eine verzögerte, verzerrte, desorganisierte Sprache erhöht das Schizophrenierisiko [45–47]. Spätere Schizo-

phrene – nicht aber ihre später gesunden Geschwister – zeigen im Alter von 4 und 7 Jahren ungewöhnliche Bewegungsmuster [52]. Motorische Störungen sagen in 50–75% die spätere Erkrankung voraus [108, 109].

Überprüfung von Amateurvideoaufnahmen aus der frühen Kindheit (ab dem 2. Lebensjahr) ermöglicht den Vergleich des neuromotorischen Verhaltens der später Schizophrenen mit ihren Geschwistern und mit gesunden Kontrollfällen. Die später Schizophrenen sind motorisch durchwegs geringfügig schwächer und signifikant von den Vergleichsgruppen unterscheidbar [110, 111].

High-Risk-Jugendliche im Alter von 14 bis 25 Jahren, die bei der Zuordnung von Gerüchen schlechter abschneiden, haben ein höheres Risiko schizophren zu erkranken [112].

Im Alter von 11 Jahren zeigen spätere Schizophrenie hyperresponsive Reaktionen bei Hautwiderstand-Gewöhnungstests (SCOR) [90].

Je ausgeprägter die Ventrikelvergrößerung, desto schlechter ist der prämorbid Verlauf und desto schlechter die Prognose [99].

### *Psychopathologie*

Bezüglich *Intelligenz* sind die Befunde unterschiedlich [59]. Die Ergebnisse mehrerer Studien deuten darauf hin, dass niedere Intelligenz, besonders im Handlungsteil, mit einem höheren Schizophrenierisiko verknüpft ist [60, 113]. Die finnische Studie [62] fand allerdings höhere Schizophrenieerkrankungszahlen auch in den hohen IQ-Klassen. Grundsätzlich scheint hohe Intelligenz, wenn keine erheblichen Defizite in anderen Persönlichkeitsbereichen vorliegen, eher ein protektiver Faktor zu sein [49, 114, 115].

*Kognition*: Die Aufmerksamkeitsstörung [26, 116], die Störung des Kurzzeitgedächtnisses [74a, 108, 109, 117, 118] und positive Denkstörungen (im Alter von 9 Jahren) [119] scheinen Prädiktoren für den späteren Ausbruch einer schizophrenen Erkrankung zu sein. Bis heute gibt es aber keine kognitiven Vulnerability-Marker, um Risikopersonen für Schizophrenie mit Sicherheit zu identifizieren [120].

*Affektiv* fallen die späteren Schizophrenen als Kinder (rekonstruiert anhand von Videos aus der Kindheit) durch einen vermehrt negativen Affekt auf [121], durch Anhedonie [116], erhöhte Angstbereitschaft [46, 77, 90] und Depressivität [77, 118].

In ihrem *Verhalten* sind die späteren Schizophrenen mit 9,5 Jahren auffälliger [49, 64, 82, 122], eigenartig, seltsam oder exzentrisch, «peculiar» [79]. Sie sind teils stiller, introvertierter, schwunglos, tagträumerisch, einsamer, passiver, zwanghafter, weniger empfänglich für Lob und werden von

Kameraden häufiger zurückgewiesen [118], teils sind sie störrischer, ablenkbarer, überreaktiv, können ihre Affekte schlechter steuern, sind aggressiver und bereiten disziplinarische Probleme [33, 79, 80, 86, 123]. Aus vielen Studien geht hervor, dass mangelnde Sozialkompetenz prognostisch ungünstig ist [25, 40, 80, 113, 124, 125]. – Lehrer erkennen sehr treffend die späteren Kranken [4, 123, 126]. – In der schwedisch-israelischen Rekrutenstudie waren folgende 4 Merkmale bei den späteren Schizophrenen signifikant gehäuft zu beobachten: hatte weniger als 2 Freunde, bevorzugte Kontakte in kleinen Gruppen, fühlte sich empfindsamer als andere, hatte keine ständige Freundin [73].

Schlechte *Schulleistungen* sind bei High-Risk-Kindern häufige Vorboten späterer schizophrener Erkrankung [118, 127]. Spätere Schizophrene sind vor allem schlechter in den praktischen Fächern Sport und Handarbeiten, was für ein motorisches Defizit spricht (siehe oben die schlechteren Leistungen im Handlungsteil des Intelligenztests). Sie sind nicht schlechter in den intellektuellen Fächern. Auffallend ist, dass sie trotz guter Schulleistungen häufiger den Übertritt in höhere Schulen nicht schaffen, was vermutlich mit einer Akzentuierung der Störung in der Adoleszenz zusammenhängt [128]. Schulabbrüche sind ein im Hinblick auf spätere schizophrene Erkrankung prognostisch ungünstiges Zeichen [25, 80].

*Tests:* Im MMPI erzielten spätere Schizophrene höhere Werte in den Skalen «Psychotizismus» und «Frequency» [9]. Die New Yorker High-Risk-Gruppe entwickelte aus dem MMPI eine Schizophrenia Proneness Scale, die sich als effizient bei der Vorhersage von Schizophrenia-Spektrum-Störungen erwies [129].

*Psychotische Symptome* in der Kindheit sind verdächtig für die spätere Entwicklung einer schizophrenen Erkrankung [118, 130].

*Drogenabusus* ist mit einem höheren Risiko, an Schizophrenie zu erkranken, korreliert. Dabei ist unklar, ob Drogenabusus per se ein ungünstiger Einflussfaktor oder mit Schizophrenie zusammen Ausdruck einer zugrundeliegenden Störung ist [77, 82, 131].

Zu all diesen Mangelbefunden stellt sich die Frage, wieweit sie wirklich Risikofaktoren darstellen oder ob sie selbst bereits frühe Anzeichen einer schizophrenen Erkrankung sind [132]. Zudem sind sie nicht spezifisch für Schizophrenie. Sie kommen auch bei anderen Krankheitsbildern und bei später Gesunden vor ([62]; [120]; [133], S. 111; [134]). Die meisten High-Risk-Kinder mit einem oder mehreren dieser Befunde werden später nicht schizophren. Diese Frage ist für die Frühbehandlung von grosser Bedeutung.

## Umweltvariablen

Diese sind viel schlechter untersucht als die Variablen der Kinder [2] und sind auch kontroverser [42]. Beispiele für *kulturelle Faktoren*: Eine gemeinsam von pakistanischen und österreichischen Untersuchern durchgeführte vergleichende Studie ergab, dass in Pakistan erstgeborene Söhne ein deutlich grösseres Erkrankungsrisiko haben als nachfolgende Geschwister und Mädchen, während in Österreich die diesbezüglichen Zahlen keine Auffälligkeiten zeigen [135]. Schwarze im Südosten von London haben eine um so höhere Erkrankungsrate, je weniger Schwarze in dem Quartier wohnen [136]. High-Risk-Kinder, die in der Stadt geboren werden und aufwachsen, haben ein höheres Erkrankungsrisiko als solche, die in ländlicher Umgebung oder im Kibbutz aufwachsen [13, 73, 86, 137, 138].

*Geburtsmonat:* Im Winter (in der nördlichen Hemisphäre Februar/März) Geborene haben das grösste, im Sommer (August/September) Geborene das geringste Erkrankungsrisiko [13, 139]. Geburtskomplikationen scheinen sich bei schizophrenen Frauen in den Wintermonaten zu häufen [35b].

Besonders hoher und besonders niedriger *sozio-ökonomischer Status der Eltern* ist ein Risikofaktor [64, 137, 140].

