



Informationen

Max-Planck-Institut für Experimentelle Medizin

01. September 2018



Tickende Zeitbombe: Frühe Anhäufung von Umwelt- risikofaktoren provoziert Gewalttätigkeit und Kriminalität im Erwachsenenalter

Vorspann

Es erscheint zumindest als höchst plausibel, wenn nicht sogar als *‘längst bekannt‘*, dass frühe Erfahrungen mit schädlichen Umweltfaktoren nachhaltig individuelles Verhalten prägen und im späteren Leben zu schweren Verhaltensauffälligkeiten und sogar zu Krankheit beitragen können. So beschäftigt sich etwa die soziologische Forschung seit geraumer Zeit intensiv, jedoch zumeist nur theoretisch mit diesem Thema. Entsprechend bringt eine relativ umfangreiche, soziologische, aber auch psychiatrisch-psychologische und selbst biologische Literatur einzelne, ausgewählte Risikofaktoren mit der Entstehung und/oder der Schwere mentaler Erkrankungen immer wieder in Zusammenhang.



Hannelore Ehrenreich



Jan Seidel

Erstaunlicherweise jedoch mangelte es bislang an konkreten Daten. Es existierten praktisch keine Quellen, die systematisch und an einer angemessenen Zahl größerer Stichproben die Konsequenzen einer individuellen Anhäufung von eindeutig definierten, vor dem Erwachsenenalter einwirkenden Risikofaktoren untersuchten. Erst eine solche Anhäufung jedoch scheint – wie gleich zu erläutern sein wird – besonders katastrophale Auswirkungen für die betroffenen Menschen zu haben.

Risikoanhäufung und Kriminalität sind erschreckend klar verknüpft

Es war eigentlich eine ganz zufällige Geschichte, die uns dazu führte, uns gerade dieser Thematik mit Nachdruck anzunehmen. Die Geschichte begann damit, dass wir vor einigen Jahren mit unserer GRAS (Göttingen Research Association for Schizophrenia) Datensammlung *‘tief phänotypisierter‘* Patienten erstmals aufzeigen konnten, dass eine Anhäufung von Umweltrisiken vor dem 18. Lebensjahr gravierende Auswirkungen auf die Schwere einer schizophrenen Erkrankung hat. Unter **‘tiefer Phänotypisierung‘** verstehen wir (analog dem Begriff der **‘tiefen Genotypisierung‘** für die Bestimmung der gesamten genomischen DNA eines Individuums) eine sehr umfassende Kenntnis des durch Erbanlagen und Umwelteinflüsse geprägten Erscheinungsbildes

eines Organismus, das sich z.B. aus morphologischen, physiologischen und Verhaltens-Eigenschaften zusammensetzt und bei kranken Menschen auch eine sehr genaue Erfassung der Krankengeschichte beinhaltet.

Abbildung 1 illustriert anhand einer Deutschlandkarte die Herkunftsorte der für GRAS bislang bundesweit rekrutierten, nahezu 2000

