

Prävention der Schizophrenie

Früherkennung und -intervention bei Personen mit erhöhtem Psychoserisiko*

Andreas Bechdolf¹, Stephan Ruhrmann¹, Birgit Janssen³, Ronald Bottlender⁴, Michael Wagner², Kurt Maurer⁵, Heinz Häfner⁵, Wolfgang Maier², Joachim Klosterkötter¹

¹Früherkennungs- und Therapiezentrum für psychische Krisen – FETZ, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Klinikum der Universität zu Köln; ²Zentrum für Beratung und Behandlung bei erhöhtem Psychoserisiko – ZeBB, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Bonn; ³Früherkennungs- und Therapiezentrum für psychische Krisen – FEZ, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Klinikum der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf; ⁴Früherkennungs- und Therapiezentrum für psychische Krisen – FETZ, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Klinikum der Ludwig-Maximilian-Universität München; ⁵Arbeitsgruppe Schizophrenie, Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, Mannheim

psychoneuro 2004; 30 (10): 606–614

Ziele des Projektverbundes „Früherkennung und Frühintervention“ des Kompetenznetzes Schizophrenie sind die Entwicklung eines evaluierten Instrumentes zur Abschätzung des individuellen Psychoserisikos, der Nachweis von potenziellen Vulnerabilitätsindikatoren und funktionellen Hirnabweichungen, die den Beginn einer schizophrenen Erkrankung anzeigen könnten, sowie die Entwicklung von präventiven Frühinterventionen bei Personen mit einem erhöhten Psychoserisiko. Erste Analysen zeigen, dass ein differentieller Interventionsansatz, bestehend aus kognitiver Verhaltenstherapie im psychosefernen Prodrom und stützender Intervention kombiniert mit atypischem Antipsychotikum im psychosenahen Prodrom, viel versprechend ist. Obwohl die Datenlage noch nicht abschließend zu beurteilen ist, stimmen die Zwischenauswertungen und die vorliegenden Ergebnisse internationaler Studien optimistisch für die Entwicklung einer indizierten Prävention bei schizophrenen Störungen.

Eine Reihe von Erkenntnissen hat in den letzten Jahren dazu beigetragen, dass Früherkennung und Frühintervention bei schizophrenen Erkrankungen vor dem Auftreten erster psychotischer Symptome begründet und aussichtsreich erscheinen. Im Einzelnen sind hier folgende Befunde zu nennen:

- Ersten schizophrenen Episoden gehen in der Mehrzahl der Fälle durchschnittlich 5,3 Jahre lange initiale Prodromalphasen voraus (10)
- Vor dem Auftreten erster produktiv psychotischer Symptome

kommt es zu einem massiven Einbruch der sozialen Leistungsfähigkeit – insbesondere hinsichtlich des Beschäftigungsverhältnisses, fester Partnerschaften, Führen des eigenen Haushalts (12)

- Die Dauer der unbehandelten ersten psychotischen Episode korreliert mit einer Reihe ungünstiger Verlaufseigenschaften, wie verzögerter und unvollständiger Remission, längerer stationärer Behandlungsbedürftigkeit, einer geringen Compliance, erhöhtem Substanzmissbrauch und höheren Behandlungs- und Folgekosten (8, 13, 16, 17, 21)
- Es gibt erste Hinweise auf mögliche zerebrale pathophysiologische Veränderungen in der Frühphase der Schizophrenie (20, 25)
- Risikokriterien wurden etabliert,

die eine Prädiktion einer psychotischen Episode in etwa 36 % der Fälle innerhalb von zwölf Monaten (31) und von 70% im Verlaufe von 5,6 Jahren (18) ermöglichen

- Es wurden kognitiv-verhaltenstherapeutische Interventionen für schizophrene Positivsymptomatik entwickelt mit viel versprechenden Ergebnissen (9, 27)
- Atypische Antipsychotika stehen zur Verfügung, die ein günstigeres Nebenwirkungsprofil und ein besseres Nutzen-Risiko-Verhältnis zeigen als konventionelle Antipsychotika.

Die Ziele einer Frühintervention liegen beim derzeitigen Stand der Forschung in erster Linie in einer Besserung der aktuellen Symptomatik, einer Vermeidung sozialer Behinderungen und in der Prävention oder zumindest Verzögerung und Abschwächung erster psychotischer Episoden. Hierbei handelt es sich nicht um den Versuch einer Primärprävention universal in der Allgemeinbevölkerung oder selektiv bei noch gesunden Risikoträgern, sondern um eine indizierte Prävention bei Personen, die bereits Prodromalsymptome bieten und wegen der damit verbundenen Beschwerden und Einschränkungen Hilfe suchen. Auch an solche Interventionen sind hohe

*Diese Publikation wurde im Rahmen des Kompetenznetzes Schizophrenie erstellt und vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) gefördert (Kennzeichen 01 GI 9935)

ethische Maßstäbe anzulegen, weil nicht alle Betroffenen tatsächlich im unbehandelten Verlauf eine Psychose entwickeln würden und dementsprechend das jeweilige Hilfsangebot durch eine verantwortungsbewusste Nutzen-Risiko-Abwägung zu rechtfertigen ist.