Das Erkrankungsrisiko ist um so grösser, je stärker die *genetische Ladung* ist [21]. Kinder erkranken bereits in jüngerem Alter, als ihre Eltern erkrankt sind («Antizipation») [141].

*Variablen des Vaters:* Ein Alter der Väter bei der Geburt der Kinder von 55 Jahren und älter vergrössert das Schizophrenie-Risiko für die Kinder [142].

*Variablen der Mutter:* Früher Krankheitsausbruch bei der Mutter ist ungünstig für die Kinder [64], ebenso eine schwere Verlaufsform der mütterlichen Erkrankung. Ausgeprägter Cannabismissbrauch der Mutter erhöht das Schizophrenierisiko der Kinder [22]. Ein präpregnanter Body-Mass-Index (BMI) von über 30 ist assoziiert mit einem 2,9fach höheren Risiko, Kinder zu gebären, die später schizophren werden, als Mütter mit BMI von unter 20 [143].

Biologische Eltern von Schizophrenen leiden häufiger an psychischen Störungen als die Adoptiveltern von Schizophrenen, und diese häufiger als Adoptiveltern von Gesunden [144]. – Biologische und Adoptiveltern von Schizophrenen zeigen anhand von Rorschachprotokollen einen deutlich höheren CD(= communication deviance)-Index als Eltern einer Kontrollgruppe mit gesunden Kindern [145].

Weitere Risikofaktoren für die Kinder sind Konflikte zwischen den Eltern sowie das Fehlen von verlässlichen Aussenbeziehungen und Geschwistern [140].

Je mehr Pathologie aus dem Bereich des Schizophrenie-Spektrums bei den Eltern vorhanden ist, desto grösser ist für die Kinder nicht nur das Risiko zu erkranken, in um so jüngerem Alter erkranken sie auch [21].

Zu all diesen Befunden ist hinzuzufügen, dass sehr viele Kinder von psychotischen Paaren in psychischer Hinsicht relativ normal aufwachsen ([133], S. 69).

Unerwünschte *Schwangerschaft*, gemäss Befragung der Mütter bei der Geburt, gilt als Risikofaktor [146]. Schwangerschaftskomplikationen erhöhen das Schizophrenierisiko [33]. Dazu zählen Infektionskrankheiten der Mutter, Rh-Inkompatibilität, Traumata, Stress, Tod des Ehemannes, Depression und Präeklampsie. Schädigungen, die die Mutter im 2. Trimenon treffen, können sich besonders gravierend auswirken. Antworten zu der Frage, wann das kritische Zeitfenster ist, haben Erfahrungen mit einer Reihe natürlicher Szenarien geliefert. So der Hunger in Holland im Winter 1944/45, die Grippeepidemien in Helsinki 1957/58 und 1993/94 und das Erdbeben in Tangshau in China 1976. Jahre später, wenn die Kinder, deren Mütter diesen Stressoren ausgesetzt gewesen waren, schizophren erkrankten, konnte man zurückrechnen, und es zeigte sich, dass Schädigungen im 6. Schwangerschaftsmonat ein besonders hohes Schizophrenierisiko für die Kinder bedeuten. Hirngebiete, die sich zu diesem Zeitpunkt in rascher Entwicklung befinden, scheinen besonders empfindlich zu sein (Übersicht bei [15]). Es gibt Hinweise, dass Vitamin-D-Mangel ebenfalls das Schizophrenie-Risiko erhöht [147]. Ein höheres Schizophrenierisiko bei diesen Komplikationen besteht aber nur für High-Risk-Kinder, nicht für Low-Risk-Kinder [148]. Ebenso riskant sind virale, besonders zerebrale Infekte (Röteln) der Kinder bis zur Adoleszenz [22].

Dasselbe gilt für *Geburtskomplikationen*, vor allem für Sauerstoffmangel. Sie erhöhen für High-Risk-Kinder, aber nicht für Low-Risk-Kinder, das Schizophrenierisiko [3, 15, 34, 35a, 63, 123, 148–149b]. Ebenso wurde eine Relation gefunden zwischen Geburtskomplikationen und verminderter grauer Hirnsubstanz, auch dies nur bei späteren Schizophrenen und deren nicht erkrankten Geschwistern, nicht aber bei Gesunden [149c].

*Frühe Trennung von den Eltern* im 1. Lebensjahr erhöht das Schizophrenierisiko [15, 64, 123]. Dabei kommt es sehr auf die Qualität des späteren erzieherischen Milieus an [24, 150–154].

Vergleicht man verschiedene *Modalitäten des Aufwachsens*, dann zeigt sich, dass das Erkrankungsrisiko bei Heimerziehung am grössten ist [15, 150]. Heimerziehung erhöht für High-Risk-Kinder, nicht aber für Low-Risk-Kinder, das Risiko, später an Schizophrenie zu erkranken [148, 150]. Auch Erziehung im Kibbutz erhöht das Erkrankungsrisiko gegenüber Aufwachsen in der eigenen Familie [73]. – An zweiter Stelle bezüglich Erkrankungsrisiko steht das Aufwachsen bei den schizophrenen Müttern [150]. Higgins et al. [155] fanden allerdings, dass Aufwachsen bei der schizophrenen Mutter das Erkrankungsrisiko der Kinder nicht erhöht. Erst an dritter Stelle bezüglich Schizophreniegefährdung steht das Aufwachsen bei normalen Adoptiveltern [150]. – Ein ausgeprägt instabiles Erziehungsmilieu in der Kindheit erhöht jedenfalls das spätere Schizophrenierisiko [123], ebenso wenn die Beziehungen zu *beiden* Eltern schlecht sind [156].

Die Arbeitsgruppe um Pekka Tienari in Helsinki stellte die Frage nach der *Qualität der Adoptivfamilien*. Sie untersuchte diese mit Interviews und Tests und fand wie in anderen High-Risk-Studien auch signifikant häufiger psychische Störungen bei den High-Risk-Kindern als in der Kontrollgruppe mit Low-Risk-Kindern, allerdings war dieser Unterschied nur in Familien mit gestörten Kommunikationsstrukturen zu finden. Als solche werden definiert: Konflikte zwischen Eltern und Kindern, fehlende Empathie, Brüche in der innerfamiliären Kommunikation, einengendes Milieu und Probleme mit Grenzen [151, 152, 154].

Tienari und Mitarbeiter fanden folgende Beziehungen [151–154, 157]:

- Low-Risk-Adoptierte erkranken an Schizophrenie in gesunden Familien: 0%.
- Low-Risk-Adoptierte erkranken an Schizophrenie in dysfunktionalen Familien: 4,84%.
- High-Risk-Adoptierte erkranken an Schizophrenie in gesunden Familien: 1,49%.
- High-Risk-Adoptierte erkranken an Schizophrenie in dysfunktionalen Familien: 13,04%.

Die Zahlen sprechen für eine *Interaktion von genetischen und Milieufaktoren*. High-Risk-Adoptivkinder reagieren sensibler auf ein dysfunktionales Milieu, während ein gesundes Familienmilieu sie vor Erschütterungen zu schützen vermag ([133], S. 73).

Eine Teilstudie, die sich mit schizophrenen Denkstörungen befasste, zeigte, dass High-Risk-Kinder in kommunikationsgestörten Familien vermehrt schizophrene Denkstörungen entwickelten, Low-Risk-Kinder nicht. Umgekehrt entwickelten High-Risk-Kinder in Familien mit gesunden Kommunikationsmustern sogar weniger Denk-

störungen als Low-Risk-Kinder [157]. – Mentzog zog daraus den Schluss, man sollte nicht von «Vulnerabilität» der High-Risk-Kinder, sondern von einer besonderen «Sensibilität» sprechen, die unter entsprechendem Einfluss sich zum Guten wie zum Schlechten entwickeln kann [158].