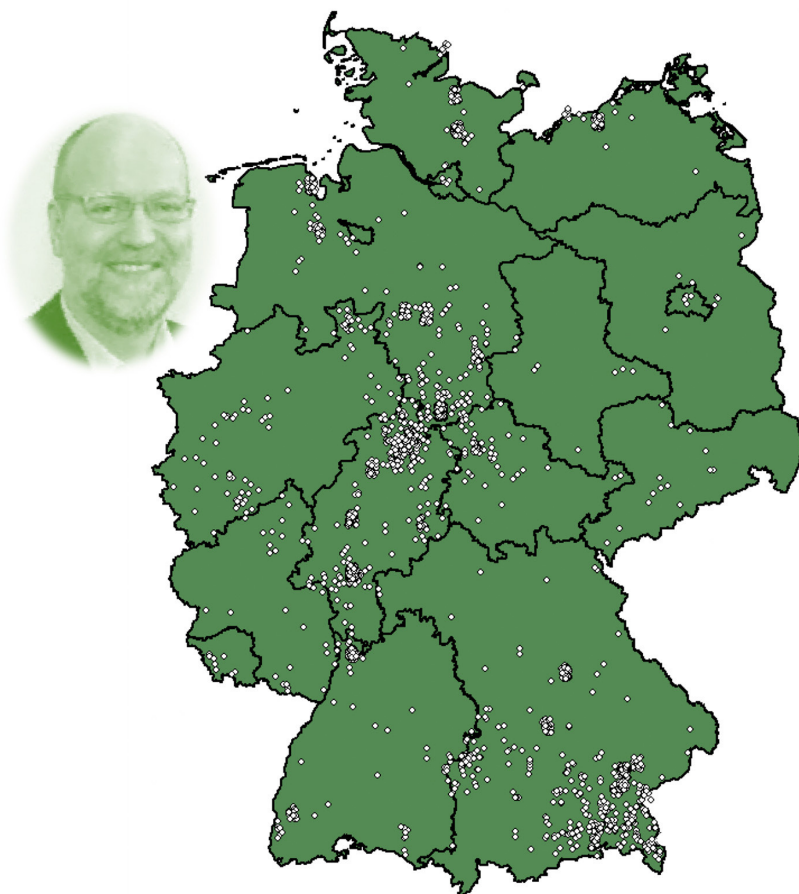


Abbildung 1 Deutschlandkarte mit den bei Rekrutierung aktuellen Wohnorten der ca. 2000 Patientinnen und Patienten mit Schizophrenie oder schizoaffectiver Störung der GRAS Datensammlung, die seit 2005 an der Untersuchung unter kontinuierlicher Leitung von Privatdozent Dr. Martin Begemann (Bild) teilgenommen haben.

schizophrenen Patienten. Unter Verwendung dieser Daten fanden wir bei Personen mit Risikoanhäufung in Kindheit und Jugend (also vor dem 18. Lebensjahr und deutlich vor der Erstdiagnose) einen bis zu 10 Jahre früheren Beginn ihrer schizophrenen Erkrankung. Eine Nachuntersuchung von Extremgruppenpatienten (also solchen mit keinen versus solchen mit mehr als drei Risikofaktoren), die deren Wiederkontaktierung erforderte, führte zunächst zu der verblüffenden Beobachtung, dass die Hochrisikopersonen besonders häufig in forensischen Einrichtungen anzutreffen waren. Als **forensische Hospitalisierung** bezeichnet man die geschlossene Unterbringung von mental kranken Kriminellen, also beispielsweise schizophrenen oder schwer persönlichkeitsgestörten Straftätern. Konnte eine über fünffach höhere Wahrscheinlichkeit der forensischen Hospitalisierung bei Personen mit mehr als drei präadulten Risikofaktoren wirklich ein Zufall sein?

Diese Entdeckung ließ uns die Hypothese verfolgen, dass Risi-

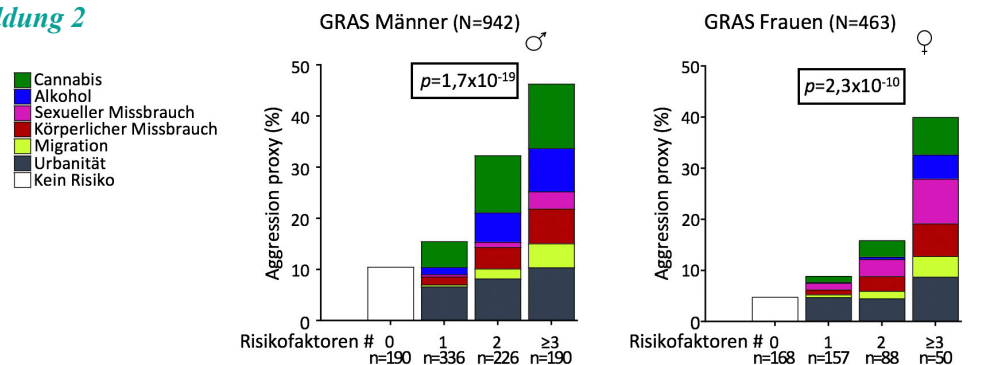
koanhäufung in Kindheit und Jugend schwere Aggression und kriminelles Verhalten bei Erwachsenen auslösen kann. Wir gingen in unserer Hypothese davon aus, dass dies unabhängig von einer Erkrankung des Gehirns nachzuweisen sein müsste. Daher erfassten wir in sechs unabhängigen Kohorten, nämlich vier Schizophrenie-Kohorten aus der GRAS-Datensammlung und zwei Kohorten aus der Allgemeinbevölkerung (als Kontrollen bzw. krankheitsunabhängige Erweiterung unserer Beobachtung), systematisch die Risikoerfahrung vor dem 18. Lebensjahr. Zu den erhobenen Risiken zählten Leben in der Großstadt (genannt Urbanität), Migration, physischer (körperlicher) oder sexueller Missbrauch als primäre, sowie Cannabiskonsum oder Alkoholmissbrauch als sekundäre Risiken. Alle Risiken mussten vor Erreichen des 18. Lebensjahres, bzw. vor Diagnosestellung (Schizophrenie) erlebt worden sein.