Aktueller Stand zu Risikokriterien für erste psychotische Episoden

Die meisten der auf diesem Gebiet tätigen Arbeitsgruppen gingen bis vor kurzem noch davon aus, dass Psychose-prädiktive Symptome erst im späteren Verlauf des Prodroms auftreten und bereits eine phänomenologische Ähnlichkeit mit psychotischen Symptomen aufweisen. In Übereinstimmung mit den von der Melbourn Gruppe um McGorry definierten Kriterien (26) werden heute attenuierte (abgeschwächte) psychotische Symptome (APS) und kurzzeitig vorhandene, spontan remittierende psychotische Symptome (brief limited intermittent psychotic symptoms, BLIPS) sowie Kombinationen aus Risikofaktoren, wie eine schizophrene Erkrankung bei einem Angehörigen ersten Grades oder einer schizotypen Persönlichkeitsstörung beim Betroffenen, und einem signifikanten Absinken des globalen Funktionsniveaus für die Definition eines initialen Prodroms herangezogen. Erste Ergebnisse prospektiver Studien zeigen eine durchschnittliche Übergangsrate in eine Psychose von ca. 36% innerhalb eines Jahres nach Studieneinschluss bei Personen, die an keiner speziellen antipsychotischen Intervention – kognitive Verhaltenstherapie oder neuroleptischer Medikation – teilnahmen (31).

Transiente psychotische Symptome (BLIPS)

Unter transiente psychotische Symptome fallen Wahnideen, Halluzinationen oder formale Denkstörungen, die nur vorübergehend und nicht länger als eine Woche vorhanden sind und spontan remittieren. Damit unterscheiden sie sich nicht phänomenologisch, sondern nur hinsichtlich ihrer Dauer von psychotischen Symptomen, die für

die Diagnose einer manifesten Psychose herangezogen werden (Abb. 1) (31).

Attenuierte psychotische Symptome (APS)

Abgeschwächte psychotische Symptome sind angelehnt an die revidierten DSM-IV-Kriterien einer schizotypischen Persönlichkeitsstörung und umfassen Beziehungs-ideen, eigentümliche Vorstellungen oder magisches Denken, ungewöhnliche Wahrnehmungserlebnisse, eine eigenartige Denk- und Sprechweise sowie paranoide Ideen. Damit ähnelt diese Symptomatik bereits den Symptomen der ersten psychotischen Episode und scheint nach bisherigen Studienergebnissen erst am Ende der initialen Prodromalphase aufzutreten (s. Abb. 1).

Prädiktive Basissymptome

Das Basissymptom-Konzept wurde in den 1960er-Jahren von Gerd Huber entwickelt. Es hat seinen Ursprung in der Beobachtung von Defizienzen, die schon Jahre oder Jahrzehnte sowohl vor der ersten akuten Episode sowie im Vorfeld schizophrener Rezidive als auch postpsychotisch und intrapsychotisch bei fluktuierender akut-psychotischer Symptomatik auftreten, von den Betroffenen selbst wahrgenommen und (retrospektiv) berichtet werden (14, 15). Diese milden,

meist subklinischen, aber nichtsdestotrotz häufig starken Beschwerde- druck hervorrufenden Selbstwahrnehmungen von Störungen des Antriebs, des Affekts, der Denk- und Sprachprozesse, der Wahrnehmung, der Propriozeption, der Motorik und zentral-vegetativer Funktionen wurden von Huber unter dem Terminus technicus Basissymptome beschrieben und später in der ersten, längerfristigen prospektiven Untersuchung des Frühverlaufs, der Cologne Early Recognition (CER-) Studie, auf ihre Vorhersagefähigkeit für schizophrene Psychosen untersucht (18). In dieser Untersuchung wurden 160 von 385 Patienten, die zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung noch niemals psychotische Symptome gezeigt hatten, nach durchschnittlich 9,6 Jahren nachuntersucht. 70% der Patienten, die bei der Indexuntersuchung Basissymptome geboten hatten, erkrankten nach durchschnittlich 5,6 Jahren an einer schizophrenen Störung, während die Übergangsraten bei Patienten, die keine Basissymptome aufwiesen, bei 4% lagen. Insgesamt zeigten zehn Basissymptome aus dem Bereich der selbstwahrgenommenen Informationsverarbeitungsstörungen eine für diagnostisch relevante Symptome als ausreichend anzusehende Häufigkeit (1) bei der Erstuntersuchung von mindestens 25%, Spezifitäten von 0,85 und höher, eine positive

