Journal für
Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

Differenzialdiagnosen der akuten und akut-transienten psychotischen Störung // Differential diagnostics of acute and acute transient psychotic disorders

Windhager E, Glück K, Windhager I
Behr C

Journal für Neurologie Neurochirurgie und Psychiatrie
2021; 22 (1), 18-29

Homepage:
www.kup.at/ JNeurolNeurochirPsychiatr

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz
P.b.b. 02Z031117M, Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21 Preis: EUR 10,–

76. Jahrestagung
Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie
DGNC
Joint Meeting mit der Französischen
Gesellschaft für Neurochirurgie
© Westend61; naka – stock.adobe.com
2025
1.–4. Juni
HANNOVER
www.dgnc-kongress.de
Im Spannungsfeld zwischen
Forschung und Patientenversorgung
PROGRAMM JETZT ONLINE EINSEHEN!

Deutsche
Gesellschaft für
Epileptologie
64. JAHRESTAGUNG
der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie
10.–13. Juni 2026
Würzburg
© CTW Dietmar Denger/Kooto/KARL70

For personal use only. Not to be reproduced without permission of Krause & Pachernegg GmbH.

Differenzialdiagnosen der akuten und akut-transienten psychotischen Störung

E. Windhager[1], K. Glück[1], I. Windhager[2], Ch. Behr[1]

Kurzfassung: *Diagnosekriterien und Epidemiologie:* Nach einer Übersicht über die historische Entwicklung der diagnostischen Kategorien für akute, vorübergehende (transiente) psychotische Störungen (ATPS) und sekundäre, körperlich begründbare Psychosen werden Validität und Stabilität der gegenwärtigen Kriterien und ihre Auswirkungen auf die Epidemiologie und die kommende Entwicklung zum ICD-11 diskutiert. Die differenzialdiagnostischen Überlegungen zur ATPS werden in den folgenden Abschnitten behandelt:

Pharmakologische Ursachen: Für die im Konsiliardienst oft anzutreffenden substanzinduzierten psychotischen Störungen werden die häufigsten Medikamente tabellarisch aufgelistet.

Häufige körperliche Ursachen: Aus dieser Auflistung werden stellvertretend einige typische Ursachen näher erläutert, darunter endokrine Störungen, hirnorganische Veränderungen nach Traumata und neurodegenerative Prozesse wie Demenzen und demyelinisierende Erkrankungen.

Metabolische Ursachen: Als Beispiel für seltene, aber aufgrund ihrer potenziellen Behandelbarkeit wichtige Ursachen für psychotische Symptome werden hereditäre neurometabolische Störungen aufgelistet und die wichtigsten näher erörtert: Harnstoffzyklus-Störungen, Porphyrie, Mb. Wilson, Mb. Niemann-Pick Typ C. Klinische Leitsymptome, spezielle Untersuchungen und Behandlung werden diskutiert.

Inflammatorische Prozesse: Bei entzündlichen Erkrankungen wird der Schwerpunkt auf die seit einigen Jahren zunehmend an Bedeutung gewinnenden Autoimmun-Enzephalopathien gelegt. Dies ist von Bedeutung, da bis zu 80 % dieser Patienten primär an einer Psychiatrie vorgestellt werden. Weil mitunter sowohl MRI-Untersuchung als auch Lumbalpunktion ohne Befund bleiben können und derzeit nur eine begrenzte Anzahl von Antikörpern labormäßig nachweisbar ist, sind in diesen Fällen eine detaillierte Anamnese und genaue klinische Beobachtung von besonderer Bedeutung.

Abschließend werden anhand der aktuellen Literatur die diagnostische Vorgangsweise bei der Abklärung dieser Krankheitsbilder dargestellt und Empfehlungen für die Behandlung vorgeschlagen.

Schlüsselwörter: akute und transiente psychotische Störungen, körperlich begründbare Psychosen, autoimmune Enzephalopathie

Abstract: Differential diagnostics of acute and acute transient psychotic disorders. *Diagnostic criteria and epidemiology:* After an overview of the historical development of the diagnostic categories for acute (transient) psychotic disorders (ATPS), validity and stability of the current diagnostic criteria and their effects on epidemiology and upcoming development of ICD 11 are discussed. Differential diagnostic considerations for ATPS are dealt with in the following sections:

Pharmacological causes: For the substance-induced psychotic disorders that are frequently encountered in medical consultations, the most common medications are listed in a table.

Common physical causes: From this list, some typical causes are explained in more detail, including endocrine disorders, organic brain changes after trauma and in neurodegenerative processes such as dementias and demyelinating processes.

Metabolic causes: Hereditary neurometabolic disorders are listed and the most important ones are discussed as an example of rare but important causes of psychotic symptoms due to their potential treatability: urea cycle disorders, porphyria, Mb. Wilson, Mb. Niemann-Pick type C. Clinical key symptoms, special examinations and treatment are discussed.

Inflammatory processes: In inflammatory diseases, the focus is on autoimmune encephalopathies, which have become increasingly important in recent years, in particular because up to 80% of these patients are primarily admitted to a psychiatric facility. Because only a limited number of antibodies are currently known and MRI and CSF examinations can sometimes remain without findings a detailed medical history and exact clinical observation are of particular importance in these cases.

Finally, diagnostic work up and procedures for clarifying these sometimes unclear clinical conditions are discussed, followed by recommendations for CSF examination and treatment.
J Neurol Neurochir Psychiatrie 2021; 22 (1): 18–29.

Keywords: acute and transient psychotic disorder, psychotic disorder due to medical conditions, autoimmune encephalopathy

Einleitung

Sucht man auf der Homepage der AWMF [1] unter dem Stichwort „akute Psychose" nach Leitlinien, erhält man von insgesamt 68 Treffern jene mit > 25 % Genauigkeit in dieser Reihenfolge: Schizophrenie (DGPPN), Folgen psychischer Traumatisierung (DeGPT), Bewusstseinsstörungen jenseits der Neugeborenenperiode (DGNP), Leukodystrophien (DGN) und Alkoholdelir (DGN).

Dieses bunte Potpourri lässt erahnen, wie vielfältig und fächerübergreifend die Differenzialdiagnosen der akuten psychotischen Störungen sind – eine Tatsache, die seit Jahrzehnten durch zahlreiche Studien belegt ist. So fanden sich z. B. schon 1987 bei einer konsekutiven Analyse von 268 Patienten mit einer ersten psychotischen Episode („first episode psychosis" = FEP) bei 6 % Psychose-assoziierte hirnorganische Erkrankungen [2].

Historische Entwicklung der Definitionen akuter psychotischer Störungen

Schon zu Beginn des vorigen Jahrhunderts wurden diagnostische Konzepte für akut beginnende psychotische Störungen definiert, die sich von typischen schizophrenen Störungen klinisch und im Verlauf unterschieden.

Über diverse Entwicklungen bis hin zum Begriff der „sekundären Schizophrenien" Ende der 1990er-Jahre [3] haben sich nun die Begriffe der psychotischen Störung aufgrund einer medizinischen Ursache (DSM-IV) beziehungsweise der organisch bedingten psychotischen, wahnhaften oder schizophreniformen Störung (ICD-10) zur Beschreibung von psychiatrischen Syndromen bei körperlichen Erkrankungen etabliert. Diese Entwicklung hin zu aktuellen diagnostischen Kodierungen zeigt die Tabelle 1.

Im ICD-10 wurde 1991 die neue diagnostische Kategorie vorübergehende akute psychotische Störung F23.x (acute transient

Eingelangt am 15.05.2020, angenommen nach Überarbeitung am 15.09.2020
Aus der [1]Abteilung für Psychiatrie und medizinische Psychotherapie, klinische Psychologie und Psychotherapie, Klinikum Wels-Grieskirchen, und [2]Abteilung für Innere Medizin, Klinikum Rohrbach

Korrespondenzadresse: Dr. Elmar Windhager, Am Fünfundzwanziger Turm 9, A-4020 Linz, E-mail: elmar.windhager.md@gmail.com

Tabelle 1: Entwicklung diagnostischer Konzepte für akute und organische Psychosen (modifiziert und erweitert nach Marneros & Pillmann 2004 [4])

Buffée délirante (Magnan 1885, Ey 1954)
Akuter exogener Reaktionstyp (K. Bonhoeffer; 1912)
Hirnlokales organisches Psychosyndrom (E. Bleuler; 1916)
ICD-9: funktionale vs. organische Psychose (syndromal; 1978)
DSM-III: organische Psychose / Halluzinose / Wahn (ätiologisch; 1987)
ICD-10: vorübergehende akute psychotische Störung (F23.x); organisch bedingte Störung (F06.0-2) – zeitlicher Zusammenhang (1991)
DSM-IV: Psychose aufgrund medizinischer Faktoren (293.xx) (1994)
Secondary Schizophrenias (S. Hirsch, D. Weinberger; 1995)
DSM-5: kurze psychotische Störung (298.8); Substanz-/Medikationsinduzierte psychotische Störung (292.x); Psychose aufgrund anderer medizinischer Konditionen (293.8) (2013)
ICD-11: akute und transiente psychotische Störung (ATPS), erste (6A23.0) / multiple Episode (6A23.1); sekundär aufgrund eines medizinischen Faktors (6E61.x) oder substanzinduziert (6C4x6)

psychotic disorder, ATPD) eingeführt, um verschiedene klinische Konzepte, wie z. B. das französische „bouffée délirante", Kleist und Leonhards zykloide bzw. „Angst-Glücks"-Psychose oder die skandinavischen reaktiven und schizophreniformen Psychosen, zu kodieren [5]. Entsprechend der diagnostischen Heterogenität dieser Störungen und zu geringer Langzeit-Studien ist die Validität dieser Kategorie jedoch als unsicher kritisiert worden.

Aktuelle diagnostische Kategorien

In der fünften Version des „Diagnostischen und Statistischen Manuals Psychischer Störungen" (DSM-5) der American Psychiatric Association (APA) werden 3 Kategorien genannt, mit denen akute psychotische Syndrome klassifiziert werden können: Es sind dies die „Brief Psychotic Disorder" (298.8; F 23.x) bzw. psychotische Störungen induziert durch Substanzen, Medikamente (291(2).9, F 1x.5) oder andere medizinische Konditionen (293.8; F 06.2, F 09) [6].

Analog werden ab 2022 in der elften Version der internationalen Klassifikation der Erkrankungen (ICD-11) der Weltgesundheits-Organisation (WHO) alle Formen akuter Psychosen in einer Diagnose zusammen erfasst (ATPS) und nach möglichen kausalen Ursachen von substanzinduzierten oder körperlich bedingten Psychosen unterschieden [7]. Dies spiegelt nach Ansicht der Autoren auch am besten die aktuelle klinische Situation mit einer Vielzahl an möglichen Risikofaktoren und Krankheitsursachen wider, die letztlich nicht immer eindeutig bestätigt oder mit Sicherheit ausgeschlossen werden können.