Wie sich in unseren statistischen Analysen herausstellte, waren sämtliche Risikofaktoren bereits für sich allein genommen zumindest grenzwertig mit höherer Aggression im Erwachsenenalter assoziiert. Deren Anhäufung allerdings führte bei allen untersuchten schizophrenen Stichproben zu einer starken

Vorhersage (Odds-Ratio 10,5) von gewalttätiger Aggression und Kriminalität in eindrucksvoll reproduzierbarer Stufenform. Unter der **relativen Chance** oder sog. **Odds-Ratio** versteht man eine statistische Maßzahl, die etwas über die Stärke eines Zusammenhangs von zwei Merkmalen aussagt. Bei einer Odds Ratio von >10 , wie im vorliegenden Fall, liegt also ein mehr als zehnfach erhöhtes Risiko vor. Versuchten wir im Kontrast dazu die Risikofaktoren mit Einwirkung **nach** dem 18. Lebensjahr zu akkumulieren, so ergab sich spannenderweise ein gänzlich anderes Bild: Offenbar haben dieselben Risiken keine derartigen Auswirkungen mehr auf das bereits reife, erwachsene Gehirn.

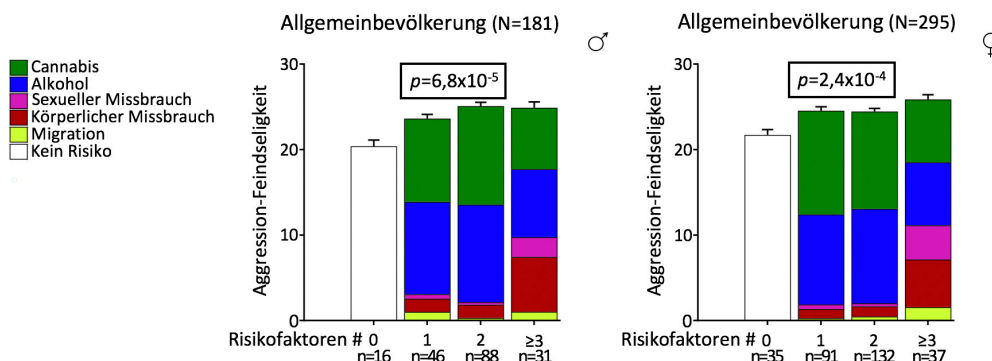
Über alle schizophrenen Replikationsstichproben (untersuchte unabhängige Kohorten) fanden sich in den Gruppen, welche während Kindheit und Jugend drei oder mehr Risikofaktoren ausgesetzt waren, bei rund 40-50% der Betroffenen Hinweise auf schwere Aggression und/oder Kriminalität: Verurteilungen wegen Körperverletzung, sexueller Übergriffe oder Mord, bzw. eine einschlägige forensische Vorgeschichte. Da es uns höchst unwahrscheinlich erschien, dass diese Beobachtung nur für schizophrene Menschen gelten würde, bemühten wir uns – wie oben erwähnt - um Zugang zu Probanden aus der Allgemeinbevölkerung. In der Tat gelang es, in Kooperation mit Kollegen aus Spanien, Normalbevölkerung entsprechend auf Aggressivität zu untersuchen. Wie erwartet ergab sich bei den Probanden aus der Allgemeinbevölkerung ein sehr ähnliches Stufenmuster, obwohl die Erhebung in wesentlich jüngerem Alter (durchschnittlich 24 versus 40 Jahre), sowie nur mittels Persönlichkeitsfragebögen durchgeführt worden war. Zudem stand hier Urbanität als quantifizierbarer Risikofaktor nicht zur Verfügung. In **Abbildung 2**

Abbildung 2



AUSWIRKUNG VON FRÜHER RISIKOANHÄUFUNG AUF SPÄTERE AGGRESSION BEI SCHIZOPHRENEN PATIENTEN

Die frühe Akkumulation von Risikofaktoren (Art der Risiken farbkodiert; alle vor dem 18. Lebensjahr erlebt) ist bei schizophrenen Menschen (GRAS Datensammlung), mit einem stark erhöhten Risiko verbunden, später wegen körperlicher Gewaltverbrechen (Körperverletzung, sexuelle Übergriffe, Totschlag, Mord) oder zu einem Aufenthalt in einer forensischen Einrichtung verurteilt zu werden ('Aggression Proxy'). Alter $\pm$ SD (Jahre) bei Erhebung: Männer 39 $\pm$ 13; Frauen 44 $\pm$ 13; χ^2 Test nach Pearson, zweiseitig.