Abb. 1 Modell der Entwicklung einer ersten psychotischen Episode

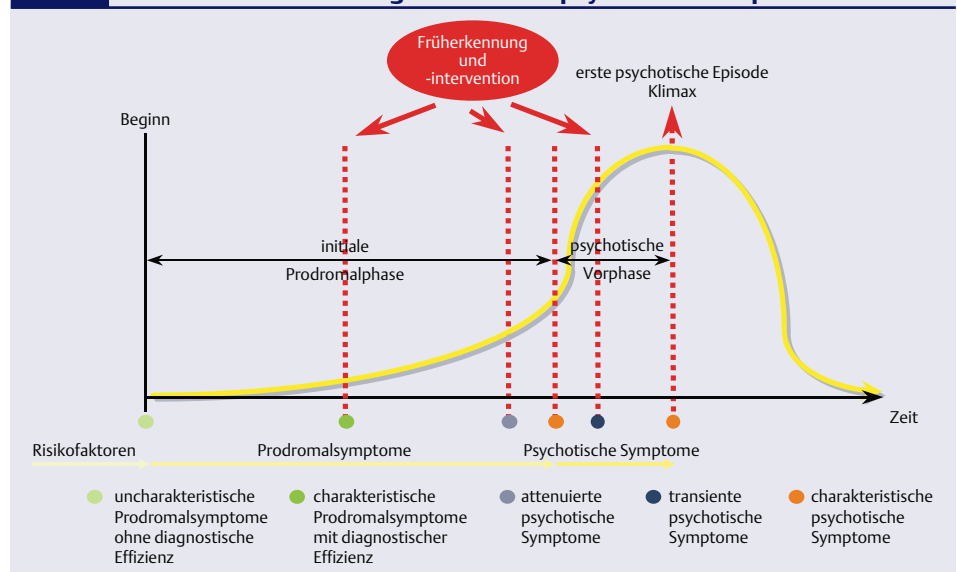
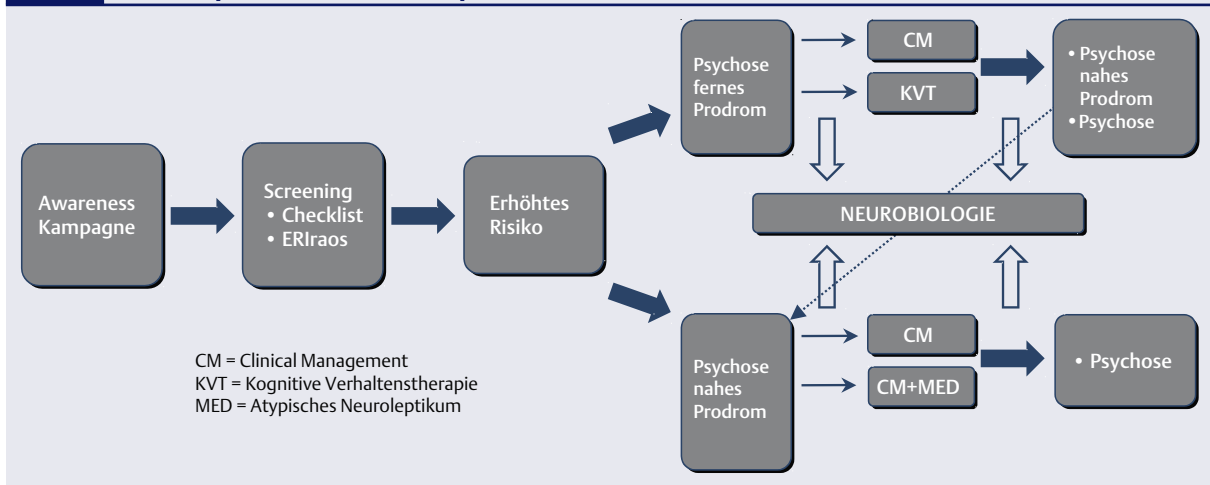


Abb. 2 Übersicht über den Projektverbund I „Früherkennung und Frühintervention“ des Kompetenznetzes Schizophrenie



prädiktive Stärke von mindestens 0,70 und darüber hinaus falsch-positive Vorhersageraten von unter 7,5% (18). Diese Basissymptome waren:

- Gedankeninterferenz
- -perseveration
- -drängen und -blockierung
- Störung der rezeptiven Sprache
- Störung der Diskriminierung von Vorstellungen und Wahrnehmungen bzw. Phantasieinhalten und Erinnerungen
- Eigenbeziehungstendenz
- Derealisation
- optische und akustische Wahrnehmungsstörungen.

Damit erscheinen auch diese phänomenologisch von psychotischen Symptomen unterscheidbaren und bereits früh auftretenden Symptome gut für eine Früherkennung schizophrener Psychosen bereits zu Beginn des Prodroms geeignet (s. Abb. 1).

Risikofaktoren und Funktionseinbußen

Zur Erfassung einer Gruppe von Personen mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer manifesten Psychose, aber ohne Ausbildung einer Psychose-ähnlichen Symptomatik, wurde zudem eine Kombination aus Vorliegen eines bekannten Risikofaktors und einer kürzlichen, deutlichen Verschlechterung in der psychischen Verfassung und dem globalen Funktionsniveau vorgeschlagen (26). Dabei können nach bisherigem Kenntnisstand insbeson-

dere schizophrene Erkrankungen in der Familie, eine schizotypische Persönlichkeitsstörung beim Betroffenen und Geburtskomplikationen auf ein erhöhtes Erkrankungsrisiko hinweisen und werden als so genannte Vulnerabilitätsindikatoren angesehen (22).

Aktueller Stand zur Frühintervention bei Risikopersonen für schizophrene Erkrankungen

Neben verschiedenen Fallserien und naturalistischen Studien (7, 29) liegen derzeit drei Interventionsstudien mit prospektivem, randomisierten kontrollierten Design vor. Alle orientieren sich bezüglich der Einschlusskriterien an den durch die Melbourner Arbeitsgruppe definierten Risikokriterien, also von APS, BLIPS und der Kombination von Risikofaktor und Funktionseinbußen.

In der randomisierten kontrollierten Studie von McGorry und Mitarbeitern (23) erhielten 59 Hochrisikopatienten in der Experimentalgruppe eine spezifische kognitive Psychotherapie sowie Risperidon (durchschnittlich 1,3 mg) und in der Kontrollgruppe supportive Psychotherapie. Bei Bedarf waren je nach Symptomatik auch Antidepressiva und Benzodiazepine zugelassen. Dabei zeigte sich nach dem 6-monatigen Behandlungszeitraum zunächst ein signifikanter Unterschied zwischen der Experimentalgruppe und der Kontrollgruppe. Im weiteren 6-

monatigen Beobachtungsverlauf entwickelten drei weitere Personen aus der Interventionsgruppe eine Psychose, wodurch sich die signifikanten Unterschiede verloren. Eine detailliertere Analyse zeigte dennoch nach dem 12-Monats-Zeitraum einen klaren signifikanten Gruppenunterschied, wenn nur diejenigen Personen betrachtet wurden, die in dem 6-monatigen Behandlungszeitraum hinsichtlich der Medikation compliant waren. Die Aussagekraft der Ergebnisse dieser ersten Pilotstudie wurde allerdings dadurch limitiert, dass sich eine Unterscheidung zwischen dem Effekt der medikamentösen und psychotherapeutischen Behandlung in der Experimentalgruppe nicht treffen ließ und auch die Kontrollgruppe vergleichsweise intensiv betreut wurde, so dass die Übergangsrate im naturalistischen Verlauf möglicherweise höher ausgefallen wäre.