Epidemiologie

Die Angaben zur Häufigkeit akuter psychotischer Störungen variieren je nach Breite der diagnostischen Definition. In der Allgemeinbevölkerung liegt die Lebenszeit-Prävalenzrate für psychotische Störungen bei etwa 3 %, davon 0,21 % für organisch bedingte Psychosen [8].

Die Inzidenz für alle psychotischen Störungen (UK 1950–2009) liegt bei 31,7 / 100.000 Patienten / Jahr [9] und nimmt mit dem Alter ab, stärker bei Männern als bei Frauen, die allerdings zwischen dem 45. und 50. Lebensjahr einen mäßigen zweiten Anstieg der Inzidenz zeigen. Für akute Psychosen findet sich in einer schottischen Registerstudie mit fast 3000 Patienten eine Inzidenz von 4,1 / 100.000 / Jahr [10].

In einer dänischen Registerstudie (1995–2008) an mehr als 5400 Patienten lag die Inzidenz für ATPS bei 6,1 /100.000 Einwohner [11] – polymorph häufiger bei jungen Frauen, schizophreniform häufiger bei jungen Männern. Das unterscheidet sich deutlich von der Inzidenz der klassischen Schizophrenie, die in der Altersgruppe der 20–29-Jährigen bei Männern fast doppelt so hoch ist [12].

Eine Metaanalyse zu ATPS bestätigt diese Ergebnisse, zeigt eine höhere Inzidenzrate bei jungen Frauen ohne prämorbide Defizite oder familiäre Prädisposition, dafür in Zusammenhang mit Umweltfaktoren, besonders in Entwicklungsländern oder nach Migration. Die an sich gute Prognose wird durch die hohe Transitionsrate in andere F-Diagnosen aber relativiert [13].

Stabilität der Diagnose, Verlauf und Mortalität

Das Konzept der ATPS und die damit verbundene diagnostische Heterogenität (siehe Tabelle 1) und die folglich zu geringen Langzeit-Studien sind sowohl hinsichtlich der Validität als auch der Stabilität als unsicher kritisiert worden [14]. Mehr als die Hälfte aller Patienten der dänischen Registerstudie wechselte im Beobachtungszeitraum von bis zu 9,3 Jahren in eine andere oder diagnostisch verwandte Psychose-Kategorie, nur 39 % verblieben bei der ursprünglichen Diagnose [15]. In der schottischen Studie fand sich dagegen eine Stabilität der Diagnose von 53,9 % über einen Zeitraum von 4 Jahren, bei 12,6 % musste eine schizophrene Störung diagnostiziert werden. Grob geschätzt wechselt mindestens einer von 8 nach einer ersten ATPS innerhalb von 3–5 Jahren in eine manifeste Schizophrenie [10].

Und die anderen? Das zeigt die großen Probleme bei der diagnostischen Zuordnung dieser Patienten. Obwohl also fast 30 % der Patienten mit ATPS im Verlauf der Erkrankung persistierende Alterationen entwickeln, sind es in der Regel leichtere Formen. In dieser Beziehung unterscheiden sich ATPS-Patienten (und solche mit bipolaren oder schizoaffektiven Psychosen) signifikant von der Gruppe mit positiver Schizophrenie, bei der schwere persistierende Alterationen häufiger sind. Deutlich gegenüber der Allgemeinbevölkerung erhöht ist aber die Gesamtmortalität mit 35,3 / 1000 Patienten / Jahr, wofür vor allem Suizide mit einer standardisierten Mortalitätsrate von 30,9 verantwortlich sind [16].

Ursachen akuter psychotischer Störungen

Bei einer Vielzahl von Erkrankungen kann es durch unmittelbare oder mittelbare Beeinträchtigung der Funktionen des Zentralnervensystems zum Auftreten von psychotischen Symptomen kommen. Eine (nicht vollständige) Übersicht ist in Tabelle 2 aufgelistet.

Tabelle 2: Auswahl von medizinischen Ursachen für akute psychotische Störungen (mod. nach [17, 18])

Multimorbid: delirante Syndrome, postoperativ, internistisch etc.
Infektiös: Sepsis, Lues, HIV, Enzephalitis (bakteriell, neurotrope Viren)
Metabolisch: Elektrolytentgleisung, Hypo- / Hyperglykämie, Porphyrie
Ernährungsbedingt: Vitaminmangel (B1, 3, 12), Malabsorption, Anorexie
Endokrin: M. Cushing, Diabetes mellitus, Schilddrüsenerkrankungen
Neurologisch: Demenz, Enzephalitis, Epilepsie, Parkinson
Onkologisch: Teratom, kleinzelliges Lungenkarzinom, Carcinoid, hirneigene TU
Immunologisch: MS (Enc. diss.), Interferon-Therapie, sLE, AIE
Genetisch: neurometabolische & -degenerative Erkrankungen, Mitochondriopathien, Mb. Huntington
Pharmakogen: UAW (Kortison, Chemo-Therapie, anticholinerg), Interaktionen
Substanzbedingt: Intoxikation, akute Entzugssyndrome, Halluzinogene
Situationsbedingt: Schlafentzug, Hypoxie, „ICU-Psychose“

Substanzinduzierte psychotische Störungen

Eine Vielzahl von Medikamenten, Toxinen und psychotropen Substanzen können oft, aber nicht zwingend, dosisabhängig psychotische Symptome hervorrufen. Psychiater sind vor allem im Konsiliar-Dienst damit konfrontiert. Auf die einzelnen Stoffgruppen einzugehen, würde den Rahmen dieses Manuskripts sprengen, eine (nicht vollständige) Auflistung der am häufigsten mit psychotischen Symptomen assoziierten Stoffe findet sich in Tabelle 3.

Psychotische Symptomatik in Zusammenhang mit Ernährungsstörungen

Vitamin-B-Mangelzustände sind in entwickelten Staaten selten, bei psychiatrischen Störungen (Alkohol, Wahn, Anorexie) und anderen konsumierenden Erkrankungen aber möglich. Da sie durch Laboruntersuchungen leicht festzustellen und durch Substitution gut und preiswert behandelbar sind, sollten sie unbedingt in differenzialdiagnostische Überlegungen miteinbezogen werden.

B1 (Thiamin): Konfabulation, Wernike-Korsakoff-Psychose
Test: Alkoholanamnese, höheres Alter, BB, Folsäure, B1
B3 (Niacin): Wahn, Halluzinationen, „4D“: Dermatitis, Demenz, Diarrhoe, Death
Test: Essstörungsscreening, Alkoholanamnese, Vit.-B-Komplex
B12 (Cyanocobalamin): paranoide Psychose, Ataxie, Glossitis, EPMS, abdominelle Beschwerden
Test: BB, Vit. B-12, Folsäure, Helicobacter, Intrinsic-Faktor-AK [17]

Psychotische Symptomatik bei endokrinen Störungen

Psychotische Symptome können bei zahlreichen endokrinen Störungen auftreten, im klinischen Alltag am häufigsten iatrogen bei hochdosierter Kortison-Therapie. Aber auch andere und seltene endokrine Störungen zeigen neben den meist häufiger auftretenden affektiven Störungen eine komorbide oder isolierte psychotische Symptomatik (siehe Tabelle 4).

Steroid-responsive Enzephalopathie assoziiert mit Autoimmunthyreoiditis (SREAT)

SREAT (älteres Synonym: Hashimoto-Enzephalitis) ist eine seltene Enzephalopathie, die mit einer autoimmunen endokrinen Störung assoziiert auftritt. Die Inzidenz wird mit ca. 2/100.000 angegeben, in der Literatur sind > 300 Fälle beschrieben; Frauen erkranken 5 × häufiger, das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 45–55 Jahren. Der Verlauf ist meist fluktuierend, 10–30 % der Betroffenen weisen zusätzliche Autoimmunkrankheiten, wie sSLE, Diabetes oder Sjögren-Syndrom auf.

Eine Auswertung von 251 Fällen aus der Literatur ergab folgende klinische Präsentation: epileptische Anfälle 47 %, Konfusion 46 %, Sprachstörungen 37 %, Gedächtnisstörungen 43 %, progressive Gedächtnisstörung 11 %, Gangstörungen 27 %, Verfolgungswahn 25 %, isolierte psychiatrische Störungen 10 %. Auto-Antikörper (AK) gegen Schilddrüsen-Antigene (SD-AG) finden sich im Serum bei allen Fällen: 34 % anti-Thyroid-Peroxidase (TPO), 7 % anti-Thyroglobulin (TG), 69 % beides, und im Liquor bei 53 Fällen: 19 % anti-TPO, 4 % anti-TG, 53 % beides. Das EEG zeigte bei 82 % Auffälligkeiten: diffuse Verlangsamung (70%), epileptische Aktivität (14 %) [20].

Tabelle 3: Auswahl von Substanzen, die Psychosen auslösen können (mod. nach [19, 20])

Medikamentengruppe	Beispiele
ZNS-wirksame Medikamente	L-Dopa und andere dopaminerge Medikamente, Anticholinergika, Triptane
Kardiovaskuläre Medikamente	Digoxin, Clonidin, Methyldopa, Betablocker, ACE-Inhibitoren, Angiotensin-II-Blocker, Ca-Kanal-Blocker, Diuretika, Statine
Gastroenterologische Medikamente	Metoclopramid, H2-Blocker, Pantoprazol
Hormonpräparate	L-Thyroxin, orale Kontrazeptiva, Steroide
Analgetika	Nichtsteroidale Antiphlogistika, Opioide
Antiinfektiva	Sulfonamide, Chinolone, Clarithromycin, Amoxicillin, Metronidazol, Chloroquin, Isoniazid, Aciclovir
Immunsuppressiva und Immunmodulatoren	Kortikosteroide, Methotrexat, Vincristin, Ifosfamid, Cyclosporin, 5-Fluorouracil, Cisplatin, Doxorubicin, Cyclophosphamid
Psychotrope Substanzen	Stimulantien (Kokain, MDMA, Cathinone), Halluzinogene (LSD, 25-I-NBOME)
Andere Stoffe	Organophosphate, Schwermetalle

Tabelle 4: Endokrine Störungen und psychotische Symptomatik (mod. nach [17])

Erkrankung	Klinik	Tests	Bemerkungen
Cushing-Disease	Blutungen, Glukoseintoleranz	CCT	
exogen / endogen	Hyperlipidämie, Hypertonie	MRI-Cerebrum	
ACTH / Steroid-Produzierende TU	Mondgesicht, Stammfettsucht manische, paranoide Symptome	Thorax-Röntgen	
Diabetes mell. I / II	Sehstörungen, Müdigkeit Hyper- / Hypoglykämie ev. mit psychotischen Symptomen	HbA1C BB, Labor	Ausschluss Delirium
Parathyreoidismus	abdom. Beschwerden, Osteoporose, Nierensteine Konfusion, Depression affektive Psychose	Ca im Serum Parathormon	1,5 % bei > 65 a 3,4 % bei postmenopausalen Frauen
Myxödem	Halluzinationen, Paranoia kognitive Defizite, Lethargie, Capgras-Syndrom	TSH, T3, T4 anti-TPO-AK anti-TG-AK	Psychose bei 5–15 % der Betroffenen!