Untersucht wurde auch, ob es eventuell die High-Risk-Kinder sind, die in ihren Adoptivfamilien ein gestörtes Kommunikationsniveau verursachen [159]. Es zeigte sich, dass das Ausmass der Kommunikationsstörung in den Familien mit High-Risk-Kindern dasselbe war wie in den Familien mit Low-Risk-Kindern. Das heisst, es sind nicht die genetisch belasteten Kinder, die die Kommunikationsstörung «erzeugen» [157]. – Aufgrund der heutigen Datenlage muss man demnach festhalten, dass Faktoren des gesellschaftlichen wie des familiären Umgebungsmilieus an der Entstehung der Schizophrenie mit beteiligt sind [160].

Mittlerweile kann man auch andersherum argumentieren: Anstatt zu untersuchen, ob Umweltfaktoren das Risiko, schizophren zu erkranken, erhöhen, findet man eine wachsende Beweislast, die zeigt, dass, wer schizophren wird, mit grosser Wahrscheinlichkeit in Kindheit und/oder Jugend in der Familie ein hohes Mass an Feindseligkeit [161], Kritik [162], eine Form von Misshandlung [163], Gehirntrauma [164] oder sonst ein Trauma psychischer oder physischer Art [165–167] oder Vernachlässigung [150, 168, 169] erfahren hat, von zuhause weggelaufen [170] oder in einem Heim aufgewachsen ist [150, 159]. Misshandelte Kinder erkranken auch bereits in einem jüngeren Alter [171]. Wenn man, wie eben, sozusagen umgekehrt argumentiert, sieht man auch, dass verschiedene sogenannte biologische Schizophreniemarker, wie etwa der Defekt der Augenfolgebewegungen, eine signifikante Beziehung zu Missbrauch in der Kindheit haben [172]. Die Frage, die sich daraus ergibt, ist, ob nicht Milieuvariablen früher oder später zu persönlichen Variablen werden und ob das, was man als persönliche Variablen registriert, wirklich nur solche sind oder zugleich Ausdruck von Milieuvariablen, eine Korrelation, die aus der Erziehung und der Dressur bestens bekannt ist.

*Protektive Faktoren:* Durch Untersuchungen bestätigt ist, dass hohe Intelligenz für eine bessere Prognose spricht. Ungewiss ist, ob sie den Ausbruch der Krankheit verhindert [114, 115]. Günstig sind das Aufwachsen in einer möglichst störungsfreien Familie, das Vorhandensein von beschützenden oder fördernden Erwachsenen sowie eine positive Beziehung zu den Eltern [156]. – Als günstig vermutet wird die Verfügbarkeit von stabilen Bindungspartnern (gesunde, nahe und engagierte Verwandte, Adoptiveltern), Entlastung, Unterstüt-

zung, Behandlung der kranken Mütter und das Vorhandensein besonderer Fähigkeiten bei den Kindern, mit denen sie sich einen besseren Platz im Leben, bessere Behandlung, Chancen, Karriere usw. erwirken können [156].

## Schlussfolgerungen

Das Unbehagen an der seinerzeitigen plakativen und wohl auch ungenügend differenzierten Anschuldigung der «schizophrenen Mutter» (Frieda Fromm-Reichmann 1948) wirkt immer noch nach und hat einen tiefsitzenden Abwehrreflex mobilisiert. Lange konnte man stereotyp hören, es gebe, wenn jemand schizophren erkrankt, keine Schuldigen. Neuere Forschung zeigt in differenzierter Weise wieder vermehrt kausale psychosoziale Zusammenhänge auf. Es ist zu hoffen, dass daraus nicht erneut eine Hexenjagd nach «Schizophrenieschuldigen» resultiert. Es wäre sicherlich unrealistisch und utopisch zu erwarten, dass unter genügend guten Bedingungen keine neuen schizophrenen Krankheiten entstehen. Verschiedene Autoren ([133], S. 73; [173]) ziehen in Erwägung, dass eine Empfänglichkeit für schizophrene Psychosen lediglich ein Extrem innerhalb der Bandbreite menschlicher Entwicklungsmöglichkeiten darstellt, also etwas ist, das zum Menschsein gehört und deshalb nicht zum Verschwinden gebracht werden kann. Dennoch ist ein künftiges Schizophreniemodell nicht ganz ohne Verantwortlichkeiten vorstellbar. Für Menschen, die ein besonderes Risiko, schizophren zu erkranken, in sich tragen, scheint es günstigere und ungünstigere Lebensbedingungen zu geben, unter denen sie eher gesund bleiben können oder eher krank werden. Auf diesem Gebiet liegen für die Forschung noch spannende und sicherlich lohnende Fragen.

## Literatur

- 1 Read J, Ross CA. Psychological trauma and psychosis: another reason why people diagnosed schizophrenic must be offered psychological therapies. *Am Acad Psychoanalysis Dynam Psychiatry* 2003;31:247–68.
- 2 Niemi LT, Suvisaari JM, Tuulio-Henriksson A, Lönnquist JK. Childhood developmental abnormalities in schizophrenia: evidence from high-risk studies. *Schizophr Res* 2003;60:239–58.
- 3 Cannon TD, van Erp GM, Bearden CE, Loewy R, Thompson P, Toga AW, et al. Early and late neurodevelopmental influences in the prodrome to schizophrenia: contribution of genes, environment, and their interactions. *Schizophr Bull* 2003;29:653–69.
- 4 Ayalon M, Merom H. The teacher interview. *Schizophr Bull* 1985;11:117–20.