Ebenfalls ein signifikanter Gruppenunterschied hinsichtlich der Übergangsraten in eine Psychose nach zwölf Monaten fand sich in der Studie der Arbeitsgruppe um Morrison und Lewis bei Hochrisikopatienten, die eine 6-monatige kognitiv-verhaltens-therapeutische Behandlung im Vergleich zu einer Standardbehandlung erhielten (24). Auch hier gibt es weitreichende Limitationen, wie etwa der deutlich häufigere Therapeutenkontakt in der Experimentalgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Die 8-wöchigen Zwischenergebnisse der multizentrischen Studie von McGlashan und Mitarbeitern (30), einer doppelblinden, plazebo-kontrollierten Interventionsstudie mit variablen Dosierungen von Olanzapin zwischen 5 und 15 mg täglich, zeigten eine signifikante symptomatische Verbesserung der mit Olanzapin behandelten Gruppe im Vergleich zur Gruppe mit Plazebo, wobei allerdings auch eine signifikant höhere Gewichtszunahme in der Medikamentengruppe zu verzeichnen war. Die Ergebnisse dieser Studie bezüglich der Übergangsraten in die Psychose stehen noch aus.

Projektverbund „Früherkennung und Frühintervention“ des Kompetenznetzes Schizophrenie

Zunächst werden in einem Projektverbund-übergreifenden Awareness-Projekt Öffentlichkeitsarbeit und Wissensvermittlung über Prodromalsymptome und weitere Indikatoren für ein erhöhtes Psychoseisiko sowie über mögliche Unterstützung und Behandlung angeboten. Diese richten sich insbesondere an in der Primär- und psychiatrischen Versorgung tätige Personen, aber auch an die Betroffenen und ihre Familien. Damit sollen eine Verbesserung der Zuweisungswege für Risikopersonen, eine Erhöhung der Anzahl der Zuweisungen von Risikopersonen und eine Verkürzung der Dauer der unbehandelten Erkrankung bei den zugewiesenen Risikopersonen bewirkt werden.

Ziele des Projektverbundes „Früherkennung und Frühintervention“ des Kompetenznetzes Schizophrenie sind die Entwicklung eines evaluierten Instrumentes zur Abschätzung des individuellen Psychoseisikos, der Nachweis von potenziellen Vulnerabilitätsindikatoren und funktionellen Hirnabweichungen, die den Beginn einer schizophrenen Erkrankung anzeigen könnten, sowie die Entwicklung von präventiven Frühinterventionen bei Personen mit einem erhöhten Psychoseisiko. In Zusammenarbeit mit dem Awareness-Projekt werden hierbei Informationsmaterialien und eine als erstes grobes Vorscreening von

der Mannheimer Arbeitsgruppe um Heinz Häfner entwickelte Checkliste an Schulen, Beratungsstellen, Hausarztpraxen und psychiatrische und psychotherapeutische Praxen versandt, um so Personen mit Risiko-

faktoren zu identifizieren und diese in den Früherkennungszentren zu untersuchen, zu beraten und je nach gebotem Risikoprofil einem der beiden phasenspezifischen Therapieangebote zuführen zu können.

Tab. 1 Definition des psychosefernen und psychosenahen Prodromalstadiums

Einschlusskriterien psychosefernes Prodrom

1. Prädiktive Basissymptome

(mindestens eines während der letzten drei Monate mehrmals wöchentlich):

- Gedankeninterferenzen, -drängen, -jagen, -blockierung
- Zwangähnliches Perseverieren
- Störung der rezeptiven Sprache
- Störung der Diskrimination von Vorstellung und Wahrnehmungen
- Eigenbeziehungstendenz
- Derealisation
- Optische Wahrnehmungsstörungen
- Akustische Wahrnehmungsstörungen

oder

2. Deutlicher Einbruch im Leistungs- und Funktionsniveau bei vorbestehendem Risiko:

- Reduktion des Global Assessment of Functioning Scores (nach DSM-IV) um mindestens 30 Punkte über mindestens einen Monat
- und
- mindestens einen der folgenden Risikofaktoren: Psychose aus dem schizophrenen Formenkreis bei Blutsverwandten 1. Grades oder Geburtskomplikationen beim Betroffenen

Einschlusskriterien psychosenahes Prodrom

1. Attenuierte psychotische Symptome (APS)

(Vorliegen von mindestens einem der folgenden Symptome und mehrfaches Auftreten über einen Zeitraum von mindestens einer Woche):

- Beziehungsideen
- Eigentümliche Vorstellungen oder magisches Denken
- Ungewöhnliche Wahrnehmungserlebnisse
- Eigenartige Denk- und Sprechweise
- Paranoide Ideen