AUSWIRKUNG VON FRÜHER RISIKOANHÄUFUNG AUF AGGRESSION IN DER ALLGEMEINBEVÖLKERUNG

Frühe Akkumulation von Risikofaktoren zeigt vergleichbare Effekte wie bei schizophrenen Patienten auf aggressives Verhalten in der Allgemeinbevölkerung: Mit der Zahl der Risikofaktoren wachsen die Werte der Aggressions-Feindseligkeitsskala (ZKPQ-50-CC) an. Beachte: Urbanität nicht erhoben; Alter $\pm$ SD (Jahre) bei Erhebung: Männer 24 $\pm$ 3; Frauen 24 $\pm$ 4; Kruskal-Wallis-H-Test, zweiseitig.

ist das Ergebnis bei den vier schizophrenen Kohorten (insgesamt 1405 Patienten) und den beiden Kontrollkohorten aus der Allgemeinbevölkerung (insgesamt 476 Probanden) vergleichend dargestellt. Wie man sieht, zeigen lediglich die schizophrenen Frauen eine etwas mildere Ausprägung der Ergebnisse als schizophrene Männer. Diese Tendenz ist bei den Probanden der Allgemeinbevölkerung nicht sichtbar, was vermutlich auf das deutlich jüngere Alter bei der Erhebung, sowie das verwendete indirekte Aggressionsmaß (Persönlichkeitsfragebögen) zurückzuführen ist.

Etwa 50% der Menschen mit Risikoakkumulation werden schwer aggressiv: Logische Frage nach Schutzmechanismen der anderen 50%

Wie in **Abbildung 2** deutlich wird, erreicht die Zahl der Menschen mit Aggression/Kriminalität im Gefolge von juveniler Risikoanhäufung je nach Geschlecht 40-50%. Im Folgeschluss scheinen also fast ebenso viele Menschen (nämlich die jeweils anderen 50-60% der Hochrisikogruppen) ganz offenbar eine Widerstandsfähigkeit (*auch **Resilienz** genannt*) gegenüber der Entwicklung gewalttätigen Verhaltens nach Anhäufung von Umweltrisiken aufzuweisen. Es stellt sich für den Forscher demnach die Frage nach den Faktoren, die den katastrophalen Persönlichkeitsveränderungen entgegenwirken können. Welchen Einfluss haben beispielsweise genetische Veranlagung, familiäre oder schulische Geborgenheit, Erfolg und Anerkennung im Leben? Die nicht betroffene Gruppe, welche jedoch die gleichen potenziellen Risiken aufweist, sollte unbedingt näher auf protektive Mechanismen (Schutzfaktoren) untersucht werden. Ein besseres Verständnis von Schutzmechanismen auf der Basis von Daten aus experimentellen, aber auch klinischen Studien sollte in künftige Vorbeugestrategien einfließen.

Bislang ungeklärtes Phänomen: Austauschbarkeit der Risikofaktoren

Sehr erstaunlich für uns war die Tatsache, dass unsere Daten eine Austauschbarkeit der Risikofaktoren untereinander andeuten. Es scheint wesentlich mehr auf die Anzahl der einwirkenden Risiken und den Zeitpunkt ihrer Einwirkung (das noch reifende Gehirn vor dem 18. Lebensjahr) denn auf deren Art anzukommen. So kann eine Kombination von Leben in der Großstadt, körperlichem Missbrauch und Cannabis in der Summe vergleichbare Auswirkungen auf späteres aggressives Verhalten entfalten, wie die Kombination von Migration, sexuellem Missbrauch und Alkohol. Diese Beobachtung ist zunächst frappierend, aber von größter Bedeutung für Behandlungs- und Vorbeugestrategien. Einige der genannten Risikofaktoren sind ganz klar vermeidbar, wie etwa Suchtmittelkonsum. Auch das Leben in der Großstadt kann durch entsprechende Maßnahmen (Grünflächen, Erholungsgebiete, öffentliche Verkehrsmittel, Verhinderung von Luftverschmutzung und Lärm etc.) ganz sicher erheblich verbessert werden.

Welche Rolle spielen epigenetische Mechanismen?