- 5 Fish R, Marcus J, Hans SL, Auerbach JG, Perdue S. Infants at risk for schizophrenia: sequelae of a genetic neurointegrative defect. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:221–35.
- 6 Fish B. Infant predictors of the longitudinal course of schizophrenic development. *Schizophr Bull* 1987;13:395–409.
- 7 Cannon TD, Mednick SA. The schizophrenia high-risk project in Copenhagen: three decades of progress. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1993;370:33–47.
- 8 Ising M, Lauer CJ, Holsboer F, Modell S. Münchner Vulnerabilitätsstudie: Beitrag von «High-risk»-Studien zur Verlaufsforschung. In: Soyka M, Möller H-J, Wittchen H-U, Herausgeber. *Psychopathologie im Längsschnitt*. Landsberg/Lech: Ecomed; 2003. S. 148–60.
- 9 Parnas J, Cannon TD, Schulsinger F, Mednick SA. MMPI variables predictive of schizophrenia in the Copenhagen High-Risk Project: a 25-year follow-up. *Acta Psychiatr Scand* 1999;99:423–40.
- 10 Jorgensen A, Teasdale TW, Parnas J, Schulsinger F, Schulsinger H, Mednick SA. The Copenhagen High-Risk Project. The diagnosis of maternal schizophrenia and its relation to offspring diagnosis. *Br J Psychiatry* 1987;151:753–7.
- 11 Cornblatt BA, Lencz T, Kane JM. Treatment of the schizophrenia prodrome: is it presently ethical? *Schizophr Res* 2001;51:31–8.
- 12 McGlashan TH. Psychosis treatment prior to psychosis onset: ethical issues. *Schizophr Res* 2001;51:47–54.
- 13 Mortensen PB, Pedersen CB, Westergaard T, Wohlfahrt J, Ewald H, Mors O, et al. Effects of family history and place and season of birth on the risk of schizophrenia. *N Engl J Med* 1999;340:603–8.
- 14 Parnas J, Cannon TD, Jacobsen B, Schulsinger H, Schulsinger F, Mednick SA. Lifetime DSM-III-R diagnostic outcomes in the offspring of schizophrenic mothers. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:707–14.
- 15 Dassa D, Giudicelli S. Les enfants de schizophrènes: une population à haut risque. *Annales de Psychiatrie* 1997;12:269–73.
- 16 Erlenmeyer-Kimling L, Squires-Wheeler E, Adamo UH, Bassett AS, Cornblatt BA, Kestenbaum CJ, et al. The New York High-Risk Project. Psychoses and cluster A personality disorders in offspring of schizophrenic parents at 23 years of follow-up. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52:857–65.
- 17 Erlenmeyer-Kimling L, Adamo UH, Rock D, Roberts SA, Bassett AS, Squires-Wheeler E, et al. The New York High-Risk Project: prevalence and comorbidity of axis I disorders in offspring of schizophrenic parents at 25-year follow-up. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:1096–102.
- 18 Gottesman II, Bertelsen A. Confirming unexpressed genotypes of schizophrenia. Risks in the offspring of Fischer's Danish identical and fraternal discordant twins. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:867–72.
- 19 Häfner H. *Das Rätsel Schizophrenie*. München: C.H. Beck; 2000. S. 110–7.
- 20 Ingraham LJ, Kugelmass S, Frenkel E, Nathan M, Mirsky AF. Twenty-five-year follow-up of the Israeli High-Risk Study: current and lifetime psychopathology. *Schizophr Bull* 1995;21:183–92.
- 21 Nicolson R, Brookner FB, Lenane M, Gochman P, Ingraham LJ, Egan MF, et al. Parental schizophrenia spectrum disorders in childhood-onset and adult-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003;160:490–5.
- 22 Kety SS, Wender PH, Jacobsen J, Ingraham LJ, Jansson L, Faber B, et al. Mental illness in the biological and adoptive relatives of schizophrenic adoptees. Replication of the Copenhagen study in the rest of Denmark. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:442–55.
- 23 Kendler KS, Gruenberg AM, Kinney DK. Independent diagnoses of adoptees and relatives as defined by DSM-III in the provincial and national samples of the Danish Adoption Study of Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:456–68.
- 24 Tienari P, Wynne LC, Läksy K, Moring J, Nieminen P, Sorri A, et al. Genetic boundaries of the schizophrenia spectrum: evidence from the Finnish Adoptive Family Study of Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003;160:1587–94.
- 25 Mirsky AF, Kugelmass S, Ingraham LJ, Frenkel E, Nathan M. Overview and summary: twenty-five-year follow-up of high-risk children. *Schizophr Bull* 1995;21:227–39.
- 26 Mirsky AF, Ingraham LJ, Kugelmass S. Neuropsychological assessment of attention and its pathology in the Israeli Cohort. *Schizophr Bull* 1995;21:193–204.
- 27 Kolvin I, Ounsted C, Richardson LM, Garside RF. Studies in the childhood psychoses, III: the family and social background in childhood psychoses. *Br J Psychiatry* 1971;118:396–402.
- 28 Brown MJ. Silent suffering: an exploration of the experience and psychological effects of growing up with a schizophrenic parent. *Dissertation Abstracts International Section B: The Sciences and Engineering*, 1996; Vol. 56 (10B).
- 29 Bergman A, Wolfson M, Walker E. Neuromotor functioning and behavior problems in children at risk for psychopathology. *J Abnorm Child Psychol* 1997;25:229–37.
- 30 Sameroff A, Barocas R, Seifer R. The early development of children born to mentally ill women. In: Watt NF, Anthony EJ, Wynne LC, Rolf JE, editors. *Children at Risk for Schizophrenia. A Longitudinal Perspective*. New York: Cambridge University Press; 1984. p. 482–513.
- 31a Goodman SH, Brumley HE. Schizophrenic and depressed mothers: relational deficits in parenting. *Dev Psychol* 1990;26:31–9.
- 31b Kelly RH, Danielsen BH, Golding JM, Anders TF, Gilbert WN, Zatzick DF. Adequacy of prenatal care among women with psychiatric diagnoses giving birth in California in 1994 and 1995. *Psychiatr Serv* 1999;50:1584–90.
- 32 Wieck A. Mütter mit Schizophrenie: Erziehungsfähigkeiten und Kindesentwicklung im ersten Lebensjahr. Vortrag, Symposium Schizophrenie, Entwicklungen in Forschung und Therapie. Casino Zürichhorn, Zürich, 30.10.2003.
- 33 Parnas J, Schulsinger F, Teasdale TW, Schulsinger H, Feldman PM, Mednick SA. Perinatal complications and clinical outcome within the schizophrenia spectrum. *Br J Psychiatry* 1982;140:416–20.
- 34 Dalman C, Thomas HV, Davod AS, Gentz J, Lewis G, Allebeck P. Signs of asphyxia at birth and risk of schizophrenia. Population-based case control study. *Br J Psychiatry* 2001;179:403–8.
- 35a Thomas HV, Dalman C, David AS, Gentz J, Lewis G, Allebeck P. Obstetric complications and risk of schizophrenia. Effect of gender, age at diagnosis and maternal history of psychosis. *Br J Psychiatry* 2001;179:409–14.