oder

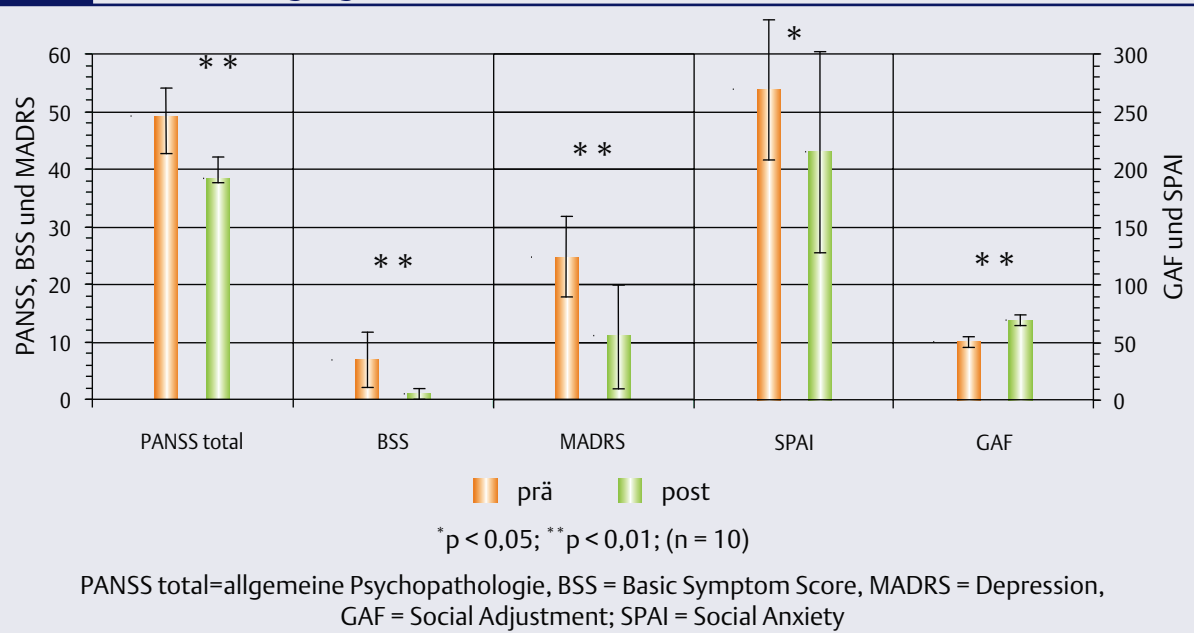
2. Transiente psychotische Symptome (Brief Limited Intermittent Psychotic Symptoms – BLIPS)

(Dauer der BLIPS weniger als 7 Tage und nicht häufiger als 2 mal pro Woche in 1 Monat, spontane Remission, mindestens eines der folgenden Symptome):

- Halluzinationen (PANSS P3 \geq 4)
- Wahn (PANSS P1, P5 oder P6 \geq 4)
- Formale Denkstörungen (PANSS P2 \geq 4)

Ausschluss- und Abbruchkriterien:

- APS oder BLIPS (bei psychosefernem Prodrom)
- Gegenwärtige oder vergangene Diagnose einer schizophrenen, schizophreniformen, schizoaffektiven, wahnhaften oder bipolaren Störung nach DSM-IV
- Gegenwärtige oder vergangene Diagnose einer Kurzen Psychotischen Störung nach DSM-IV mit einer Dauer von mehr als einer Woche oder innerhalb der letzten 4 Wochen unabhängig von ihrer Dauer
- Diagnose einer organischen psychiatrischen Störung
- Missbrauch psychotroper Substanzen nach DSM-IV innerhalb der letzten 3 Monate vor Studieneinschluss
- Erkrankungen des ZNS
- Alter unter 18 und über 36 Jahren

Abb. 3 Prä-post-Werte der ersten zehn Patienten im psychosefernen Prodrom, welche die KVT-Behandlung abgeschlossen haben

Die Mannheimer Arbeitsgruppe erarbeitete auch das in der detaillierten Diagnostik zur Anwendung kommende Früherkennungsinstrument, das „Early Recognition Instrument based on the Instrument for the Retrospective Assessment of the Onset of Schizophrenia, ERiraos“.

In Erweiterung der internationalen Forschung wird im KNS-Projektverbund zur Früherkennung und -intervention zwischen einem psychosenahen und einem psychosefernen Prodrom unterschieden (Abb. 2 und Tab. 1) (5, 11, 28). Während sich die Definition des psychosenahen Prodroms über APS und BLIPS eng an die international gebräuchlichen Definitionskriterien der Melbourn PACE-Gruppe anlehnt, stützt sich die Definition des psychosefernen Prodroms auf die Ergebnisse der CER-Studie und umfasst zudem die auch in den Melbourn Kriterien enthaltene symptomatisch unspezifische Risikogruppe mit der Kombination von Risikofaktoren und Funktionseinbußen (Tab. 1). Hierbei wurden im KNS die genetische Belastung und Geburts- und Schwangerschaftskomplikationen als Risikofaktoren definiert.

Ergeben sich in der anfänglichen umfassenden diagnostischen Untersuchung keine Hinweise auf ein er-

höhtes Psychoserisiko, erfolgt eine ausführliche Beratung. Ergeben sich jedoch bereits Hinweise auf ein psychosefernes Prodrom, wird den Ratsuchenden die Teilnahme an einer an den präsentierten Problemen orientierten psychologischen Interventionsstudie angeboten. Hierbei wird eine 12-monatige kognitiv-verhaltenstherapeutische Intervention (KVT) mit einem unspezifischen klinischen Management verglichen (2, 3, 4, 19). Die speziell entwickelte multimodale KVT besteht aus Einzeltherapie mit Psychoedukation sowie Symptom- und Stressmanagement, Gruppentherapie mit Training sozialer Kompetenzen und von Problemlösefertigkeiten, kognitivem, Computer gestützten Training und Beratung der Familien und Bezugspersonen.

Sind die Patienten bereits in einem psychosenahen Prodrom – berichten also bereits über abgeschwächte oder kurzzeitige psychotische Symptome – wird den Betroffenen angeboten, an einer pharmakologischen Interventionsstudie teilzunehmen. Hierbei wird eine alleinige supportive psychologische Intervention mit ihrer Kombination mit einer Pharmakotherapie mit dem niedrig dosierten atypischen Antipsychotikum Amisulprid über

zwei Jahre verglichen. Die supportive Intervention beinhaltet dabei stützende Gespräche mit Betroffenen und Angehörigen, psychoedukative Aspekte sowie psychologische Kriseninterventionen (5, 11, 28).