Diagnosekriterien sind: Enzephalopathie mit den oben genannten Symptomen, (subklinische) SD-Dysfunktion, normales MRT, erhöhte SD-AK im Serum, Fehlen von antineuronalen AK im Liquor und Serum [21]. Unter einer Therapie mit Steroiden (n = 193) bzw. immunsuppressiven Medikamenten (n = 10) zeigten nach 12 Monaten 91 % der Betroffenen eine partielle oder vollständige Symptombesserung [22].

Psychose und demyelinisierende Erkrankungen

Psychotische Symptome sind im Verlauf von demyelinisierenden Prozessen nicht selten, zumindest zeitlich begrenzt, zu beobachten. Für einige Erkrankungen gibt es Evidenz und damit Konsequenzen für Diagnose und Behandlung.

Enzephalomyelitis disseminata (Multiple Sklerose, MS)

Auswertungen von Gesundheitsdaten in Kanada und Schweden haben ein erhöhtes Risiko für schizophrene Störungen bei Patienten mit MS ergeben, die Ergebnisse sind aber in sich teilweise widersprüchlich und statistisch nicht signifikant [23]. Es gibt also keine sichere Korrelation mit psychotischen Störungen, aber möglicherweise ein erhöhtes Risiko bei fronto-temporalen Läsionen im MRI. In einer Analyse von 91 publizierten Fällen mit psychotischen Symptomen und MS (mittleres Alter 34,4 Jahre, mehr Frauen als Männer) fanden sich psychotische Störungen oder affektive Störungen mit psychotischen Symptomen ohne eine Vorgeschichte für MS oder psychische Erkrankungen. In der Mehrzahl der Fälle erhielten die Patienten eine Therapie mit Antipsychotika (AP) mit wechselndem Erfolg, 26 Patienten erhielten in der akuten Phase Kortikosteroide mit gutem Ansprechen [24]. Andere Autoren fordern daher eine umfassende neurologische Durchuntersuchung bei jeder ersten Episode einer Psychose (FEP). Speziell bei atypischen Fällen, fehlender familiärer Vorgeschichte oder schlechtem Ansprechen auf eine AP-Standardtherapie sollte gezielt eine MS ausgeschlossen werden (MRI, LP) [25].

Metachromatische Leukodystrophie (MLD) (ARA-Gen, 1:40.000)

MLD ist eine seltene (1:40.000), autosomal rezessive, mit inkompletter Penetranz vererbte demyelinisierende Erkrankung durch einen Arylsulphatase-A-Mangel (ARA-Gen). Eine Analyse von 129 definitiven Fällen ergab einen typischen Beginn zwischen dem 10. und 30. Lebensjahr, mehr als die Hälfte aller Fälle zeigten initial eine psychotische Symptomatik (Halluzinationen, Wahn), was dazu führte, dass in 35 % aller Fälle zuerst die Diagnose einer schizophrenen Störung gestellt wurde [26, 27]. Die beiden adulten Formen der „late onset"-MLD unterscheiden sich je nach Genotyp phänotypisch: Die homozygote Form beginnt primär mit motorischen Defiziten, die psychotischen Symptome folgen später, der heterozygote Genotyp weist primär eine psychotische Symptomatik auf, auf die eine demenzielle Entwicklung und Paraparese mit zerebellären Symptomen folgen [28].

X-linked Adrenoleukodystrophie X-ALD

Eine ebenfalls seltene (1:17.000) Mutation des ABCD1-Gens am X-Chromosom (q28) führt über eine peroxisomale Störung des Metabolismus extra-langer Fettsäuren (Very Long Chain Fatty Acids, VLCFA) zu einer progressiven peripheren und zentralen Demyelinisierung. Typischerweise treten psychotische Symptome Jahre vor den motorischen Störungen (meist eine progrediente spastische Paraplegie) auf [29].

Psychose und neurometabolische Erkrankungen (NMD, IEMs)

Neurometabolische Erkrankungen, in der Literatur auch „neurometabolic disorders" (NMD) oder „Inborn Errors of Metabolism" (IEMs) genannt, stellen eine große Gruppe von seltenen, hereditären Stoffwechselerkrankungen dar. Die Gesamtprävalenz beträgt 40 Fälle auf 100.000 Lebendgeburten und zeigt eine steigende Tendenz.

Es handelt sich zumeist um Enzymdefekte, die zu einer Akkumulation der Substrate oder Zwischenprodukte und dem Fehlen der Endprodukte führen. Diese Störungen sind sehr häufig mit neuropsychiatrischen Symptomen und Syndromen assoziiert. Obwohl die genetischen Defizite von Geburt an bestehen und daher nahezu 80 % der Diagnosen schon im frühen Kindesalter gestellt werden, findet sich bei mehr als 20 % der Betroffenen ein später Beginn („late onset") der Symptomatik im Erwachsenenalter. Wie bei den demyelinisierenden Störungen können auch hier die psychiatrischen Symptome den körperlichen und neurologischen Störungen jahrelang und isoliert vorausgehen [30].

Tabelle 5: Neurometabolische Störungen, bei denen psychotische Symptome auftreten können: typische körperliche und zusätzliche psychiatrische Symptomatik, Biomarker, Therapie, Hinweise (mod. und erweitert nach [17, 31])

Erkrankung	Symptome		Biomarker	Therapie
	Somatisch	psychiatrisch		
Homocysteinämie (CbS)	Thromboembolien Skoliosis Marfan-like Habitus zerebelläre Symptome	intellekt. Beeintr. affektive Störungen Zwangsstörung	Methioninämie	
Homocysteinämie (MTHFR)	Apnoe* epilept. Anfälle* Mikrocephalie Ataxie	intellekt. Beeintr. opt. Halluzinationen	Homocysteinämie Methioninämie	Vit. B12 Diät** Pyroxin
Harnstoffzyklusdefekte (UCDs)	abdom. Schmerz Konfusion Übelkeit/Erbrechen	affektive Störungen intensive Halluzinationen	Hyperammoniämie	Diät**
Porphyrie (POR)	dunkler/roter Harn abdom. Schmerz Konstipation Übelkeit/Erbrechen hepatische Störungen Störung d. Erythropoese	Denkstörungen Wahn Halluzinationen affektive Störungen Katatonie Konfusion	PBG im Harn ALA im Serum	i.v.-Hämin Carbohydrate
Mb. Wilson (WD)	Tremor Dystonie Dysarthrie Kayser-Fleischer-Ring	affektive Störungen Persönlichkeitsänderung typ. Halluzinationen kognitive Störungen	Ceruloplasmin	Kupferchelation
Mb. Niemann-Pick, Typ C (NP-C)	SNP+ Taubheit* neonat. Gelbsucht* Dystonie, Ataxie Dysartrie, Dysphagie Splenomegalie	Autismus-Symptomatik optische Halluzinationen Frontalhirnsyndrom	Hautbiopsie Fibroblasten-Kultur Filipin-Färbung NPC-1/2-Gentest	Myglustat
Cerebrotendinöse Xanthomatose (CTX)	Xanthome chron. Diarrhoe spast. Paralyse Epilepsie*, Ataxie juveniler Katarakt* Polyneuropathie	ADHD-Symptomatik intellekt. Defizite kognitiver Abbau affektive Störung	MRI hohes Cholestanol CYP27A1-Gentest	Chenodesoxycholsäure Statine
Mb. Tay-Sachs (late onset)	Dystonie, spinozerebelläre Symptomatik	Psychose bei 30–50 %	Hexosaminidase im Serum	

Legende: * Frühsymptome (postpartal, Kindesalter); ** eiweißarme/freie Diät; + SNP: supranuclear gaze palsy = supranukleäre Blickparese

Einen Überblick über neurometabolische Störungen, in deren Verlauf es typischerweise zum Auftreten von psychotischen Symptomen oder Syndromen kommt, bietet Tabelle 5.

Psychotische Symptome bei Störungen des Harnstoff-Zyklus, „Urea Cycle Disorder" (UCD)

Störungen des Harnstoff-Zyklus umfassen 6 Enzyme zur Stickstoff-Ausscheidung, alle können betroffen sein. Die Prävalenz dieser Störungen liegt bei etwa 1:8000. Schwere Enzymdefekte zeigen eine rasch auftretende Symptomatik und führen frühzeitig zum Tod durch Hyperammoniämie.

Für den Psychiater interessant sind die partiellen Enzymdefizite, die zu „late onset"-Fällen mit spätem Beginn führen, die sich mit Verhaltensstörungen, psychotischen Symptomen, Halluzinationen, in der Anamnese mitunter Phasen von atypischer Anorexie, Depression und Psychosen mit Konfusion präsentieren. Klinisch sollte man vor allem bei gleichzeitigem Auftreten von akuter Psychose und Erbrechen an eine UCD denken. Die Therapie besteht aus symptomatischen Maßnahmen und einer proteinarmen Diät, in Notfällen kann eine Ammoniak-Bindung mit Natriumbenzoat (E 211) versucht oder eine Dialyse eingesetzt werden [30].

Psychotische Symptome bei akuter Porphyrie (POR)

Die Porphyrien sind eine Gruppe von Störungen der Hämoglobin-Synthese; die insgesamt 8 Mutationen mit Enzymdefizienzen im Hämoglobin-Metabolismus führen zu Akkumulation von Porphyrin oder Vorstufen wie Amino-Lävulinsäure (ALA) und Porphobilinogen (PBG) in Leber, Knochenmark, Haut und ZNS. Der Erbgang ist meist autosomal dominant, selten rezessiv oder X-chromosomal und kann auch komplexe Formen mit Überspringen von Generationen aufweisen. Die Prävalenz variiert je nach Gendefekt von 1:10.000 bis 100.000 und kann hohe regionale Schwankungen aufweisen (Südafrika, Finnland). Je nach Enzymdefekt gibt es verschiedene Formen (hepatisch, kutan, akut/chronisch), die unterschiedliche klinische Bilder zeigen: massive abdominelle Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen, dermatologische Symptomatik mit Phototoxizität und neurologische Symptome. Die Diagnose erfolgt durch den Nachweis von ALA im Serum oder PBG im Urin, an Spezialzentren durch den Nachweis von Vorstufen der Hämoglobinsynthese mittels HPLC.

Für die Psychiatrie interessant sind die 4 Typen der akuten Porphyrie, die in 24–70 % der Fälle psychiatrische Symptome wie Wahnsymptome (40 %), Halluzinationen, Denkstörungen und Depression aufweisen und die unter Umständen die körperlichen Beschwerden überlagern können.