- 35b Wrede G, Mednick SA, Huttunen M, Nilsson CG. Pregnancy and delivery complications in the births of an unselected series of Finnish children with schizophrenic mothers. *Acta Psychiatr Scand* 1980;62:369–81.
- 36 Persson-Blennow I, Näslund B, McNeil T, Kaij L. Offspring of women with nonorganic psychosis: mother-infant interaction at one year of age. *Acta Psychiatr Scand* 1986;73:207–13.
- 37 Näslund B, Persson-Blennow I, McNeil T, Kaij L. Offspring of women with nonorganic psychosis: mother-infant interaction at three and six weeks of age. *Acta Psychiatr Scand* 1985;71:441–50.
- 38 McNeil T, Kaij L. Swedish High-Risk Study: sample characteristics at age 6. *Schizophr Bull* 1987;13:373–81.
- 39 Näslund B, Persson-Blennow I, McNeil T, Kaij L, Malmquist-Larsson A. Offspring of women with non-organic psychosis: fear of strangers during the first year of life. *Acta Psychiatr Scand* 1984;69:435–44.
- 40 Jones P, Rodgers B, Murray R, Marmot M. Child developmental risk factors for adult schizophrenia in the British 1946 birth cohort. *Lancet* 1994;344:1398–402.
- 41 Blennow G, McNeil T. Neurological deviations in newborns at psychiatric high-risk. *Acta Psychiatr Scand* 1991;84:179–84.
- 42 Cornblatt BA, Obuchowski M. Update of high-risk research: 1987–1997. *Int Rev Psychiatry* 1997;9:437–47.
- 43 McNeil TF, Harty B, Blennow G, Cantor-Graae E. Neuromotor deviation in offspring of psychotic mothers: a selective developmental deficiency in two groups of children at heightened psychiatric risk. *J Psychiatr Res* 1993;27:39–54.
- 44a Rieder R, Nicholas P. Offspring of schizophrenics: III. Hyperactivity and neurological soft signs. *Arch Gen Psychiatry* 1979;36:665–74.
- 44b Lifshitz M, Kugelmass S, Karov M. Perceptual-motor and memory performance of high-risk children. *Schizophr Bull* 1985;11:74–84.
- 45 Frank SM, Allen DA, Stein L, Myers B. Linguistic performance in vulnerable and autistic children and their mothers. *Am J Psychiatry* 1976;133:909–15.
- 46 Johnstone EC. Predictive symptomatology, course and outcome in first-episode schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 1998;13:S97–9.
- 47 Hodges A, Byrne M, Grant E, Johnstone E. People at risk of schizophrenia. Sample characteristics of the first 100 cases in the Edinburgh high-risk study. *Br J Psychiatry* 1999;174:547–53.
- 48 Marcus J, Hans S, Lewow E, Wilkinson L, Burack C. Neurological findings in high-risk children: childhood assessment and 5-year follow-up. *Schizophr Bull* 1985;11:85–100.
- 49 Marcus J, Hans SL, Nagler S, Auerbach JG, Mirsky AF, Aubrey A. Review of the NIMH Israeli Kibbutz-City Study and the Jerusalem Infant Development Study. *Schizophr Bull* 1987;13:425–38.
- 50 Marcus J, Hans S, Auerbach J, Auerbach A. Children at risk for schizophrenia: the Jerusalem Infant Development Study: II. Neurobehavioral deficits at school age. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:797–809.
- 51 Hans S, Marcus J, Nuechterlein K, Asarnow R, Styr B, Auerbach J. Neurobehavioral deficits at adolescence in children at risk for schizophrenia: the Jerusalem Infant Development Study. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:741–8.
- 52 Rosso IM, Bearden CE, Hollister JM, Gasperoni TL, Sanchez LE, Hadley T, et al. Childhood neuromotor dysfunction in schizophrenia patients and their unaffected siblings: a prospective study. *Schizophr Bull* 2000;26:367–78.
- 53 Holzman PS, Kringlen E, Levy DL, Haberman SJ. Deviant eye tracking in twins discordant for psychosis. A replication. *Arch Gen Psychiatry* 1980;37:627–31.
- 54 O'Driscoll GA, Benkelfat C, Florencio PS, Wolff AL, Joobar R, Lal S, et al. Neural correlates of eye tracking deficits in first-degree relatives of schizophrenic patients. A positron emission tomography study. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:1127–34.
- 55 Ross RG. Early expression of a pathophysiological feature of schizophrenia: saccadic intrusions into smooth-pursuit eye movements in school-age children vulnerable to schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003;42:468–76.
- 56 Langsley N, Miller P, Byrne MM, Lawrie SM, McIntosh AM, Johnstone EC. Dermatoglyphics and schizophrenia: findings from the Edinburgh high risk study. *Schizophr Res* 2005;74:122–4.
- 57 Ismail B, Cantor-Graae E, McNeil TF. Minor physical anomalies in schizophrenic patients and their siblings. *Am J Psychiatry* 1998;155:1695–702.
- 58a Johnstone EC, Lawrie SM, Cosway R. What does the Edinburgh high-risk study tell us about schizophrenia? *Am J Med Genet* 2002;114:906–12.
- 58b Moldin SO, Gottesman II, Erlenmeyer-Kimling L, Cornblatt BA. Psychometric deviance in offspring at risk for schizophrenia: I. Initial delineation of a distinct subgroup. *Psychiatry Res* 1990;32:297–310.
- 59 Ott SL, Spinelli S, Rock D, Roberts S, Amminger GP, Erlenmeyer-Kimling L. The New York High-Risk Project: social and general intelligence in children at risk for schizophrenia. *Schizophr Res* 1998;31:1–11.
- 60 Amminger GP, Schlogelhofer M, Lehner T, Looser Ott S, Friedrich HM, et al. Premorbid performance IQ deficit in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2000;102:414–22.
- 61 Goldstein JM, Seidman LJ, Buka SL, Horton NJ, Donatelli JL, Rieder RO, et al. Impact of genetic vulnerability and hypoxia on overall Intelligence by Age 7 in offspring at high risk for schizophrenia compared with affective psychoses. *Schizophr Bull* 2000;26:323–34.
- 62 Jones P, Tarrant C. Specificity of developmental precursors to schizophrenia and affective disorders. *Schizophr Res* 1999;39:121–5.
- 63 Cannon TD, Rosso IM, Hollister JM, Bearden CE, Sanchez LE, Hadley T. A prospective cohort study of genetic and perinatal influences in the etiology of schizophrenia. *Schizophr Bull* 2000;26:351–66.
- 64 Mednick SA, Schulsinger F. Some premorbid characteristics related to breakdown in children with schizophrenic mothers. *J Psychiatr Res* 1968;6:267–91.
- 65 Weintraub S. Risk factors in schizophrenia: the Stony Brook High-Risk Project. *Schizophr Bull* 1987;13:439–50.
- 66 Sohlberg S, Yaniv S. Social adjustment and cognitive performance of high-risk children. *Schizophr Bull* 1985;11:61–5.
- 67 Nuechterlein K. Sustained attention among children vulnerable to adult schizophrenia and among hyperactive children. A longitudinal perspective. In: Watt NF, Anthony EJ, Wynne LC, Rolf JE, editors. *Children at Risk for Schizophrenia. A Longitudinal Perspective*. New York: Cambridge University Press; 1984. p. 304–12.