Aber welches sind nun die potenziell gemeinsamen, molekularen Wirkmechanismen, die treffend als ‘gemeinsame Endstrecke der Pathophysiologie’ bezeichnet werden können? Welche Mechanismen machen eines von zwei exponierten jungen Gehirnen vulnerabel und beeinflussen es dauerhaft? Nach den genannten Beobachtungen war es ein nächster logischer Schritt, sich die Frage zur Rolle der Epigenetik zu stellen. Unter **Epigenetik** versteht man *Veränderungen, durch welche Abschnitte oder ganze Chromosomen in ihrer Aktivität beeinflusst werden. Sie können in einer DNA-Methylierung, in einer Modifikation der Histone oder im beschleunigten Abbau von Telomeren bestehen und lassen sich im Phänotyp, aber nicht im Genotyp (DNA-Sequenz) beobachten.*

Auf der Suche nach dokumentierbarer ‘epigenetischer Prägung’ führten wir eine genomweite Assoziationsstudie unter Verwendung eines Illumina Arrays durch, welche ein unterschiedliches Methylierungsmuster von DNA aus Blutzellen sorgfältig ausgewählter Extremgruppen-Individuen (insgesamt 134) untersuchen sollte. Diese Untersuchung war aufwändig und teuer, jedoch in ihrem Ergebnis enttäuschend: Es fanden sich keinerlei Unterschiede zwischen Individuen mit keinem versus solchen mit drei oder mehr Risikofaktoren. Unsere negativen Befunde stehen im Gegensatz zu vielen kürzlich von

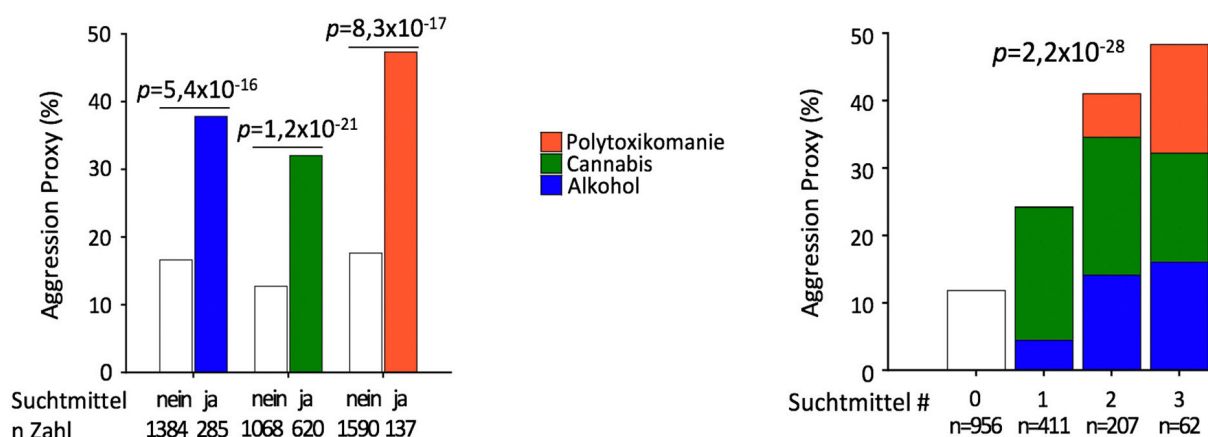
anderen Gruppen im Hinblick auf Risikofaktoren publizierten Daten, die bereits bei viel kleineren Zahlen untersuchter Menschen über Unterschiede der Methylierung von verschiedenen Genen berichteten. Sieht man allerdings genauer hin, so gibt es in fast keiner dieser Studien Wiederholungsstichproben, wie sie zur Bestätigung solcher Ergebnisse unbedingt gefordert werden müssten.

Nach dieser etwas ernüchternden Erkenntnis entschlossen wir uns, in mononukleären Blutzellen (peripheral blood mononuclear cells oder PBMC) mRNA-Gehalte eines zentralen Enzyms der Epigenetik (Histon Deacetylase1; HDAC1) zu ermitteln. In der Tat fanden wir einen signifikant höheren Gehalt dieses Enzyms in der Hochrisikogruppe, hinweisend auf anhaltende, robuste, epigenetische Veränderungen. Auch hier sind nun Nachfolgestudien dringend angeraten. Diese Nachfolgestudien sollten experimentelle Ansätze zur Entwicklung pharmakologischer und/oder psychotherapeutischer Methoden beinhalten, welche potentiell die Umkehrbarkeit epigenetischer Veränderungen erreichen können. Glaubt man kürzlich berichteten Untersuchungen an Tiermodellen und deren Übersetzbarkeit zum Menschen, so ist eine 'molekulare Umkehr oder Löschung' derartiger Veränderungen offenbar schon nahe an der Wirklichkeit.