Es handelt sich dabei um die akute intermittende Porphyrie (AIP), Porphyria Variegata (VP), Aminolaevulinsäure-Dehydratase-Defizienz-Porphyrie (ALAD) und hereditäre Koproporphyrie (HCP). Diese Formen betreffen das Nervensystem, führen zu episodischen Krisen von Stunden bis Tagen, die als akute Attacken bezeichnet werden und durch Alkohol, Nikotin und Medikamente (darunter zahlreiche Psychopharmaka und Antikonvulsiva) getriggert werden können. Die Hauptsymptome einer akuten Attacke sind massive abdominelle Schmerzen, oft begleitet von Erbrechen, Hypertonie und Tachykardie. Schwere Episoden führen zu typischen zentralnervösen Symptomen: von (Moto-) Neuropathie bis hin zu Paralyse, epileptischen Anfällen oder Bewusstseinsstörungen. Häufig finden sich kurzfristige psychiatrische Symptome wie Angst, Konfusion, Halluzinationen und selten auch typisch ausgeprägte Psychosen, die nach Abklingen der Episode remittieren.

Der Zusammenhang zwischen AIP und Psychosen zeigte sich auch bei einem konsekutiven PGB-Deaminase-Defizit-Screening an stationären psychiatrischen Patienten (N = 3867): Die Prävalenz für AIP lag mit 0,21 % fast 20 x höher als in der Allgemeinbevölkerung [31]. Die Therapie der akuten Porphyrie besteht in der Gabe von hochdosierter Glukose, Hämin, Hämin-Arginat und Cimetidin [32–34] und seit kurzem auch durch die Gabe einer „small interfering"-RNA (Givosiran) für die hepatische Form der AIP.

Psychose bei Mb. Wilson (WD)

Die Wilson'sche Erkrankung wird durch eine autosomal rezessive Mutation des *ATP7B*-Gens am Chromosom 13, welches das Protein für den Kupfertransport kodiert, verursacht. Dadurch kommt es zu einer Akkumulation von Kupfer in Leber, ZNS, Niere und Skelett. Die Prävalenz dieser seltenen Erkrankung liegt bei 6:100.000. Die Diagnose erfolgt durch die Bestimmung von Coeruloplasmin im Serum [35] und durch den Nachweis von T2-Hyperintensitäten in Thalamus, Basalganglien, Nc. lenticularis im MRT [36]. Obwohl selten, sollte diese Erkrankung immer in die differenzialdiagnostischen Überlegungen einer ersten psychotischen Episode miteinbezogen werden, da die Betroffenen initial zu je einem Drittel primär hepatische, neurologische oder psychiatrische Symptome aufweisen. Zudem treten bei der Hälfte aller Patienten im Verlauf psychiatrische Symptome auf, die in 20 % den motorischen Symptomen vorangehen [37]. Die psychiatrische Symptomatik umfasst in absteigender Häufigkeit affektive, Persönlichkeits-, kognitive und psychotische (10 %) Störungen. In einer Analyse von 195 Fällen wurden mehr als 50 % aller Patienten initial einer psychiatrischen Abteilung zugewiesen [38].

Die Therapie besteht in der Gabe von Chelatbildnern und Penicillamin. Die Behandlung mit Psychopharmaka ist wegen früh auftretender extrapyramidalmotorischer Störungen (EPMS) unter AP sowie geringer Effekte von SSRI und trizyklischen Antidepressiva (AD) schwierig, Clozapin muss vermieden werden. In der Literatur finden sich Hinweise für positive Effekte von Lithium (Kontraindikation [KI] tubuläre Azidose) [39] und Valproat (KI Leberinsuffizienz) sowie gute Erfolge für Elektro-Konvulsionstherapie (ECT) bei Katatonie, Psychose und Depression [40].

Psychotische Symptome bei Niemann-Pick Typ-C (NP-C)

Diese Sphingomyelinlipidose gehört zur Gruppe der Sphingolipidosen und entsteht durch autosomal rezessive Mutationen der Gene *NPC1* (95 %) und *NPC2* (4 %) mit Störung von intrazellulärem Transport und Akkumulation von Cholesterin, Glykosphingolipiden und Sphingosiden in der Leber sowie Ceramiden und Gangliosiden im Gehirn. Die Prävalenz liegt bei 1:120.000. Die Diagnose erfolgt durch Hautbiopsie, Fibroblasten-Kultur und künftig durch die Bestimmung von Oxysterol im Serum.

Die Klinik ist extrem heterogen und weist zahlreiche unspezifische und variierende Symptome auf. Während die infantile Frühform Typ IA meist binnen 2 Jahren zum Tod führt, zeigen juvenile und adulte Formen primär neurologische Symptome wie supranukleäre Blickparese (Leitsymptom!), progressive Ataxie, Dystonie, Dysarthrie, Dysphagie, Taubheit und Kataplexie [41]. Bei adoleszenten und adulten Formen sind psychotische Symptome hingegen häufig und können die Diagnose um Jahre verzögern [42].

Mit Miglustat steht durch Hemmung der Ceramid-Synthetase eine spezifische Substratreduktions-Therapie zur Verfügung [43].

Psychotische Symptome bei Homocystein-Metabolismusstörungen

Die beiden Hauptformen der Störungen des Homocysteinmetabolismus betreffen einerseits die Cystathionin-ß-Synthase-Defizienz (CßS) durch eine autosomal rezessive Mutation am Chromosom 21q22.3 mit einer Prävalenz für die komplette Defizienz von 1:3.000.000 und für CßS-Mutation 1:20.000 mit starken regionalen Schwankungen (Irland 1:65.000; Quatar: 1 homozygoter Fall / 800) und andererseits die Methyltetrahydrofolat-Reduktase-Defizienz (MTHFR) durch autosomal rezessive Mutationen am Chromosom 1p36.3 (Inserts, Deletionen) mit über 230 klinisch relevanten Varianten.

Die Diagnose erfolgt durch den Nachweis von Methionin (erhöht bei CßS, erniedrigt bei MTHFR) und Gesamthomocystein im Serum sowie durch die Messung der CßS-Enzym-Aktivität [44]. Mehr als 50 % der Patienten mit CßS-Defizit zeigen eine psychiatrische Symptomatik mit episodischer Depression (10 %), psychotische und Verhaltensstörungen (17 %), OCD (5 %), Persönlichkeitsstörungen (19 %) [45]. Patienten mit MTHFR-Defizit zeigen psychische Symptome häufig und initial bei adoleszenten und adulten Formen, akute Psychosen mit optischen und akustischen Halluzinationen, Denkstörungen und Wahn treten typischerweise postoperativ auf. Diese Patienten weisen zudem ein deutlich erhöhtes Risiko für das Auftreten eines metabolischen Syndroms unter AP-Therapie auf.

Eine Metaanalyse zeigt eine starke Assoziation zwischen einer MTHFR-C677T-Gen-Variante und unipolarer Depression

(OR 1,36), Schizophrenie (OR 1,44) und bipolarer Störung (OR 1,82), die in aktuellen Arbeiten bestätigt wurde [46–48]. Die Therapie besteht in der Gabe von Pyridoxin (Vit. B6) mit Cyanocobalamin (Vit. B12) und Folsäure; bei Pyridoxin-Nonresponders zusätzlich Cystein-reiche Diät und bei MTHFR Betaine [45].

Psychotische Störungen bei Copy Number Variations (CNVs)

CNVs entstehen durch Duplikation oder Deletion von Basenpaaren (kurze und lange CNVs). Etwa 4,8–9,5 % des menschlichen Genoms können als CNVs klassifiziert werden, bei Säugetieren spielen CNVs eine wichtige Rolle, um die nötigen Variationen in einer Population zu generieren, es entstehen aber auch krankheitstypische Phänotypen [49]. Bei einer genomweiten Suche nach De novo-CNVs, die mit Schizophrenie assoziiert sind, wurden 66 CNVs identifiziert und an 1433 F2 und 33250 Kontrollen untersucht. 3 Deletionen sind signifikant mit Psychosen assoziiert: 1q21.1 (OR = 14,8), 15q11.2 (OR = 2,7), 15q13.3 (OR = 11,5) [50].

Umgekehrt weisen Personen mit schizophrenen Störungen eine erhöhte genomweite Belastung mit CNVs auf. Die bestuntersuchte CNV ist die 22q11.2-Deletion, die zum Velo-Cardio-Facialen Syndrom führt. Der körperlicher Phänotyp betrifft viele Organe und allgemein die Kognition: nasale Sprache, schmale, lange Gesichtsform, schmale Lidfalte, kleiner Mund, kleine Ohren, zurückgezogenes Kinn, Herzfehler, Lernschwäche. 25 % der erwachsenen 22q11.2del-Träger leiden an chronischen Psychosen, umgekehrt liegt die Prävalenz der 22q11.2del-CNV bei Schizophrenie bei 1–2 % [51].

Aktuelle kanadische Leitlinien empfehlen daher bei FEP mit entsprechender Anamnese und körperlicher phänotypischer Ausprägung eine genetische Untersuchung. Die Diagnose einer möglichen genetischen Störung hat Auswirkungen auf zusätzliche, teils rehabilitative Therapien, soziale Frühförderung und damit auch auf den Verlauf der Psychose [52].

Psychotische Störungen bei hirnorganischen Erkrankungen

(Multiple) Traumatische Hirnverletzungen und psychotische Symptome / Syndrome

Traumatische Hirnverletzungen („Traumatic Brain Injury", TBI) erhöhen das Risiko für psychotische und wahnhafte Störungen um das 2–5-fache [53]. In der Literatur finden sich Angaben zwischen 1 % und 9 % [54], in einer finnische Kohorten-Studie an über 10.000 Patienten eine Prävalenz von 7,6 % [55].

Bei „High Risk Mental State"-Patienten modifizieren TBI das Erkrankungsrisiko, ohne jedoch ein eigenständiger Risikofaktor zu sein, was für eine Unterscheidung zwischen klassischen schizophrenen Störungen und anderen psychotischen Syndromen in Zusammenhang mit TBI spricht [56]. In einer aktuellen Übersichtsarbeit zu TBI-assoziierten psychotischen Störungen finden sich, gegenüber schizophrenen Störungen, in der klinischen Ausprägung Unterschiede mit mehr fokalen frontalen und temporalen neurologischen Zeichen, weniger Negativ-Symptomatik und mehr kognitiven Störungen [57].

Normaldruckhydrozephalus (NPH) und Psychose

Die Prävalenz von NPH („normal pressure hydrocephalus") zeigt einen altersabhängigen Verlauf mit weniger als 1 % bei unter 60-Jährigen und einem Anstieg auf mehr als 3 % in höheren Altersgruppen. Bei Demenzkranken liegt die Prävalenz zwischen 2 % und 6 %.

Die Diagnostik wird durch Bildgebung (MRI) und eventuell einer probatorischen Lumbalpunktion mit 30–50 ml Liquorentnahme gesichert. Die typische klinische Trias umfasst bei 85% der Betroffenen Gangstörungen (langsam, kleinschrittig, breitbasig), bei 60–80 % demenzielle Entwicklung in allen kognitiven Bereichen und bei 30–60 % autonome Blasenstörungen und Dranginkontinenz. Die psychiatrische Symptomatik umfasst Apathie, Depression, Agitiertheit, Halluzinationen, Konfabulationen und delirante Syndrome. Eine brasilianische Fallstudie an 35 Patienten mit idiopathischem NPH ergab bei mehr als 70 % folgende psychiatrische Symptomatik: 17 depressiv, 7 psychotisch, 1 manisch [58].