Erste Ergebnisse der Interventionsstudien

Bei den noch laufenden Studien wurden Zwischenanalysen mit dem Ziel der Machbarkeitsprüfung des Studiendesigns sowie einer Prüfung der Akzeptanz der Behandlung seitens der Risikopersonen durchgeführt.

Psychologische Interventionsstudie bei psychosefernem Prodrom

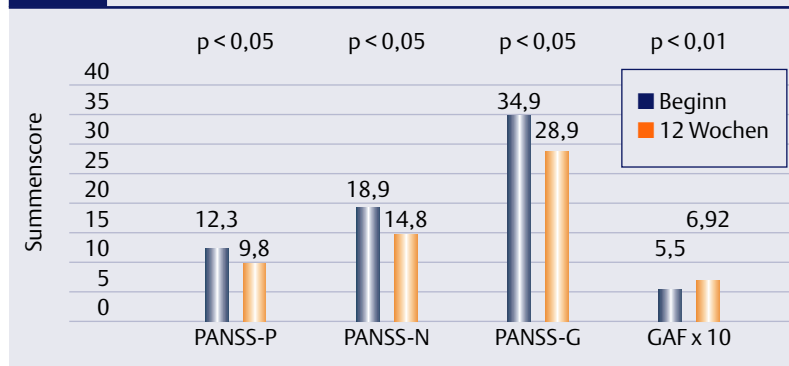
Die Daten der ersten zwölf in die KVT-Bedingung randomisierten Patienten wurden analysiert (4). Hierbei handelte es sich um drei Frauen und neun Männer im Alter von 22,9 ($\pm 3,6$) Jahren. Zehn der zwölf Patienten schlossen die 12-monatige Interventionsphase ab (Dropout/Lost-to-follow-up-Rate 16,8%). Wie in Abbildung 3 dargestellt, fanden sich signifikante Verbesserungen im Prä-post-Vergleich für Prodromalsymptome, allgemeine Psychopathologie (PANSS), depressive Symptome (MADRS) und soziale Anpassung

STALEVO® 50
STALEVO® 100
STALEVO® 150

STALEVO® 50 mg/12,5 mg/200 mg Filmtabletten
 STALEVO® 100 mg/25 mg/200 mg Filmtabletten
 STALEVO® 150 mg/37,5 mg/200 mg Filmtabletten

Zusammensetzung: STALEVO® 50 mg/12,5 mg/200 mg. Arzneilich wirksame Bestandteile: 50 mg Levodopa, 12,5 mg Carbidopa, 200 mg Entacapon. STALEVO® 100 mg/25 mg/200 mg. Arzneilich wirksame Bestandteile: 100 mg Levodopa, 25 mg Carbidopa, 200 mg Entacapon. STALEVO® 150 mg/37,5 mg/200 mg. Arzneilich wirksame Bestandteile: 150 mg Levodopa, 37,5 mg Carbidopa, 200 mg Entacapon. Sonstige Bestandteile der 3 Dosisstärken: Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat, Maisstärke, Mannitol (E421), Povidon K30 (E1201), Glycerol (E422), Hypromellose, Polysorbat 80, Eisen(III)-oxid (E172), Sucrose, Titandioxid (E171), Eisenoxidhydrat x H₂O (E172). **Anwendungsgebiete:** STALEVO® wird bei Patienten mit Morbus Parkinson eingesetzt, bei denen „End-of-dose“-Fluktuationen im Krankheitsbild auftreten, die durch eine Behandlung mit Levodopa und einem Dopadecarboxylase-Hemmer nicht ausreichend stabilisiert sind. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegenüber Levodopa, Carbidopa, Entacapon oder einem sonstigen Bestandteil von STALEVO®. Engwinkelglaukom. Tumor der Nebenniere. Gleichzeitige Einnahme selektiver MAO-A- und MAO-B-Hemmer bzw. Einnahme nichtselektiver MAO-Hemmer. Malignes neuroleptisches Syndrom oder atraumatische Rhabdomyolyse in der Anamnese. Schwere Funktionsstörung der Leber. Patienten unter 18 Jahren. Schwangerschaft und Stillzeit. Besondere Vorsicht bei der Einnahme von STALEVO® ist erforderlich: Falls der Pat. schon einmal eine Herzattacke, Asthma oder andere Erkrankungen des Herzens, der Blutgefäße oder der Lunge gehabt hat. Falls Probleme mit der Leber vorliegen; die Dosis muss möglicherweise angepasst werden. Falls der Pat. schon einmal eine Erkrankung der Nieren, der Leber, eine Hormonstörung, ein Magengeschwür, Krampfanfälle oder eine schwere psychische Erkrankung gehabt hat. Falls der Pat. sich depressiv verstimmt fühlt, Selbstmordgedanken hegt oder untypische Verhaltensänderungen an sich bemerkt. Falls ein chronisches Weitwinkelglaukom vorliegt; die Dosis muss möglicherweise angepasst und der Augeninnendruck überwacht werden. Falls andere Arzneimittel eingenommen werden, die den Blutdruck senken können; STALEVO® kann diese Reaktion verstärken. Falls es bei dem Patienten zu plötzlich einsetzenden Schlafepisoden kommt oder er starke Schläfrigkeit verspürt. Falls es nach Einleitung der Behandlung mit STALEVO® zu unwillkürlichen Bewegungen kommt oder sich diese verschlimmern. Falls sich schwere Muskelsteifigkeit, starke Muskelzuckungen, Zittern, Erregung, Verwirrtheit, Fieber, beschleunigter Herzschlag oder erhebliche Schwankungen des Blutdrucks einstellen. Falls die Behandlung mit STALEVO® abgebrochen werden muss, sollte STALEVO® möglichst stufenweise abgesetzt und die weitere Antiparkinson-Medikation angepasst werden. **Nebenwirkungen:** Die häufigsten Nebenwirkungen sind: unwillkürliche Bewegungen, Übelkeit, psychische Veränderungen einschließlich paranoider und psychotischer Symptome, Depression (möglicherweise mit Selbstmordgedanken) sowie Probleme mit dem Erinnerungsvermögen oder gezieltem Nachdenken, harmlose rötlich-braune Verfärbung des Urins. Weniger häufige Nebenwirkungen sind: unregelmäßiger Herzschlag und Herzrhythmus; Schwindel oder Ohnmacht aufgrund niedrigen Blutdrucks; Benommenheit; ungewöhnliche Schläfrigkeit; plötzliche Verschlimmerung von Parkinson-Symptomen; Appetitverlust; Erbrechen; Blutungen im Magen-Darm-Trakt; Entwicklung eines Zwölffingerdarmgeschwürs; Bauchschmerzen; Mundtrockenheit; Verstopfung; Durchfall; Bluthochdruck; Entzündung der Beinvenen; Schlaflosigkeit; Halluzinationen; Verwirrtheit, unangenehme Träume; Müdigkeit; Muskelkrämpfe; vermehrtes Schwitzen; häufigere Stürze; Veränderungen der Blutzellen und ihrer Bestandteile, was zu Müdigkeit, Ohnmacht, Infektionen führen kann. Blutungen; Brustschmerzen; Kurzatmigkeit; Kribbeln oder Taubheitsgefühl; Krampfanfälle. Seltene oder sehr seltene Nebenwirkungen sind: Erregung, Juckreiz und Hautausschläge, Abnahme oder Zunahme des Körpergewichts, Sehstörungen. **Verschreibungspflichtig.** Zulassungsinhaber: Orion Corporation, Orionintie 1, FIN-02200 Espoo, Finnland. Für Informationen zu diesem Arzneimittel wenden Sie sich bitte an den lokalen Vertreter des Zulassungsinhabers: Orion Pharma GmbH, Notkestraße 9, D-22607 Hamburg, Tel: 040/89 96 89-0. Handelsformen: 30 Filmtabletten (N1), 100 Filmtabletten (N3). Stand der Information: Oktober 2003