Drogenkonsum und seine Auswirkungen: Vermeidbare Risiken

Unsere Daten zeigen erstmals auf solider wissenschaftlicher Basis mit sechs unabhängigen Stichproben eine krankheitsunabhängige, fatale Beziehung zwischen angehäuften, exakt definierten, vor dem Erwachsenenalter einwirkenden Umweltrisiken und gewalttätiger Aggression und Kriminalität. Wie bereits oben erläutert, sind einige dieser Risiken (Alkohol, Cannabis, negative Auswirkungen der Großstadt) ganz klar vermeidbar. Neben Cannabis und Alkohol gilt dies natürlich auch für alle anderen Drogen.

Abbildung 3



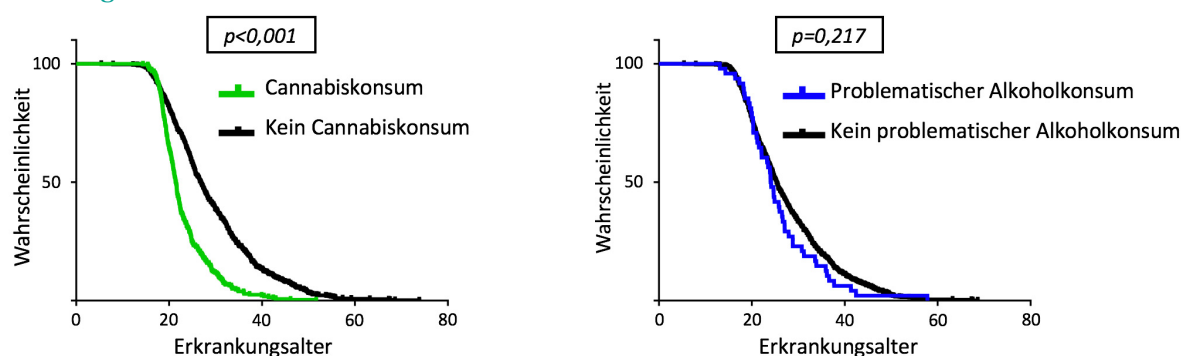
AUSWIRKUNG VON FRÜHEM SUCHTMITTELKONSUM AUF SPÄTERE AGGRESSION UND KRIMINALITÄT

Aktueller Vergleich (mittels 'Aggression Proxy') schizophrener Patienten (GRAS), die bereits vor dem 18. Lebensjahr (vor der ersten psychotischen Episode) Alkohol, Cannabis oder weitere Substanzen (zumindest drei der Genannten: Kokain, Opiate, Halluzinogene, Amphetamine, Schnüffelstoffe, Ecstasy, Barbiturate, Benzodiazepine) konsumierten: **Links:** Deutlicher Anstieg im Risiko, gewalttätiges Verhalten an den Tag zu legen. **Rechts:** Akkumulieren dieser drei Konsummuster zeigt diesen Einfluss noch stärker; *Chi² Test nach Pearson, zweiseitig.*

Abbildung 3 illustriert die Risikoanhäufung ausschließlich bezogen auf Substanzmissbrauch vor dem 18. Lebensjahr, nämlich Cannabis, Alkohol sowie Polytoxikomanie. Unter **Polytoxikomanie** versteht man den Konsum multipler Drogen, wie beispielsweise von Kokain, Opiaten, Halluzinogenen, Amphetaminen, Schnüffelstoffen, Ecstasy, Barbituraten oder Benzodiazepinen. Für die Diagnosestellung einer Polytoxikomanie ist der Gebrauch von mindestens drei dieser Substanzen gefordert.

Eine vergleichende Darstellung mittels Kaplan-Meier Präsentation des Risikos von präadultem Cannabis- versus Alkoholkonsum, früher an Schizophrenie zu erkranken, zeigt einen starken Effekt für Cannabis auf, jedoch keine signifikante Auswirkung von Alkohol auf genau diesen Parameter. Dieser in **Abbildung 4** demonstrierte Befund soll mitnichten eine Harmlosigkeit von Alkohol vorspiegeln. Früher Alkoholkonsum führt zu einer dramatischen körperlichen, mentalen und sozialen Verschlechterung sowohl gesunder wie neuropsychiatrisch kranker Individuen, und trägt, wie oben bereits ausgeführt, zur Entwicklung aggressiven und kriminellen Verhaltens bei. Die dargestellten, unterschiedlichen Kaplan-Meier Kurven weisen viel eher auf anders geartete Mechanismen der Einwirkung auf das noch unreife Gehirn hin, wobei gerade Cannabis schon in sehr geringer Menge ganz spezifisch mit der Entwicklung bestimmter Hirnfunktionen interferiert.