Die Therapie umfasst initial Liquorentnahmen, die optimale Dauerlösung ist die Anlage eines ventrikulo-atrialen /-peritonealen Shunt-Systems. Damit lassen sich zumeist die Gangstörungen verbessern.

Psychotische Störungen bei neurodegenerativen Erkrankungen mit Demenz

Im Verlauf von neurodegenerativen Prozessen und Demenzen kommt es häufig zu passagerem Auftreten von Wahn und Halluzinationen. Eine mehrjährige Analyse von 124 Demenzkranken fand bei 67 % psychotische Symptome, die 2–6 × / Woche auftraten, bei 32 % für 12 Wochen anhielten und bei 50 % binnen 1 Jahr rekurrierten [59]. Psychotische Symptome waren mit rascherem kognitiven und funktionellen Abbau und gesteigerter Mortalität assoziiert [60].

Im Gegensatz zur Demenz vom Lewy-Body-Typ oder Parkinson-Demenz treten bei Demenz vom Alzheimer-Typ (DAT) Halluzinationen weniger häufig auf als wahnhafte Störungen und selten isoliert. Halluzinationen bei DAT sind meist visuell, weniger häufig akustisch, selten taktil oder olfaktorisch [61]. Paranoide Ängste und Wahnvorstellungen treten bei DAT im Verlauf früher auf, Verkennung etc. später, beide nehmen mit dem Schweregrad der Demenz zu.

Psychotische Symptome korrelieren mit Zunahme von neokortikalen neurofibrillären Tangles [62], erhöhtem intraneuronalen Tau [63], gestörter serotonerger Übertragung [64] und verminderter neuronaler Dichte. Menschen mit „Mild Cognitive Impairment" (MCI), die Wahnsymptome entwickeln, weisen mehr Atrophie der grauen Substanz besonders rechts frontal auf – ein Gebiet, das die Inhibition reguliert [65].

Verkennungen als Zeichen der Diskonnektion zwischen Gedächtnis und Vertrautheit ist mit verminderter Zellzahl im Hippocampus CA1-Region assoziiert, Verfolgungswahn mit Zellverlust im dorsalen Raphekern [66].

Akute Psychosen finden sich bei Mb. Parkinson bei 30–60 % im Spätstadium, wobei ein Zusammenhang zwischen der An-

Tabelle 6: Infektionen und psychotische Symptome (mod. nach [17, 72])

Infektion	Klinik	Tests	Bemerkungen
HIV	Kachexie, kognitive Störungen, Wahnsymptome, Halluzinationen	CCT, AK-Test	Ausschluss Delirium Psychose als UAW bei Beginn der antiretroviralen Therapie!
Neurosyphilis	Gangstörung, Sehstörung kognitive Defizite Cephalea, Inkontinenz Epi-Anfälle	CCT, MRI, LP AK-Test TPHA-Test	kann asymptomatisch bleiben
Neuro-Borreliose	Meningitis, Cephalea craniale (Radiculo-) Neuritis, Enzephalopathie, Polyradiculopathie	anti-B.B.-AK Liquorpleocytose	Erythema migrans

ti-Parkinson-Medikation und den mit dem Fortschreiten der Neurodegeneration zunehmenden Neurotransmitter-Störungen angenommen wird [67].

Die Therapie mit Antipsychotika (AP) zeigt bei Demenzkranken nur eine vergleichsweise minimale Wirkung auf die psychotische Symptomatik, ist dafür aber mit zahlreichen unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) wie Somnolenz, kognitiver Abbau, EPMS, Ödeme, Gewichtszunahme, metabolisches Syndrom oder Hypertension verbunden. Die Gabe von AP bei Demenzkranken erhöht das Risiko für Stürze und Insulte [68] und ist nachweislich mit erhöhter Mortalität assoziiert [69].

Ein alternatives Konzept, dass „dementia psychosis" eine Kombination aus Gedächtnisverlust und anderen Persönlichkeitsfaktoren sei, wird derzeit diskutiert [70]. Klinisch gesichert ist, dass psychotische Symptome durch eine Verbesserung der Gedächtnisleistung mittels Antidementiva wie z. B. Acetylcholin-Esterase-Inhibitoren (AChE-I) besser ansprechen als unter AP [71].

Psychose und infektiöse entzündliche Erkrankungen

Schon seit dem Altertum sind die vielgestaltigen Beziehungen zwischen entzündlichen und psychiatrischen Erkrankungen bekannt. Psychotische Störungen, die zeitgleich entweder mit Beginn oder Abklingen von akutem Fieber auftreten, wurden von vielen Ärzten von Hippokrates um 400 v.Chr. bis Kraepelin um 1900 beschrieben. Bei allen akuten und chronischen entzündlichen Erkrankungen des Gehirns können psychotische Symptome und Syndrome auftreten, u.a. bei neurotropen Viren (z. B. ZMV, EBV, HSV, Influenza, Masern, Mumps, Rubella, Varizella), anderen Krankheitserregern (z. B. Borrelien, Chlamydien, Mykoplasmen, Candida albicans, Toxoplasma gondii, Treponema pallidum), HIV-Enzephalopathie oder auch Creutzfeld-Jacob-Erkrankung. Mit wenigen Ausnahmen wird bei all diesen Krankheitsbildern die psychotische Symptomatik aber nur passager und klinisch nicht führend sein. Stellvertretend für diese Gruppe sind in Tabelle 6 einige typische Erkrankungen aufgelistet.

Vor allem bei Patienten aus Schwellen- und Entwicklungsländern sollte eine Lues-Serologie zur Standarduntersuchung gehören. Die Therapie besteht in der Behandlung der Grunderkrankung, begleitet von symptomatischer Gabe moderner AP.

Psychose und nicht-infektiöse entzündliche Erkrankungen

Nicht-neurologische autoimmune Erkrankungen

Bereits in den 1950er-Jahren wurde beobachtet, dass bei Patienten mit Schizophrenie im Gegensatz zur Allgemeinbevölkerung manche immunologischen Erkrankungen häufiger und andere seltener auftreten. So finden sich z. B. Zöliakie oder systemischer Lupus erythematodes (sLE) häufiger bei Patienten mit schizophrenen Störungen, Autoimmunthyreoiditis und Diabetes mellitus Typ 1 zeigen unklare Assoziationen, aber Schizophrenie selber findet sich weniger häufig bei Patienten mit rheumatoider Arthritis. Die Unterscheidung zwischen komorbider Psychose und psychotischen Störungen durch Komplikationen oder Therapie ist aber nicht immer eindeutig möglich, weshalb die Prävalenzraten variieren [73].

Eine aktuelle Metaanalyse von 31 Studien mit Daten von > 25 Mio. Individuen fand eine positive Gesamt-Assoziation zwischen nicht-neurologischen autoimmunen Erkrankungen (NNAI-D) und Psychose (OR = 1,26; 95 % CI, 1,12–1,41), konsistent über alle Studiendesigns und psychiatrischen Diagnosen. Die Ergebnisse variieren bei den einzelnen NNAI-D: So fanden sich positive Assoziationen bei perniziöser Anämie (OR = 1,91; 95 % CI, 1,29–2,84), Pemphigoid (OR = 1,90; 95 % CI, 1,62–2,24), Psoriasis (OR = 1,70; (95 % CI, 1,51–1,91), Zöliakie (OR = 1,53; 95 % CI, 1,12–2,10) und Mb. Basedow (OR = 1,33; 95% CI, 1,03–1,72). Demgegenüber zeigen sich negative Assoziationen für ankylosierende Spondylitis (OR = 0,72; 95% CI, 0,54–0,98) und rheumatoide Arthritis (OR = 0,65; 95 % CI, 0,50–0,84) – ein Hinweis auf die möglicherweise sehr komplexen Beziehungen zwischen autoimmunen Erkrankungen und Psychosen [74].

Umgekehrt gibt es für die Gruppe der psychotischen Störungen zunehmend epidemiologische Hinweise für Zusammenhänge mit inflammatorischen und immunologischen Prozessen. In einer großen dänischen Registerstudie, in der 20.317 Patienten mit Schizophrenie und insgesamt 39.076 Fälle mit nichtaffektiven Psychosen erfasst wurden, fand sich eine gegenüber der Allgemeinbevölkerung um nahezu 50 % erhöhte Lebenszeit-Prävalenz für autoimmune Erkrankungen [75]. Bei Auswertungen dänischer Gesundheitsregister fanden sich bei 6 % der Patienten mit einer schizophrenen Störung (N = 39.364) Krankenhauskontakte wegen autoimmuner Erkrankungen, 2,4 % vor und 3,6 % nach der Diagnosestellung der psychotischen Störung, was einer Erhöhung der Inzidenzrate um den Faktor 1,53 (95 % CI 1,46–1,62) entspricht [76].

Tabelle 7: Autoimmunenzephalitis und psychiatrische Symptomatik (mod. nach [18, 80])

Antigen	Psychiatrische Symptome zu Beginn	im Verlauf
NMDA-R (GluN1)	alles möglich, VÄ (häufig bizarr), Angst, Agitiertheit, Halluzinationen am häufigsten	bei > 40% initial psychiatrische Symptomatik, > 80 % haben psychiatrische Symptome im Verlauf
AMPA-R	VÄ (aggressiv, kompetitiv), Konfabulationen, Halluzinationen, Schlafstörungen, Psychose	Gedächtnisstörungen
LGi1	VÄ (irritabel, apathisch), konfus, desorientiert, depressiv, Halluzinationen, Schlafstörungen	Gedächtnisstörungen, Demenz akut polymorph psychotische Symptome, Wahn
Caspr2	massive Insomnie, Halluzinationen, Persönlichkeitsveränderung, Wahn	Pat. mit Morvan's Syndrom (fibrilläre Chorea, VGKC-AK)
GAD65	desorientiert, konfus, bipolare Symptomatik	wenig Berichte, Assoziation mit GAD56-AK unklar
$GABA_B$	konfus, desorientiert, VÄ, Psychose, Halluzinationen, Paranoia, Schlafstörung	

Legende: VÄ = Verhaltensänderung

Autoimmun-Enzephalitis/Enzephalopathien (AIE)

Um 1930 hat Lehmann-Facius erstmals die Hypothese aufgestellt, dass Schizophrenie das Ergebnis einer autoimmunen Reaktion sein könnte, bei der Antikörper (AK) Hirngewebe attackieren [77]. Als wenig später die erste Kreuzreaktion von AK mit Hirngewebe entdeckt wurde, begann die breite Forschung auf dem Gebiet der Psychoneuroimmunologie [78]. Seit 2006 die ersten Autoantikörper (auto-AK) gegen neuronale Antigene (AG) sowohl an der Zelloberfläche als auch intrazellulär nachgewiesen wurden, die nicht im Rahmen einer paraneoplastischen limbischen Enzephalitis zu erklären waren, sind zahlreiche weitere auto-AK und damit verbundene Syndrome entdeckt und beschrieben worden. Eine epidemiologische Studie aus den USA ergab für Januar 2014 keine Unterschiede in der Gesamtprävalenz infektiöser Enzephalitiden (11,6/100.000) bzw. der viralen Subkategorie (8,3/100.000) im Vergleich zu AIE (13,7/100.000). Die Inzidenz (1995–2015) der infektiösen und AIE betrug 1,0/100.000 bzw. 0,8/100.000/Jahr, die der AIE stieg in diesem Zeitraum von 0,4 auf 1,4 [79].