Abb. 4 12-Wochen-Ergebnisse der ersten 15 Patienten im psychosenahen Prodrom, welche mit Amisulprid behandelt wurden



(GAF). Bezogen auf Effektstärken sind die hier beobachteten Effekte als groß zu bezeichnen [$d=1,85-3,60$ (6)] und wesentlich größer als für KVT-Behandlungen bei bereits schizophrene Erkrankten bekannt [$d=1,31$ nach (27)].

Eine weitere Zwischenauswertung (2, 11), die sich auf alle Patienten bezog, die bis zum 16. Oktober 2003 ihre Bereitschaft erklärten, an der Interventionsstudie teilzunehmen, zeigte eine kleinere Übergangsrate in psychosene Prodrone bzw. psychotische Episoden in der KVT als in der CM-Bedingung (Clinical Management; 5,3% vs. 14,8%). Die Interpretation dieser Befunde ist jedoch durch die unterschiedliche Beobachtungsdauer in beiden Studienbedingungen limitiert.

Pharmakologische Interventionsstudie bei psychosenahem Prodrom

In die die ersten zwölf Wochen umfassende Zwischenanalyse gingen die ersten 15 Patienten ein, die in die Behandlungsgruppe mit Amisulprid und supportivem Clinical Management eingeschlossen wurden (5, 11, 28). Hierbei handelte es sich um elf Männer und vier Frauen im Alter von durchschnittlich 25,1 ($\pm 4,9$) Jahren. Drei Patienten (20%) beendeten die Studienteilnahme während dieser ersten zwölf Wochen: Zwei brachen den Kontakt nach acht Behandlungswochen ab, ein weiterer entschloss sich nach dreiwöchiger Behandlung zu einer Fortsetzung der medikamentösen Behandlung im stationären Rahmen in der Nähe seines Eltern-

hauses, das für eine weitere Studienteilnahme zu weit entfernt lag. Damit zeigten sich das Studiendesign und der Behandlungsansatz insgesamt als machbar und tolerierbar.

Wie aus Abbildung 4 zu ersehen ist, sanken die Gesamtmittelwerte der attenuierten positiven Symptome (APS) sowie der PANSS-Subskalen „Positivskala“, „Negativskala“ und „Skala der Generellen Psychopathologie“ und das Ausmaß an Depressivität, gemessen an der Montgomery-Asberg-Depression-Rating-Scale (MADRS), signifikant im zwölfwöchigen Behandlungszeitraum ab, während das globale Funktionsniveau (GAF) signifikant zunahm. Dabei wurde für die drei ausgeschiedenen Patienten bei der Analyse der Daten die letzte Beobachtung in die zwölfte Woche fortgeschrieben. Die Amisulprid-Dosierung lag im Mittel bei 204 ± 136 mg und im Median bei 200 mg.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass der differentielle Interventionsansatz mit kognitiver Verhaltenstherapie im psychosenahen Prodrom und atypischem Antipsychotikum im psychosenahen Prodrom viel versprechend zu sein scheint. Obwohl die Datenlage abschließend noch nicht zu beurteilen ist, stimmen die Zwischenauswertungen des Projektverbundes „Früherkennung und Frühintervention“ des Kompetenznetzes Schizophrenie und die vorliegenden Ergebnisse internationaler Studien optimistisch für die Entwicklung einer indizierten Prävention bei schizophrenen Störungen.