Abbildung 4



FRÜHER CANNABISKONSUM REDUZIERT DAS ERST-ERKRANKUNGsalter BEI SCHIZOPHRENEN PATIENTEN

Zusammenhang zwischen Cannabiskonsum (gesamt N=947) bzw. problematischem Alkoholkonsum (gesamt N=823) vor dem 18. Lebensjahr und dem Erkrankungsalter bei schizophrenen Patienten der GRAS Datensammlung. Während Alkohol nicht signifikant mit einem früheren Erkrankungsalter assoziiert werden kann, ist das Ersterkrankungsalter bei Cannabiskonsumenten hochsignifikant reduziert; *Kaplan-Meier Darstellung*. Beachte: nur Fälle mit einem einzigen Konsummuster eingeschlossen.

Alle diese Daten stammen ebenfalls aus der GRAS Datensammlung. Ohne eine solch beispiellos ‘tiefe Phänotypisierung von Menschen’ wäre eine derartige Erhebung unmöglich. Dies ist ein gutes Beispiel dafür, dass eine Weiterführung der weltweit einzigartigen GRAS Datenkollektion gesellschaftspolitisch wie wissenschaftlich von höchster Bedeutung ist. Trotz streckenweise fehlender finanzieller Unterstützung (Drittmittelgeber fördern leider keine ‘Datenbanken’) und zuletzt sogar mehrfacher Ablehnung unserer GRAS Förderanträge durch die Max-Planck-Gesellschaft sind wir daher entschlossen, mit Unterstützung des MPIEM nach unseren besten Möglichkeiten an der GRAS Sammlung kontinuierlich weiterzuarbeiten. In diesem Zusammenhang sei die wesentliche Rolle von Martin Begemann erwähnt, der seit 2005 unermüdlich Patienten rekrutiert und ‘Generationen’ junger Kollegen bei der Patientenuntersuchung anleitete (Porträt in Abbildung 1). Ohne dessen fleißige, engagierte und hochkompetente Mitarbeit wäre die GRAS Datenkollektion in ihrer derzeitigen Form niemals möglich gewesen.

Ausblick

Wie geht es nun nach diesen alarmierenden Entdeckungen weiter? Angespornt durch unsere Daten beschlossenen wir, diese Forschungsrichtung, welche von gewichtiger sozialpolitischer Bedeutung ist, zunächst im Rahmen unserer beschränkten finanziellen Möglichkeiten weiterzuverfolgen. Die ganze Welt und sicherlich ganz Deutschland sprechen von den Herausforderungen und enormen Problemen im Zusammenhang mit der wachsenden Migration. Basierend auf unseren eigenen Daten sehen wir ganz besonders junge Fluchtmigranten, die bereits mit einer Risikohypothek in Deutschland ankommen, als höchst gefährdet an und halten frühe Interventionsmaßnahmen (auch zur Vorbeugung) und entsprechende

professionelle Hilfsangebote für ganz entscheidend. Sollten diese unterbleiben, erwarten wir in wenigen Jahren ungeahnte Dimensionen von mentaler Erkrankung einerseits und von potentieller Kriminalität, Radikalisierung und Aggression andererseits. Diese drohenden Szenarien sind allein durch Abweisen ankommender Flüchtlinge kaum noch zu lösen.