- 68 Driscoll R. Intentional and incidental learning in children vulnerable to psychopathology. In: Watt NF, Anthony EJ, Wynne LC, Rolf JE, editors. *Children at Risk for Schizophrenia. A Longitudinal Perspective*. New York: Cambridge University Press; 1984. p. 320–6.
- 69 Rutschmann J, Cornblatt B, Erlenmeyer-Kimling L. Sustained attention in children at risk for schizophrenia: findings with two visual continuous performance tests in a new sample. *J Abnorm Child Psychol* 1986;14:365–85.
- 70 Erlenmeyer-Kimling L, Cornblatt BA, Rock D, Roberts S, Bell M. The New York High-Risk Project: anhedonia, attentional deviance, and psychopathology. *Schizophr Bull* 1993;19:141–53.
- 71 Schreiber H, Stolz-Born G, Rothmeier J, Kornhuber A, Kornhuber HH. Endogenous event-related brain potentials and psychometric performance in children at risk for schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1991;30:177–89.
- 72 Schreiber H, Stolz-Born G, Kornhuber HH, Born J. Investigation of electrophysiological correlates of attention and information processing as vulnerability indicators for schizophrenia. *J Psychophysiol* 1998;12:286–300.
- 73 Mirsky AF, Silberman E, Latz A, Nagler S. Adult outcomes of high-risk children: differential effects of town and kibbutz rearing. *Schizophr Bull* 1995;21:150–4.
- 74a Cornblatt B, Keil JG. Impaired attention, genetics and the pathophysiology of schizophrenia. *Schizophr Bull* 1994;20:31–46.
- 74b Cosway R, Byrne M, Clafferty R, Hodges A, Grant E, Morris J, et al. Sustained attention in young people at high risk for schizophrenia. *Psychol Med* 2002;32:277–86.
- 75 Byrne M, Hodges A, Grant E, Owens C. Neuropsychological assessment of young people at high genetic risk for developing schizophrenia compared with controls; preliminary findings of the Edinburgh High Risk Study (EHR). *Psychol Med* 1999;29:1161–73.
- 76 Parnas J, Schulsinger H. Continuity of formal thought disorder from childhood to adulthood in a high-risk sample. *Acta Psychiatr Scand* 1986;74:246–51.
- 77 Schubert EW, McNeil TF. Prospective study of adult mental disturbance in offspring of women with psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:473–80.
- 78 Weintraub S, Neale JM. The Stony Brook High-Risk Project. In: Watt NF, Anthony EJ, Wynne LC, Rolf JE, editors. *Children at Risk for Schizophrenia. A Longitudinal Perspective*. New York: Cambridge University Press; 1984. p. 243–85.
- 79 Parnas J, Jorgensen A. pre-morbid psychopathology in schizophrenia spectrum. *Br J Psychiatry* 1989;155:623–7.
- 80 Olin SS, John RS, Mednick SA. Assessing the predictive value of teacher reports in a high-risk sample for schizophrenia: a ROC analysis. *Schizophr Res* 1995;16:53–66.
- 81 Franke P, Maier W, Hardt J, Hain C. Cognitive functioning and anhedonia in subjects at risk for schizophrenia. *Schizophr Res* 1993;10:77–84.
- 82 Amminger GP, Pape S, Rock D, Roberts SA, Ott SL, Squires-Wheeler E, et al. Relationship between childhood behavioral disturbances and later schizophrenia in the New York High-Risk Project. *Am J Psychiatry* 1999;156:525–30.
- 83 Sameroff A, Seifer R, Zax M, Barocas R. Early indicators of developmental risk: Rochester Longitudinal Study. *Schizophr Bull* 1987;13:383–94.
- 84 Rolf J. The social and academic competence of children vulnerable to schizophrenia and other behavior pathologies. *J Abnorm Psychol* 1972;80:225–43.
- 85 James C, Worland J. School behavior in adolescent children of parents with mental disorder. *J Nerv Ment Dis* 1983;171:234–40.
- 86 Nagler S, Glück Z. The clinical interview. *Schizophr Bull* 1985;11:38–47.
- 87 Dworkin R, Cornblatt B, Friedmann R, Kaplansky L, Lewis J, Rinaldi A, et al. Childhood precursors of affective vs. social deficits in adolescents at risk for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1993;19:563–77.
- 88 Johnstone EC, Abukmeil S, Byrne M, Clafferty R, Grant E, Hodges A, et al. Edinburgh High-Risk Study – findings after four years: demographic, attainment and psychopathological issues. *Schizophr Res* 2000;46:1–15.
- 89 Worland J, Janes C, Anthony J, McGinnis M, Cass L. St. Louis Risk Research Project: comprehensive progress report of experimental studies. In: Watt NF, Anthony EJ, Wynne LC, Rolf JE, editors. *Children at Risk for Schizophrenia. A Longitudinal Perspective*. New York: Cambridge University Press; 1984. p. 105–47.
- 90 Kugelmass S, Faber N, Ingraham LJ, Frenkel E, Nathan M. Reanalysis of SCOR and anxiety measures in the Israeli High-Risk Study. *Schizophr Bull* 1995;21:205–17.
- 91a Wrede G. Vulnerability to schizophrenia: a theoretical and empirical approach. *General Psychology Monographs, Number B5*. University of Helsinki; 1984. p. 47–115.
- 91b Kinney DK, Richards R, Lowing PA, LeBlanc D, Zimbalist ME, Harlan P. Creativity in offspring of schizophrenic and control parents: an adoption study. *Creativity Res J* 2001;13:17–25.
- 91c Richards R. Creativity and the schizophrenia spectrum: more and more interesting. *Creativity Res J* 2001;13:111–32.
- 92 Heston LI. Psychiatric disorders in foster home reared children of schizophrenic mothers. *Br J Psychiatry* 1966;112:819–25.
- 93 Cannon TD, Mednick SA, Parnas J, Schulsinger F, Praestholm J, Vestergaard A. Developmental brain abnormalities in the offspring of schizophrenic mothers: I. Contributions of genetic and perinatal factors. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:551–64.
- 94a Keshavan MS, Montrose DM, Pierri JN, Dick EL, Rosenberg D, Talagala L, et al. Magnetic resonance imaging and spectroscopy in offspring at risk for schizophrenia. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 1997;21:1285–95.
- 94b Keshavan MS, Stanley JA, Montrose DM, Minshew NJ, Pettegrew JW. Prefrontal membrane phospholipid metabolism of child and adolescent offspring at risk for schizophrenia or schizoaffective disorder: an in vivo 31P MRS study. *Molecular Psychiatry* 2003;8:316–23.
- 95 Lawrie SM, Whalley H, Kestleman JN, Abukmeil SS, Byrne M, Hodges A, et al. Magnetic resonance imaging of brain in people at high risk of developing schizophrenia. *Lancet* 1999;353:30–3.
- 96 Lawrie SM, Whalley HC, Job DE, Johnstone EC. Structural and functional abnormalities of the amygdala in schizophrenia. *Ann N Y Acad Sci* 2003;985:445–60.