Eine Übersicht über einige AIE mit nachweisbaren AK und die psychiatrische Symptomatik gibt Tabelle 7.

Herken und Prüss haben 100 Fälle mit Autoimmun-Enzephalitis retrospektiv untersucht [81]. Vergleicht man die klinische Symptomatik der unterschiedlichen AK-Gruppen, dann zeigen Oberflächen-AK deutlich häufiger psychiatrische Symptomatik (anti-NMDA-R 100 %, non-NMDA-R 58 %) als intrazelluläre AK (30 %), während neurologische Symptome bei allen annähernd gleich häufig sind (74 %, 83 % 87 %).

Anti-NMDA-Rezeptor-autoimmune Enzephalitis/Enzephalopathie

Stellvertretend für die Vielzahl von AIE, die bereits bekannt sind oder noch kommen werden, beschränkt sich diese Arbeit auf die Darstellung der anti-N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor (NMDA-R) AIE, vor allem deshalb, weil bei dieser AIE die psychiatrische Symptomatik sehr häufig im Vordergrund steht. Nach der Entdeckung des anti-NMDA-R-AKs wurden in zahlreichen Untersuchungen teils sehr widersprüchliche Ergebnisse gefunden [82–84]. Eine größere Studie fand im Serum von gesunden Blutspendern und Menschen ohne bekannte neuropsychiatrische Erkrankung eine überraschend hohe Prävalenz von 10 % und 20 % für Immunglobulin (Ig) A- und Ig-M-NMDA-R-AK, jedoch nur 1 % für IgG-NMDA-R-AK in zumeist niedrigen Titern [85]. Entscheidend ist offensichtlich, ob Antikörper direkt im Gehirn vorliegen, sie also entweder durch lokale (intrathekale) Produktion oder durch eine (vorübergehende) Beeinträchtigung der Blut-Hirn-Schranke aus dem Blut dorthin gelangen. Der positive Nachweis antineuronaler Antikörper im Liquor gilt deshalb grundsätzlich als pathologisch [86].

Generell ist die Wahrscheinlichkeit für eine AIE deutlich höher, wenn man FEP-Patienten untersucht, und steigt weiter, wenn atypische psychiatrische Symptome auftreten. Untersuchungen an Patienten mit anti-NMDA-R-AIE zeigen, dass vor allem junge Frauen (60–80 %) mit einem mittleren Alter um 20 Jahre betroffen sind [80, 87]. Das inkludiert im Besonderen Patientinnen mit postpartalen Psychosen, da es nach der Entbindung zu einer Rebound-Aktivierung des Immunsystems kommt, die mit dem erstmaligen Auftreten oder mit Exazerbationen von multiplen Autoimmunerkrankungen in Zusammenhang gesehen wird [88]. Darunter fallen auch immunologische Erkrankungen des ZNS wie z. B. Encephalitis disseminata [73] und dies könnte analog auch für AI-Enzephalitiden gelten. Da gerade bei postpartalen psychotischen Störungen klinisch häufig affektive und kognitive Störungen in wechselnder Folge auftreten können, wie das auch typischerweise bei AIE zu beobachten ist, sollte bei jungen Frauen mit postpartal akut aufgetretenen psychotischen oder manischen Störungen eine Antikörperbestimmung in Betracht gezogen werden [89].

Unklarheiten in der Bedeutung von auto-AK am Beispiel der anti-NMDA-R-AIE

Die Tatsache, dass das Vorliegen von AK bzw. die AK-Titer nicht oder nicht immer mit dem klinischen Bild korrelieren, sowie die Beobachtung, dass AK im Serum nicht zwingend zu neuropsychiatrischen Symptomen führen, wurde dahingehend interpretiert, dass noch andere pathophysiologische Mechanismen in der Entstehung von immunologisch bedingten psychischen Störungen angenommen werden müssen. Dabei könnten Störungen der Blut-Hirn-Schranke eine bedeutende Rolle spielen [90]. Aktuelle Untersuchungen zeigen zudem, dass die fehlende Korrelation zwischen klinischer Präsentation

Tabelle 8: Diagnosekriterien der anti-NMDA-R-AIE (mod. nach [21, 34])

Syndromale Diagnose	-> A + B + C sind erfüllt
Gesicherte Diagnose	-> AK-Nachweis + 1 Symptom aus A

A) subakuter Beginn (< 3 Mo) mit mindestens 4 der folgenden Symptome:
- Verhaltensauffälligkeiten oder kognitive Defizite, Bewusstseinsstörung, Sprachstörung
- neu aufgetretene epileptische Anfälle oder fokale neurologische Defizite
- Bewegungsstörungen (EPMS), autonome Dysfunktion oder zentrale Hypoventilation

B) einer der folgenden Befunde:
- EEG: Dysrhythmien, Delta-Verlangsamung („extreme delta brush"), epilepsietypische Muster
- Liquor: Pleozytose (> 5 Zellen/µl), oligoklonale Banden (OKB) oder erhöhter Liquor-IgG-Index
- MRT: hyperintenses MRT-Signal in T2- oder FLAIR-Sequenzen

C: Ausschluss anderer Ursachen

Tabelle 9: Obligate Zusatzdiagnostik bei FEP

- Neuropsychologische Testung (Exekutivfunktionen, Gedächtnisleistung, Aufmerksamkeit)
- Körperliche und neurologische Untersuchung
- EKG mit Rhythmusstreifen (autonome Funktionsstörung)
- cMRT mit T1 MP-RAGE, T2 und FLAIR, alternativ cCT
- EEG (eventuell mehrmals wiederholen)
- Laborchemische Untersuchung: inkl. Elektrolyte, Schilddrüsen-, Leber-, Nierenparameter
- Rheumatologisches Screening (bei klinischen/apparativen Hinweisen)
- Atem-/Blutalkoholtest, Drogenscreening im Urin
- Lumbalpunktion bei auffälligen Befunden in EEG, cMRT, Rheumalabor oder der körperlichen Untersuchung (Standardprogramm, OKB, neuronale Autoantikörper)
- Erweiterte Diagnostik: Luesserologie, HIV-Test, Kupfer/Coeruloplasmin, seltene Ursachen nach Klinik

und AK-Titer zumindest zu einem Teil auf den großen Unterschieden in der AK-Affinität zum NG1-Epitop des NMDA-Rezeptors beruhen [91].

Und wie sollen wir die Tatsache interpretieren, dass sich bei 50 % der autoimmunen Enzephalitiden derzeit keine AK nachweisen lassen? Welche Konsequenzen hat das für die tägliche klinische Praxis in der Psychiatrie? Für diese auto-AK-negativen AIE versucht man daher, diagnostische Kriterien zu definieren, die in Tabelle 8 gekürzt aufgelistet sind.

Klinik, Diagnose, Verlauf und Therapie der anti-NMDA-R AIE

Sie ist mit 20 % der häufigste Subtyp aller bekannten AIE, mehr als 900 Fälle sind seit 2007 beschrieben. Typischerweise sind mit 60 % mehr junge Frauen, mit 35 % Kinder und seltener Männer und Ältere betroffen. Bei 70 % der Fälle lassen sich 1–2 Wochen vor Beginn der neuropsychiatrischen Symptomatik Zeichen eines Virusinfekts (Fieber, Nausea, Diarrhoe) erheben. Die klinische Präsentation ist heterogen: paranoider oder Größenwahn, Halluzinationen (optisch, akustisch), bizarres Verhalten, Agitiertheit, Angst, Insomnia, Verwirrtheit und – als wichtige Differenzialdiagnose zu primären Psychosen – auffallende Störungen des Kurzzeitgedächtnisses [80].

Eine retrospektive Analyse gesicherter Fälle hat ergeben, dass 80–100 % initial vorwiegend psychiatrische Symptome zeigen und daher in 60–80 % zuerst an einer psychiatrischen Abteilung vorgestellt wurden [76]. Obwohl anfangs neurologische Symptome vereinzelt tatsächlich gänzlich fehlen können, waren sie bei einer retrospektiven Analyse bei zumindest 50 % diskret vorhanden und wurden übersehen [92, 93].

Im Verlauf kommen zu den psychotischen Symptomen typischerweise sehr schnell kognitive Störungen, Anfälle, Dyskinesien und vegetative Störungen hinzu. Unbehandelt kommen die Patienten rasch in eine komatöse Phase, Todesursache sind meist respiratorische Komplikationen.

Der klinische Outcome ist heutzutage in 80 % (mit Tumor) bzw. 48 % (ohne Tumor) gut, auffallend aber die mitunter lange Rekonvaleszenz von bis zu 2 Jahren. Bei < 25 % kommt es zu Rückfällen.

Die Diagnose wird durch den Nachweis von polyklonalen IgG-AK gegen die Glutamat-Subunit N1 des NMDA-R im Liquor (seltener sind IgA-, IgM-AK vorhanden, dann ist auch ein anderer klinischer Verlauf zu erwarten) gesichert. Während Liquor, MRI und andere Laboruntersuchungen negativ sein können, zeigt das EEG in über 90 % Allgemeinveränderungen oder Hinweise für Epilepsie.

Bei Kindern und Jugendlichen zeigt die Klinik mehr manische als psychotische Symptomatik mit Verhaltensänderungen, Wutausbrüchen, Agitiertheit, Aggression, Hyperaktivität, Hypersexualität und progredienter Sprachverschlechterung. Die Differenzialdiagnosen sind auch hier eine „early onset"-Schizophrenie, ein „late onset"-Autismus oder eine desintegrative Störung.

Therapeutisch zeigen sich Psychopharmaka langfristig wenig hilfreich, die Wirkung von AP, Benzodiazepinen oder Valproat ist meist nur partiell und vorübergehend. Besonders der Einsatz von AP ist problematisch, weil 50 % der Patienten rasch eine Intoleranz gegen AP entwickeln [94]. Hyperthermie, Muskelrigidität, Mutismus, Koma und Rhabdomyolyse-Marker lassen klinisch ein malignes Neuroleptika-Syndrom (MNS) vermuten und sollten spätestens dann zu einer obligaten AK-Bestimmung führen.

Die Therapie der Wahl sind hier Kortikosteroide, i.v.-Immunglobuline und Plasmapherese, womit bei über 50 % eine Besserung erreicht wird. Als zweite Linie stehen Immunsuppressiva wie Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid zur Verfügung, mit denen ein Ansprechen bei über 65 % erreicht werden kann. Die Tumorsuche ergibt bei 50 % der jungen Frauen in 94 % Ovarialteratome.