Deshalb wollen wir versuchen, öffentliche Geldgeber, hoffentlich unterstützt durch die Politik, für eine dringend nötige Nachfolgeuntersuchung zu gewinnen, welche sich einer konkreten Erweiterung unserer soeben veröffentlichten Daten, sowie der Erarbeitung und wissenschaftlichen Wirksamkeitsüberprüfung gezielter Maßnahmen widmen soll. Als Ausgangsbasis für diese Antragsstellung bereiten wir gegenwärtig in Zusammenarbeit mit **Luise Poustka**, Leiterin der Kinder- und Jugendpsychiatrie, **Jens Wiltfang**, Leiter der Psychiatrie und Psychotherapie, sowie **Jürgen Müller**, Leiter der Forensischen Psychiatrie, **allesamt** Professoren der Universitätsmedizin Göttingen, die konkrete Erhebung erlebter Risikofaktoren einer kleinen Stichprobe (erstes Ziel: N=100) junger Menschen vor, die im Alter von 16-25 Jahren als Migranten auf der Flucht in unser Land kamen. Auch hier ist Martin Begemann dankenswerterweise wieder Hauptakteur in Sachen Rekrutierung. Wir arbeiten dazu mit vielen Flüchtlings-Einrichtungen in ganz Niedersachsen zusammen. Erste Ergebnisse deuten auf eine Anhäufung von Risikofaktoren bei fast allen untersuchten jungen Probanden hin. Natürlich bleibt zu hoffen, dass auch die Max-Planck-Gesellschaft ihre kollektive Verantwortung erkennen und Studien dieser Art künftig großzügig finanziell unterstützen wird.

Jan Seidel und Hannelore Ehrenreich

unter Mitwirkung von:

Martin Begemann, Fabian Bockhop, Marina Mitjans, Lea Katharina Busch, Agnes Steixner, Janina Wesolowski, Fatka Kovacevic, Oguzhan Duvar

Klinische Neurowissenschaften, Max-Planck-Institut für Experimentelle Medizin
und Exzellenzcluster & DFG-Forschungszentrum für Mikroskopie im Nanometerbereich
und Molekularphysiologie des Gehirns, Göttingen, Deutschland



*Die gegenwärtigen „GRAS-Hauptakteure“, von links nach rechts:
Lea Katharina Busch, Agnes Steixner, Fabian Bockhop, Janina Wesolowski, Jan Seidel,
Hannelore Ehrenreich, Martin Begemann, Fatka Kovacevic, Oguzhan Duvar*

Foto: Jan Ficner

English Abstract

Early exposure to environmental risk factors shapes individual behavior and contributes to mental illness. We reported previously that accumulated environmental risk decreases age at schizophrenia onset. Follow-up of matched extreme group individuals (≤ 1 versus ≥ 3 risks) revealed that high-risk subjects had >5 times greater probability of forensic hospitalization. In line with longstanding sociological theories, we hypothesized that risk accumulation before adulthood induces violent aggression and criminal conduct, independent of mental disease.

We determined in 6 independent cohorts (4 schizophrenia and 2 general population samples) pre-adult risk exposure, comprising urbanicity, migration, physical and sexual abuse as primary, and cannabis or alcohol as secondary hits. All single hits by themselves were marginally associated with higher violent aggression. Strikingly, however, their accumulation strongly predicted it (overall odds ratio 10.5). We provide first sound evidence of a disease-independent disastrous relationship between well-defined pre-adult environmental hits and violent aggression, calling for more efficient prevention.

Verzeichnis eigener Publikationen zum Thema

(ausführliche Liste wichtiger Zitate in den genannten Publikationen sowie bei den Verfassern)

Index Paper:

Mitjans M, Seidel J, Begemann M, Bockhop F, Moya-Higueras J, Bansal V, et al. Violent aggression predicted by multiple pre-adult environmental hits. *Mol Psychiatry*, doi:10.1038/s41380-018-0043-3 (2018).

Ehrenreich H. The impact of environment on abnormal behavior and mental disease: To alleviate the prevalence of mental disorders, we need to phenotype the environment for risk factors. *EMBO Rep.* 2017;18(5):661-5.

Stepniak B, Papiol S, Hammer C, Ramin A, Everts S, Hennig L, et al. Accumulated environmental risk determining age at schizophrenia onset: a deep phenotyping-based study. *Lancet Psychiat.* 2014;1(6):444-53.

Ribbe K, Friedrichs H, Begemann M, Grube S, Papiol S, Kastner A, et al. The cross-sectional GRAS sample: a comprehensive phenotypical data collection of schizophrenic patients. *BMC Psychiatry.* 2010;10:91.

Ribbe K, Ackermann V, Schwitulla J, Begemann M, Papiol S, Grube S, et al. Prediction of the risk of comorbid alcoholism in schizophrenia by interaction of common genetic variants in the corticotropin-releasing factor system. *Arch Gen Psychiatry.* 2011;68(12):1247-56.

Ehrenreich H, Rinn T, Kunert HJ, Moeller MR, Poser W, Schilling L, et al. Specific attentional dysfunction in adults following early start of cannabis use. *Psychopharmacology.* 1999;142(3):295-301.