- 97 Lawrie SM, Whalley HC, Abukmeil SS, Kestelman JN, Miller P, Best JJK, et al. Temporal lobe volume changes in people at high risk of schizophrenia with psychotic symptoms. *Br J Psychiatry* 2002;181:138–43.
- 98 Pantelis CH, Yücel M, Wood SJ, McGorry PD, Velakoulis D. Early and late neurodevelopmental disturbances in schizophrenia and their functional consequences. *Aust NZ J Psychiatry* 2003;37:399.
- 99 Erel O, Cannon TD, Hollister JM, Mednick SA, Parnas J. Ventricular enlargement and premorbid deficits in school-occupational attainment in a high-risk-sample. *Schizophr Res* 1991;4:49–52.
- 100a Cannon TD, Mednick SA, Parnas J, Schulsinger F, Praestholm J, Vestergaard A. Developmental brain abnormalities in the offspring of schizophrenic mothers: II. Structural brain characteristics of schizophrenia and schizotypal personality disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:955–62.
- 100b Zorilla LTE, Cannon TD, Kronenberg S, Mednick SA, Schulsinger F. Structural brain abnormalities in schizophrenia: a family study. *Biol Psychiatry* 1997;42:1080–6.
- 101 Wolf LE, Cornblatt BA, Roberts SA, Shapiro BM, Erlenmeyer-Kimling L. Wisconsin Card Sorting deficits in the offspring of schizophrenics in the New York High-Risk Project. *Schizophr Res* 2002;57:173–82.
- 102 Egan MF, Hyde TM, Bonomo JB, Mattay VS, Bigelow LB, Goldberg TE, et al. Relative risk of neurological signs in siblings of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2001;158:1827–34.
- 103 Griffiths TD, Sigmundsson T, Takei N, Rowe D, Murray RM. Neurological abnormalities in familial and sporadic schizophrenia. *Brain* 1998;121:191–203.
- 104 Zakharenko OM, Klyushnik TP, Kozlova IA, Kozlovskaya GV, Danilovskaya EV, Bashina VM, et al. Nerve growth factor auto-antibodies in the sera of mothers of schizophrenic children and children from high risk group. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova* 1999;99:44–6.
- 105 Galderisi S, Maj M, Mucci A, Bucci P, Kemali D. QEEG alpha changes after a single dose of high-potency neuroleptics as a predictor of short-term response to treatment in schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 1994;35:367–74.
- 106 Mucci A, Maj M, Galderisi S. Quantitative EEG in psychiatry. *Current Opinion in Psychiatry* 1999;12(Suppl 1):288.
- 107 Schiffman J, Ekström M, LaBrie J, Schulsinger F, Sørensen H, Mednick SA. Minor physical anomalies and schizophrenia spectrum disorder: a prospective investigation. *Am J Psychiatry* 2002;159:238–43.
- 108 Erlenmeyer-Kimling L. Neurobehavioral deficits in offspring of schizophrenic parents: liability indicators and predictors of illness. *Am J Med Genet* 2000;97:65–71.
- 109 Erlenmeyer-Kimling L, Rock D, Roberts S, Janal M, Kestenbaum C, Cornblatt B, et al. Attention, memory and motor skills as childhood predictors of schizophrenia-related psychoses: the New York High-Risk Project. *Am J Psychiatry* 2000;157:1416–22.
- 110 Walker EF, Grimes KE, Davis DM, Smith AJ. Childhood precursors of schizophrenia: facial expressions of emotion. *Am J Psychiatry* 1993;150:1654–60.
- 111 Walker EF, Savoie T, Davis D. Neuromotor precursors of schizophrenia. *Schizophr Bull* 1994;20:441–51.
- 112 Brewer WJ, Wood SJ, McGorry P, Francey SM, Phillips LJ, Yung AR, et al. Impairment of olfactory identification ability in individuals at ultra-high risk for psychosis who later develop schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003;160:1790–4.
- 113 David AS, Malmberg A, Brandt L, Allebeck P, Lewis G. IQ and risk for schizophrenia: a population-based cohort study. *Psychol Med* 1997;27:1311–23.
- 114 Aylward E, Walker E, Bettes B. Intelligence in schizophrenia: meta-analysis of the research. *Schizophr Bull* 1984;10:430–59.
- 115 Munro J. Do lower IQ scores predict schizophrenia? *Psychiatric Times* 2003;Vol. XX; Issue 12.
- 116 Freedman LR, Rock D, Roberts SA, Cornblatt BA, Erlenmeyer-Kimling L. The New York High-Risk Project: attention, anhedonia and social outcome. *Schizophr Res* 1998;30:1–9.
- 117 Erlenmeyer-Kimling L, Cornblatt BA. A summary of attentional findings in the New York High-Risk Project. *J Psychiatr Res* 1992;26:405–26.
- 118 Cornblatt BA, Lencz T, Smith CW, Correll CU, Auther AM, Nakayama E. The schizophrenia prodrome revisited: a neurodevelopmental perspective. *Schizophr Bull* 2003;29:633–51.
- 119 Ott SL, Allen J, Erlenmeyer-Kimling L. The New York High-Risk Project: observations on the rating of early manifestations of schizophrenia. *Am J Med Genet (Neuropsychiatr Gen)* 2001;105:25–7.
- 120 Sarfati Y, Hardy-Bayle MC. Could cognitive vulnerability identify high-risk subjects for schizophrenia? *Am J Med Genet* 2002;115:893–7.
- 121 Litter J, Walker E. Interpersonal behaviour of preschizophrenic children: a study of home-movies. *Child Psychiatry Hum Dev* 1993;23:283–95.
- 122 Amminger GP, Pape S, Rock D, Roberts SA, Squires-Wheeler E, Kestenbaum C, et al. The New York High-Risk Project: comorbidity for axis I disorders is preceded by childhood behavioral disturbance. *J Nerv Ment Dis* 2000;188:751–6.
- 123 Cannon TD, Mednick SA, Parnas J. Antecedents of predominantly negative- and predominantly positive-symptom schizophrenia in a high-risk population. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:622–32.
- 124 Davidson M, Reichenberg A, Rabinowitz J, Weiser M, Kaplan Z, Mark M. Behavioral and intellectual markers for schizophrenia in apparently healthy male adolescents. *Am J Psychiatry* 1999;156:1328–35.
- 125 Bearden C, Rosso I, Hollister J, Sanchez L, Hadley T, Cannon T. A prospective cohort study of childhood behavioral deviance and language abnormalities as predictors of adult schizophrenia. *Schizophr Bull* 2000;26:395–410.
- 126 Olin SC, Mednick SA, Cannon T, Jacobsen B, Parnas J, Schulsinger F, et al. School teacher ratings predictive of psychiatric outcome 25 years later. *Br J Psychiatry Suppl* 1998;172:7–13.
- 127 van Oel CJ, Sitskoorn MM, Cremer MP, Kahn RS. School performance as a premorbid marker for schizophrenia: a twin study. *Schizophr Bull* 2002;28:401–14.
- 128 Cannon M, Jones P, Huttunen MO, Tanskanen A, Huttunen T, Rabe-Hesketh S, et al. School performance in Finnish children and later development of schizophrenia: a population-based longitudinal study. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:457–63.

- 129 Bolinskey K, Gottesman II, Nichols D, Shapiro B, Roberts S, Adamo U, et al. A new MMPI-derived indicator of liability to develop schizophrenia: evidence from the New York High-Risk project. *Assessment* 2001;8:127–43.
- 130 Poulton R, Caspi A, Moffitt TE, Cannon M, Murray R, Harrington H. Children's self-reported psychotic symptoms and adult schizophreniform disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:1053–8.
- 131 Phillips LJ, Curry C, Yung AR, Yuen HP, Adlard S, McGorry PD. Cannabis use is not associated with the development of psychosis in an "ultra" high-risk group. *Aust NZ J Psychiatry* 2002;36:800–6.
- 132 Ellison Z, van Os J, Murray R. Special feature: childhood personality characteristics of schizophrenia: manifestations of, or risk factors for, the disorder? *J Pers Disord* 1998;12:247–61.
- 133 Alanen YO. Schizophrenie. Stuttgart: Klett-Cotta; 2001.
- 134 McGorry PD, McFarlane C, Patton GC, Bell R, Hibbert ME, Jackson HJ, et al. The prevalence of prodromal features of schizophrenia in adolescence: a preliminary survey. *Acta Psychiatr Scand* 1995;92:241–9.
- 135 Stompe T, Ortwein-Swoboda G, Friedmann A, Chaudhry HR. Sibling orders of schizophrenic patients in Austria and Pakistan. *Psychopathology* 1999;32:281–91.
- 136 Boydell J, van Os J, McKenzie K, Allardyce J, Goel R, McCreadie RG, et al. Incidence of schizophrenia in ethnic minorities in London: ecological study into interaction with environment. *Br Med J* 2001;323:1336–8.
- 137 Jones PB. Schizophrenia: social and environmental factors: implications for aetiology. *Curr Opin Psychiatry* 2001;14:39–43.
- 138 van Os J, Hanssen M, Bak M, Bijl RV, Vollebergh W. Do urbanicity and familial liability coparticipate in causing psychosis? *Am J Psychiatry* 2003;160:477–82.
- 139 Bradbury TN, Miller GA. Season of birth in schizophrenia: a review of evidence, methodology, and etiology. *Psychol Bull* 1985;8:569–94.
- 140 Kremen WS, Buka SL, Seidman LJ, Goldstein JM, Koren D, Tsuang MT. IQ decline during childhood and adult psychotic symptoms in a community sample: a 19-year longitudinal study. *Am J Psychiatry* 1998;155:672–7.
- 141 Laurent C, Zander C, Thibaut F, Bonnet-Brilhaut F, Chavand O, Jay M, et al. Anticipation in schizophrenia: no evidence of expanded CAG/CTG repeat sequences in French families and sporadic cases. *Am J Med Genet* 1998;81:342–6.
- 142 Malaspina D, Corcoran C, Fahim C, Berman A, Harkavy-Friedman J, Yale S, et al. Paternal age and sporadic schizophrenia: evidence for de novo mutations. *Am J Med Genet* 2002;114:299–303.
- 143 Schaefer CA, Brown AS, Wyatt RJ, Kline J, Begg MD, Bresnahan MA, et al. Maternal prepregnant body mass and risk of schizophrenia in adult offspring. *Schizophr Bull* 2000;26:275–86.
- 144 Kety SS, Rosenthal D, Wender PH, Schulsinger F. Mental illness in the biological and adoptive families of adopted schizophrenics. *Am J Psychiatry* 1971;128:302–6.
- 145 Wynne LC, Singer MT, Toohey ML. Communication of the adoptive parents of schizophrenics. In: Jorstad J, Ugelstad E, editors. *Schizophrenia 75: Psychotherapy, Family Studies, Research*. Oslo: Universitetsforlaget; 1976. p. 413–50.
- 146 Myhrman A, Rantakallio P, Isohanni M, Jones P, Partanen U. Unwantedness of a pregnancy and schizophrenia in the child. *Br J Psychiatry* 1996;169:637–40.
- 147 McGrath J. Hypothesis: is low prenatal vitamin D a risk-modifying factor for schizophrenia? *Schizophr Res* 1999;40:173–7.
- 148 Schulsinger F, Parnas J, Mednick SA, Teasdale TW, Schulsinger H. Heredity-environment interaction and schizophrenia. *J Psychiatr Res* 1987;21:431–6.
- 149a Cannon M, Jones PB, Murray RM. Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. *Am J Psychiatry* 2002;159:1080–92.
- 149b Cannon TD, Bearden CE, Hollister JM, Rosso IM, Sanchez LE, Hadley T. Childhood cognitive functioning in schizophrenia patients and their unaffected siblings: a prospective cohort study. *Schizophr Bull* 2000;26:379–93.
- 149c Cannon TD, van Erp TG, Rosso IM, Huttunen M, Lonnquist J, Pirkola T, et al. Fetal hypoxia and structural brain abnormalities in schizophrenic patients, their siblings and controls. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:35–41.
- 150 Walker E, Cudeck R, Mednick SA, Schulsinger F. Effects of parental absence and institutionalisation on the development of clinical symptoms in high-risk children. *Acta Psychiatr Scand* 1981;63:95–109.
- 151 Tienari P, Wynne LC, Moring J, Lahti I, Naarala M, Sorri A, et al. The Finnish Adoptive Family Study of Schizophrenia. Implications for family research. *Br J Psychiatry* 1994;164:20–6.
- 152 Tienari P, Wynne LC, Sorri A, et al. Genotype-environment interaction in the Finnish adoptive family study – interplay between genes and environment? In: Häfner H, editor. *Risk and Protective Factors in Schizophrenia – Towards a Conceptual Model of the Disease Process*. Darmstadt: Springer; 2002. p. 29–38.
- 153 Tienari P, Wynne LC, Wahlberg K-E. Die Adoptionsstudien der Schizophrenie und ihre klinische Bedeutung. In: Aderhold V, Alanen YO, Hess G, Hohn P, Herausgeber. *Psychotherapie der Psychosen*. Giessen: Psychosozial-Verlag; 2003. S. 39–50.
- 154 Tienari P, Wynne LC, Sorri A, Lahti I, Läksy K, Moring J, et al. Genotype-environment interaction in schizophrenia-spectrum disorder. *Br J Psychiatry* 2004;184:216–22.
- 155 Higgins J, Gore R, Gutkind D, Mednick SA, Parnas J, Schulsinger F, et al. Effects of child-rearing by schizophrenic mothers: a 25-year follow-up. *Acta Psychiatr Scand* 1997;96:402–4.
- 156 Schiffman J, LaBrie J, Carter J, Cannon T, Schulsinger F, Parnas J, et al. Perception of parent-child relationships in high-risk families, and adult schizophrenia outcome of offsprings. *J Psychiatr Res* 2002;36:41–3.
- 157 Wahlberg K-E, Wynne LC, Oja H, Keskitalo P, Pykalainen L, Lahti I, et al. Gene-environment interaction in vulnerability to schizophrenia: findings from the Finnish Adoptive Family Study of Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1997;154:355–62.