Eine detaillierte Übersicht zum Thema auto-AK-assoziierte Psychosen findet sich im Nervenarzt 2019 [18, 21].

Konsequenzen für die Akutpsychiatrie

Ganz allgemein sollten bei akuten psychotischen Störungen alle Untersuchungen durchgeführt werden, die zum Ausschluss der häufigsten Differenzialdiagnosen notwendig sind.

In einer aktuellen Übersichtsarbeit zur Vorgehensweise bei AIE mit psychotischer Symptomatik [95] wird folgende Vorgangsweise vorgeschlagen: Die klinische Diagnose einer psychotischen Störung erfolgt anhand der im ICD-10 bzw. DSM-5 definierten klinischen Kriterien und nach orientierender Ausschlussdiagnostik (alkohol-/drogenassoziierte, systemische bzw. hirnorganische Ursachen). Dies sollte durch eine erweiterte Basis-Differenzialdiagnostik erfolgen, die u.a. immunologische Untersuchungen miteinbezieht.

Die in jedem Fall notwendige diagnostische Abklärung bei einer ersten psychotischen Episode ist in Tabelle 9 aufgelistet.

Liquoruntersuchung als Standard?

Der Umstand, dass manche AIE, vor allem die anti-NMDA-R-AKAIE, von einer Erstmanifestation einer psychotischen oder schizophrenen Störung offenbar klinisch nicht zu unterscheiden sind, stellt zumindest die Akutpsychiatrie vor neue differenzialdiagnostische Aufgaben. So stellen neurologische Autoren die Frage, ob eine FEP *per se* ein Argument für eine Liquor-Untersuchung darstellt und beantworten sie mittlerweile mit Ja [92]. An der Universitätsklinik für Psychiatrie der LMU München wird allen Ersterkrankten eine Liquoruntersuchung angeboten [96, 97]. Unter Berücksichtigung der bislang vorliegenden Befunde würden wir diese Empfehlungen unterstützen und schlagen vor, dass man die Indikation zur Lumbalpunktion bei einer FEP sehr großzügig stellen sollte, insbesondere dann, wenn neurologische Symptome, auffällige Befunde oder auch nur ein atypischer Verlauf oder schlechtes Ansprechen auf eine AP-Standardtherapie vorliegen.

Danksagungen

Ursula Maria Windhager, BA, für Übersetzungsarbeiten
MMag. Katharina Thaler für Korrekturarbeiten

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Dr. Elmar Windhager

FA für Psychiatrie und psychotherapeutische Medizin, Vorstandsmitglied der Österreichischen Gesellschaft für Psychopharmakologie und biologische Psychiatrie (ÖGPB), Member of the European College of Neuropsychopharmacology (ECNP)

Prim. Dr. Katharina Glück

FÄ für Psychiatrie & psychotherapeutische Medizin und Gerontologie, Leiterin der Abteilung für Psychiatrie und medizinische Psychotherapie, klinische Psychologie und Psychotherapie am Klinikum Wels-Grieskirchen.

Literatur:

1. https://www.awmf.org/awmf-online-das-portal-der-wissenschaftlichen-medizin/awmf-aktuell.html

2. Johnstone EC, Macmillan JF, Crow TJ. The occurrence of organic disease of possible or probable aetiological significance in a population of 268 cases of first episode schizophrenia. Psychol Med 1987; 17: 371–9.

3. Lewis SW. The Secondary Schizophrenias. In: Hirsch SR, Weinberger DR (eds). Schizophrenia. Blackwell Science, Oxford, 1996; 324–40.

4. Marneros A, Pillmann F. Acute and Transient Psychoses. Cambridge University Press, 2004.

5. Dilling H, Mombour W, Schmitt MH et al. Internationale Klassifikation psychischer Störungen: ICD-10 Kapitel V (F). Hans Huber, Bern, 1991.

6. Wittchen HU, Falkai P. Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen DSM-5. Hogrefe, Göttingen, 2015.

7. https://icd.who.int/browse11/ MMS Version 04.2019 / www.dimdi.de

8. Perälä J, Suvisaari J, Saarni SI, et al. Lifetime prevalence of psychotic and bipolar I disorders in a general population. Arch Gen Psychiatry 2007; 64: 19–28.

9. Kirkbride JB, Errazuriz A, Croudace TJ, Morgan C, Jackson D, Boydell J, et al. Incidence of schizophrenia and other psychoses in England, 1950–2009: a systematic review and meta-analyses. PLoS One 2012; 7: e31660.

10. Queirazza F, Semple DM, Lawrie SM. Transition to schizophrenia in acute and transient psychotic disorders. Br J Psychiatry 2014; 204: 299–305.

11. Castagnini A, Foldager L. Epidemiology, course and outcome of acute polymorphic psychotic disorder: implications for ICD-11. Psychopathology 2014; 47: 202–6.

12. Castagnini A, Foldager L. Variations in incidence and age of onset of acute and transient psychotic disorders. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol 2013; 48: 1917–22.

13. Castagnini A, Fusar-Poli P. Diagnostic validity of ICD-10 acute and transient psychotic disorders and DSM-5 brief psychotic disorder. Eur Psychiatry 2017; 45: 104–13.

14. Castagnini A, Bertelsen A, Berrios GE. Incidence and diagnostic stability of ICD-10 acute and transient psychotic disorders. Compr Psychiatry 2008; 49: 255–61.

15. Castagnini A, Foldager L, Bertelsen A. Long-term stability of acute and transient psychotic disorders. Aust N Z J Psychiatry 2013; 47: 59–64.

16. Castagnini A, Bertelsen A. Mortality and causes of death of acute and transient psychotic disorders. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol 2011; 46: 1013–7.

17. Griswold KS, Del Regno PA, Berger RC. Recognition and differential diagnosis of psychosis in Primary Care. Am Fam Physician 2015; 91: 856–63.

18. Tebartz van Elst L, Bechter K, Prüss H, Hasan A, Steiner JH, Leypoldt F, Endres D. Autoantikörper-assoziierte schizophreniforme Psychosen: Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. Nervenarzt 2019; 90: 745–61.

19. Levenson JL. Psychosis in the medically ill. Primary Psychiatry 2005; 12: 16–8.

20. Zielasek J, Gaebel W. Diagnose und Differenzialdiagnose, Verlauf und Prognose. In: Falkai P (Hrg). Praxishandbuch Schizophrenie. Urban & Fischer Verlag/ Elsevier, München, 2016; 41–54.

21. Endres D, Bechter K, Prüss H, Hasan A, Steiner J, Leypoldt F, Tebartz van Elst L. Autoantikörper-assoziierte schizophreniforme Psychosen: klinische Symptomatik. Nervenarzt 2019; 90: 547–63.

22. Laurent C et al. Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis (SREAT): Characteristics, treatment and outcome in 251 cases from the literature. Autoimmun Rev 2016; 15: 1129–33.

23. Marrie RA, Fisk JD, Tremlett H, Wolfson C, Warren S, Tennakoon A, et al. CIHR team in the epidemiology and impact of comorbidity on multiple sclerosis. Differences in the burden of psychiatric comorbidity in MS vs the general population. Neurology 2015; 85: 1972–9.

24. Camara-Lemarroy CR. The varieties of psychosis in multiple sclerosis: A systematic review of cases. Mult Scler Relat Disord 2017; 12: 9–14.

25. Guernion N et al. Neuropsychiatric manifestations in multiple sclerosis (MS): Might psychotic symptoms signal the onset of the disease? Presse Med 2013; 42: 1186–95.

26. Hyde TM, Ziegler JC, Weinberger DR. Psychiatric disturbances in metachromatic leukodystrophy. Insights into the neurobiology of psychosis. Arch Neurol 1992; 49: 401–6.

27. Black DN, Taber KH, Hurley RA. Metachromatic leukodystrophy: a model for the study of psychosis. J Neuropsychiatr Clin Neurosci 2003; 15: 289–93.

28. Rauschka H, Colsch B, Baumann N, Wevers R, Schmidbauer M, Krammer M, et al. Late-onset metachromatic leukodystrophy: genotype strongly influences phenotype. Neurology 2006; 67: 859–63.

29. Demily C, Sedel F. Psychiatric manifestations of treatable hereditary metabolic disorders in adults. Ann Gen Psychiatr 2014; 13: 27–38.

30. Sedel F, Baumann N, Turpin JC, Lyon-Caen O, Saudubray JM, Cohen D. Psychiatric manifestations revealing inborn errors of metabolism in adolescents and adults. J Inherit Metab Dis 2007; 30: 631–41.

31. Rosebush PI, MacQueen GM, Clarke JT, Callahan JW, Strasberg PM, Mazurek MF. Late-onset Tay-Sachs disease presenting as catatonic schizophrenia: Diagnostic and treatment issues. J Clin Psychiatr 1995; 56: 347–53.

32. Tishler PV, Woodward B, O'Connor J, Holbrook DA, Seidman LJ, Hallett M, Knighton DJ. High prevalence of intermittent acute porphyria in a psychiatric patient population. Am J Psychiatry 1985; 142: 1430–6.

33. Stein PE, Badminton MN, Rees DC. Update review of the acute porphyrias. Br J Haematol 2017; 176: 527–538.

34. Murray ED, Buttner N, Price BH. Depression and Psychosis in Neurological Practice. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J (eds). Neurology in Clinical Practice, 6th Edition. Butterworth Heinemann; 2012.

35. Ala A, Walker AP, Ashkan K, Dooley JS, Schilsky ML. Wilson's disease. Lancet 2007; 369: 397–408.

36. Roh JK, Lee TG, Wie BA, Lee SB, Park SH, Chang KH. Initial and follow-up brain MRI findings and correlation with the clinical course in Wilson's disease. Neurology 1994; 44: 1064–8.

37. Rathbun JK. Neuropsychological aspects of Wilson's disease. Int J Neurosci 1996; 85: 221–9.

38. Dening TR, Berrios GE. Wilson's disease. Psychiatric symptoms in 195 cases. Arch Gen Psychiatry 1989; 46: 1126–34.

39. Loganathan S, Nayak R, Sinha S, Taly AB, Math S, Varghese M. Treating mania in Wilson's disease with lithium. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2008; 20: 487–9.

40. Rodrigues AC, Dalgalarrondo P, Banzato CE. Successful ECT in a patient with a psychiatric presentation of Wilson's disease. J ECT 2004; 20: 55.

41. Group N-CGW, Wraith JE et al. Recommendations on the diagnosis and management of Niemann-Pick disease type C. Mol Genet Metab 2009; 98: 152–65.

42. Sevin M. The adult form of Niemann-Pick disease type C. Brain 2007; 130: 120–33.

43. Wraith JE et al. Miglustat in adult and juvenile patients with NP-C: long-term data from a clinical trial. Mol Genet Metab 2010; 99: 351–7.

44. Gilbody S, Lewis S, Lightfoot T. MTHFR genetic polymorphisms and psychiatric disorders: a HuGE review. Am J Epidemiol 2007; 165: 1–13.

45. Abbott MH et al. Psychiatric manifestations of homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency: prevalence, natural history, and relationship to neurologic impairment and vitamin B6-responsiveness. Am J Med Genet 1987; 26: 959–69.

46. Lewis SJ, Zammit S, Gunnell D, Smith GD. A meta-analysis of the MTHFR C677T polymorphism and schizophrenia risk. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 2005; 135B: 2–4.

47. Yadav U, Kumar P, Gupta S, Rai V. Role of MTHFR C677T gene polymorphism in the susceptibility of schizophrenia: an updated meta-analysis. Asian J Psychiatr 2016; 20: 41–51.

48. Lin Wan, Yuhong Li, Zhengrong Zhang, Zuoli Sun, Yi He, Rena Li. Methylenetetrahydrofolate reductase and psychiatric diseases. Transl Psychiatry 2018; 8: 242.

49. Zarrei M, MacDonald JR, Merico D, Scherer SW. A copy number variation map of the human genome. Nat Rev Genet 2015; 16: 172–83.

50. Stefansson H. Large recurrent microdeletions associated with schizophrenia. Nature 2008; 455: 232–36.

51. Murphy KC. Schizophrenia and velocardio-facial syndrome. Lancet 2002; 359: 426–30.

52. Addington D et al. Canadian Guidelines for the Assessment and Diagnosis of Patients with Schizophrenia Spectrum and Other Psychotic Disorders. Can J Psychiatr 2017; 62: 594–603.

53. Gualtieri T, Cox DR. The delayed neurobehavioural sequelae of traumatic brain injury. Brain Inj 1991; 5: 219–32.

54. Rubin AN, Espiridion ED, Lofgren DH. A Sub-acute cerebral contusion presenting with medication-resistant psychosis. Cureus 2018; 10: e2938.

55. Achte K et al. Paranoid disorders following war brain damage. Psychopathol 1991; 24: 309–15.

56. Kim E. Does traumatic brain injury predispose individuals to develop schizophrenia? Curr Opin Psychiatr 2008; 21: 286–9.

57. Fujii D, Fujii DC. Psychotic disorder due to traumatic brain injury: analysis of case studies in the literature. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2012; 24: 278–89.

58. Oliveira MF, Oliveira JR, Rotta JM, Pinto FC. Psychiatric symptoms are present in most of the patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. Arq Neuropsiquiatr 2014; 72: 435–8.

59. Ballard C, Bannister C, Graham C, Oyebode F, Wilcock G. Associations of psychotic symptoms in dementia sufferers. Br J Psychiatr 1995; 167: 537–40.

60. Ballard CG, O'Brien JT, Coope B, Wilcock G. Psychotic symptoms in dementia and the rate of cognitive decline. J Am Geriatr Soc 1997; 45: 1031–2.

61. Leroi I, Voulgari A, Breitner JC, Lyketsos CG. The epidemiology of psychosis in dementia. Am J Geriatr Psychiatry 2003; 11: 83–91.

62. Farber NB, Rubin EH, Newcomer JW, Kinscherf DA, Miller JP, Morris JC, et al. Increased neocortical neurofibrillary tangle density in subjects with Alzheimer disease and psychosis. Arch Gen Psychiatr 2000; 57: 1165–73.

63. Murray PS, Kirkwood CM, Gray MC, Fish KN, Ikonomovic MD, Hamilton RL, et al. Hyperphosphorylated tau is elevated in Alzheimer's disease with psychosis. J Alzheimers Dis 2014; 39: 759–73.

64. Zubenko GS, Moossy J, Martinez AJ, Rao G, Claassen D, Rosen J, Kopp U. Neuropathologic and neurochemical correlates of psychosis in primary dementia. Arch Neurol 1991; 48: 619–24.

65. Ting WK, Fischer CE, Millikin CP, Ismail Z, Chow TW, Schweizer TA. Grey matter atrophy in mild cognitive impairment / early Alzheimer disease associated with delusions: a voxel-based morphometry study. Curr Alzheimer Res 2015; 12: 165–72.

66. Ismail Z, Nguyen MQ, Fischer CE, Schweizer TA, Mulsant BH. Neuroimaging of delusions in Alzheimer's disease. Psychiatr Res 2012; 202: 89–95.

67. Danielczyk W. Mental disorders in Parkinson's disease. J Neural Transm Suppl 1992; 38: 115–27.

68. Schneider LS, Dagerman K, Insel PS. Efficacy and adverse effects of atypical antipsychotics for dementia: meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. Am J Geriatr Psychiatry 2006; 14: 191–210.

69. Maust DT, Kim HM, Seyfried LS, Chiang C, Kavanagh J, Schneider LS, Kales HC. Antipsychotics, other psychotropics, and the risk of death in patients with dementia: number needed to harm. JAMA Psychiatry 2015; 72: 438–45.

70. Cohen-Mansfield J, Golander H, Cohen R. Rethinking psychosis in dementia: an analysis of antecedents and explanations. Am J Alzheimers Dis Other Demen 2017; 32: 265–71.

71. Ballard C, Orrell M, YongZhong S, Moniz-Cook E, Stafford J, Whittaker R, et al. Impact of antipsychotic review and nonpharmacological intervention on antipsychotic use, neuropsychiatric symptoms, and mortality in people with dementia living in nursing homes: a factorial cluster-randomized controlled trial by the Well-Being and Health for People With Dementia (WHELD) Program. Am J Psychiatr 2016; 173: 252–62.

72. Brodziński S, Nasierowski T. Psychosis in Borrelia burgdorferi infection, part I: epidemiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of neuroborreliosis. Psychiatr Pol 2019; 53: 629–40.

73. Steinberg H, Kirkby K, Himmerich H. The historical development of immunoendocrine concepts of psychiatric disorders and their therapy. Int J Mol Sci 2015; 16: 28841–69.

74. Jeppesen R, Benros ME. Autoimmune diseases and psychotic disorders. Front Psychiatr 2019; 10: 131.

75. Appenzeller S, Cendes F, Costallat LTL. Acute psychosis in systemic lupus erythematosus. Rheumatol Int 2008; 28: 237–43.

76. Cullen AE, Holmes S, Pollak TA, Blackman G, Joyce DW, Kempton MJ, et al. Associations between non-neurological autoimmune disorders and psychosis: a meta-analysis. Biol Psychiatr 2019; 85: 35–48.

77. Benros ME, Nielsen PR, Nordentoft M, Eaton WW, Dalton SO, Mortensen PB. Autoimmune diseases and severe infections as risk factors for schizophrenia: A 30-year population-based register study. Am J Psychiatr 2011; 168: 1303–10.

78. Benros ME, Pedersen MG, Rasmussen H, Eaton WW, Nordentoft M, Mortensen PB. A nationwide study on the risk of autoimmune diseases in individuals with a personal or a family history of schizophrenia and related psychosis. Am J Psychiatr 2014; 171: 218–26.

79. Dubey D, Pittock SJ, Kelly CR, McKeon A, Lopez-Chiriboga AS, Lennon VA, et al. Autoimmune encephalitis epidemiology and a comparison to infectious encephalitis. Ann Neurol 2018; 83: 166–77.

80. Bost C, Pascual O, Honnorat J. Autoimmune encephalitis in psychiatric institutions: current perspectives. Neuropsychiatr Dis Treat 2016; 27: 2775–87.

81. Herken J, Prüss H. Red Flags: Clinical signs for identifying autoimmune encephalitis in psychiatric patients. Front Psychiatr 2017; 16: 25.

82. De Witte LD, Hoffmann C, Van Mierlo HC et al. Absence of N-methyl-D-aspartate receptor IgG autoantibodies in schizophrenia: the importance of cross-validation studies. JAMA Psychiatry 2015; 72: 731–3.

83. Masdeu JC, Gonzalez-Pinto A, Matute C et al. SerumIgG antibodies against the NR1 subunit of the NMDA receptor not detected in schizophrenia. Am J Psychiatr 2012; 169: 1120–1.

84. Steiner J, Teegen B, Schiltz K, Bernstein HG, Stoecker W, Bogerts B. Prevalence of N-methyl-D-aspartate receptor autoantibodies in the peripheral blood: healthy control samples revisited. JAMA Psychiatr 2014; 71: 838–9.

85. Dahm L, Ott C, Steiner J et al. Seroprevalence of autoantibodies against brain antigens in health and disease. Ann Neurol 2014; 76: 82–94.

86. Ehrenreich H. Autoantibodies against the N-methyl-d-Aspartate receptor subunit NR1: untangling apparent inconsistencies for clinical practice. Front Immunol 2017; 8: 181.

87. Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, et al. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. Lancet Neurol 2011; 10: 63–74.

88. Deakin J, Lennox BR, Zandi MS. Antibodies to the N-methyl-D-aspartate receptor and other synaptic proteins in psychosis. Biol Psychiatr 2014; 75: 284–91.

89. Buyon JP. The effects of pregnancy on autoimmune diseases. J Leukoc Biol 1998; 63: 281–7.

90. Hughes SE, Spelman T, Gray OM, et al. MS Base Study Group. Predictors and dynamics of postpartum relapses in women with multiple sclerosis. Mult Scler 2014; 20: 739–46.

91. Bergink V, Armangue T, Titulaer MJ, Markx S, Dalmau J, Kushner SA. Autoimmune encephalitis in postpartum psychosis. Am J Psychiatr 2015; 172: 901–8.

92. Hirohata S, Arinuma Y, Yanagida T, Yoshio T. Blood-brain barrier damages and intrathecal synthesis of anti-N-methyl-D-aspartate receptor NR2 antibodies in diffuse psychiatric / neuropsychological syndromes in systemic lupus erythematosus. Arthritis Res Ther 2014; 16: R77.

93. Ly LT, Kreye J, Jurek B, Leubner J, Scheibe F, Lemcke J, et al. Affinities of human NMDA receptor autoantibodies: implications for disease mechanisms and clinical diagnostics. J Neurol 2018; 265: 2625–32.

94. Maat P, de Graaff E, van Beveren NM, Hulsenboom E, Verdijk RM, Koorengevel K, et al. Psychiatric phenomena as initial manifestation of encephalitis by anti-NMDAR antibodies. Acta Neuropsychiatr 2013; 25: 128–36.

95. Lejuste F, Thomas L, Picard G, Desestret V, Ducray F, Rogemond V, et al. Neuroleptic intolerance in patients with anti-NMDAR encephalitis. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2016; 3: e280.

96. Steiner J, Prüss H, Köhler S, Frodl T, Hasan A, Falkai P. Autoimmune encephalitis with psychosis: Warning signs, step-by-step diagnostics and treatment. World J Biol Psychiatr 2018; 4: 1–14.

97. Falkai P. Primäre psychotische Störungen: neurobiologische Grundlagen, Klassifikation und Therapie. State of the Art Symposium ST-31; DGPPN Berlin, 02.11.2019.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere

zeitschriftenübergreifende Datenbank

☑ **Bilddatenbank** ☑ **Artikeldatenbank** ☑ **Fallberichte**

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☑ **Bestellung e-Journal-Abo**

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum **Disclaimers & Copyright** **Datenschutzerklärung**