- 158 Mentzos S. Das psychosoziale Feld ist nicht nur für das So-Sein, sondern – partiell – auch für das Da-Sein der Psychose von Bedeutung. In: Mentzos S, Münch A, Herausgeber. Forum der psychoanalytischen Psychotherapie (Bd. 2), Die Bedeutung des psychosozialen Feldes und der Beziehung für Genese, Psychodynamik, Therapie und Prophylaxe der Psychosen. Göttingen: Vandenhoeck & Ruprecht; 2000. S. 9–29.
- 159 Cannon M, Walsh E, Hollis C, Maresc K, Tylor E, Murray R, et al. Predictors of later schizophrenia and affective psychoses among attendees at a child psychiatry department. *Br J Psychiatry* 2001;178:420–6.
- 160 Held T. Psychosoziale Faktoren der Ätiopathogenese schizophrener Erkrankungen. In: Möller HJ, Deister A, Herausgeber. Vulnerabilität für affektive und schizophrene Erkrankungen. Wien, New York: Springer; 1996. S. 51–8.
- 161 Rodnick E, Goldstein M, Lewis J, Doane J. Parental communication style, affect, and role as precursors of offspring schizophrenia-spectrum disorders. In: Watt NF, Anthony EJ, Wynne LC, Rolf JE, editors. Children at Risk for Schizophrenia. New York: Cambridge University Press; 1984.
- 162 Norton J. Expressed Emotion, Affective Style, Voice Tone and Communication Deviance as Predictors of Offspring Schizophrenia Spectrum Disorders [medical dissertation]. Los Angeles: University of California; 1982.
- 163 Mullen P, Martin J, Anderson J, Romans S, Herbison P. Child sexual abuse and mental health in adult life. *Br J Psychiatry* 1993;163:721–32.
- 164 Malaspina D, Goetz R, Harkavy F, Kaufmann C, Faraone S, Tsuang M, et al. Traumatic brain injury and schizophrenia in members of schizophrenia and bipolar disorder pedigrees. *Am J Psychiatry* 2001;158:440–6.
- 165 Ross CA, Joshi S. Schneiderian symptoms and childhood trauma in the general population. *Compr Psychiatry* 1992;33:269–73.
- 166 Ross CA, Anderson G, Clark P. Childhood abuse and the positive symptoms of schizophrenia. *Hosp Comm Psychiatry* 1994;45:489–91.
- 167 Briere J, Woo R, McRae B, Foltz J, Sitzman R. Lifetime victimization history, demographics, and clinical status in female psychiatric emergency room patients. *J Nerv Ment Dis* 1997;185:95–101.
- 168 Robins L. *Deviant Children Grow up*. New York: Williams & Wilkins; 1966.
- 169 Honig A, Romme M, Ensink B, Escher S, Pennings M, deVries M. Auditory hallucinations: a comparison between patients and nonpatients. *J Nerv Ment Dis* 1998;186:646–51.
- 170 Malmberg A, Lewis G, Allebeck P. Premorbid adjustment and personality in people with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1998;172:308–13.
- 171 Goff D, Brotman A, Kindlon D, Waites M, Amico E. Self-reports of childhood abuse in chronically psychotic patients. *Psychiatry Res* 1991;37:73–80.
- 172 Irwin H, Green M, Marsh P. Dysfunction in smooth pursuit eye movements and history of childhood trauma. *Percept Mot Skills* 1999;89:1230–6.
- 173 van Os J. Is there a continuum of psychotic experiences in the general population? *Epidemiol Psychiatr Soc* 2003;12:242–52.

### Belletristische Literatur über schizophrene Väter

- Hilpert SL. *Daughter of a Rogue*. New York: Green Bean Press; 2001.
- Holman V. *Rescuing Patty Hearst*. New York: Simon & Schuster; 2003.
- Lachenmeyer N. *The Outsider: A Journey into my Father's Struggle with Madness*. New York: Broadway Books; 2000.
- Plath J, Simons F. *Remembering Ernest Hemingway*. Key West, Florida: Ketch & Yawl Press; 1999.

### Film

- Igby goes down*. Metro Goldwyn Mayer 2001.