Early recognition and intervention for people at risk of schizophrenia

The aims of the early detection and intervention programme of the German Research Network on Schizophrenia are to develop an evaluated assessment instrument for the detection of persons at risk, to explore biological indicators, which could predict the development of schizophrenia and to develop treatment strategies for persons at risk of psychosis. First preliminary results of the differential intervention approach to the initial prodromal state – a comprehensive cognitive-behavioural therapy for persons in the early initial prodromal state and clinical management and atypical neuroleptics combined in persons in the late initial prodromal state – are promising. However, although we have to await the final results of the ongoing trials, the preliminary data and findings from international studies are suggesting that indicated prevention may become a new perspective in the treatment of schizophrenia.

Key Words

Schizophrenia – prodrome – early intervention – cognitive-behavioural therapy

Literatur

- Andreasen NC, Flaum M. Schizophrenia: the characteristic symptoms. *Schizophr Bull* 1991; 17: 27–49
- Bechdolf A, Phillips C, Franey S, Leicester S, Morrison AP, Klosterkötter J, McGorry PD. Psychological interventions for people at risk of psychosis: an overview of three recent approaches. (Eingereicht)
- Bechdolf A, Maier S, Knost B, Wagner M, Hambrecht M. Psychologisches Frühinterventionsprogramm bei psychosefernen Prodromen. Ein Fallbericht. *Nervenarzt* 2003; 74, 436–439
- Bechdolf A, Veith V, Stamm E, Janssen B, Berning J, Wagner M, Klosterkötter J. Cognitive-behavioural therapy in the pre-psychotic phase: An exploratory study. *Psychiatry Res* (im Druck)
- Bechdolf A, Wagner M, Streit M, Bottlender R, Wieneke A, Schultze-Lutter F, Maier W, Klosterkötter J, Ruhrmann S. Interventions in the initial prodromal states of psychosis in Germany: Concept and first results. *Br J Psychiatry Suppl* (im Druck)
- Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences* (rev. ed.). Hillsdale, NJ: Erlbaum, 1988
- Cornblatt B, Lencz T, Obuchowski M. The schizophrenia prodrome: treatment and high-risk perspectives. *Schizophr Res* 2002; 54: 177–186
- Genduso LA, Haley JC. Cost of illness studies for schizophrenia: components, benefits, results, and implications. *Am J Managed Care* 1997; 3: 873–877
- Gould RA, Mueser KT, Bolton E et al. Cognitive therapy for psychosis in schizophrenia. An effect size analysis. *Schizophr Res* 2002; 48: 335–342
- Häfner H, Maurer K, Löffler W, an der Heiden W, Könnecke R, Hambrecht M. The early course of schizophrenia. In: Häfner H (ed.). *Risk and Protective Factors in Schizophrenia – Towards a Conceptual Model of the Disease Process*. Steinkopff: Darmstadt, 2002: 207–228
- Häfner H, Maurer K, Ruhrmann S, Bechdolf A, Klosterkötter J, Wagner M, Maier W, Bottlender R, Möller HJ, Gaebel W, Wölwer W. Are early detection and secondary prevention feasible? Facts and visions. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2004; 254, 117–128
- Häfner H, Nowotny B, Löffler W, an der Heiden W, Maurer K. When and how does schizophrenia produce social deficits? *Eur Arch Psychiatr Clin Neurosci* 1995; 246: 17–28
- Helgason L. Twenty years – follow-up of first psychiatric presentation for schizophrenia: what could have been prevented? *Acta Psychiatr Scand*. 1990; 81: 231–235
- Huber G, Gross G, Schüttler R. *Schizophrenie. Verlaufs- und sozialpsychiatrische Langzeituntersuchung an den 1945–1959 in Bonn hospitalisierten schizophrenen Kranken*. Berlin, Springer, 1979
- Huber G. Psychiatrische Aspekte des Basisstörungskonzepts. In: Süllwold L, Huber G (Hrsg.). *Schizophrene Basisstörungen*. Berlin Heidelberg New York: Springer, 1986: 39–143
- Humphreys MS, Johnstone EC, Macmillan JF, Taylor PJ. Dangerous behaviour preceding first admission for schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1992; 161: 501–505
- Johnstone EC, Crow TJ, Johnson AL, MacMillan JF. The Northwick Park Study of first episodes of schizophrenia. I. Presentation of the illness and problems relating to admission. *Br J Psychiatry* 1986; 148: 115–120
- Klosterkötter J, Hellmich M, Steinmeyer EM, Schultze-Lutter F. Diagnosing schizophrenia in the initial prodromal phase. *Arch Gen Psychiatr* 2001; 58: 158–164
- Larsen TK, Bechdolf A, Bichwood M. The concept of schizophrenia and phase specific treatment. Psychological treatment in pre-psychosis and non-responders. *Journal of the American Academy of Psychoanalysis and Dynamic Psychiatry* 2003; 31 (1): 209–228
- Lieberman JA, Kinon BJ, Loebel AD. Dopaminergic mechanisms in idiopathic and drug-induced psychoses. *Schizophr Bull* 1990; 16: 97–110
- Loebel AD, Lieberman JA, Alvir JM, Mayerhoff DI, Geisler SH, Szymanski SR. Duration of psychosis and outcome in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 1183–1188
- McGlashan TH, Johannessen JO. Early detection and intervention with schizophrenia: rationale. *Schizophrenia Bulletin* 1996; 22: 201–222
- McGorry PD, Yung AR, Phillips LJ, Yuen HP, Francey S, Cosgrave EM, Germano D, Bravin J, McDonald T, Blair A, Adlard S, Jackson H. Randomized controlled trial of interventions designed to reduce the risk of progression to first-episode psychosis in a clinical sample with subthreshold symptoms. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59: 921–928
- Pantelis C, Velakoulis D, McGorry PD, Wood SJ, Suckling J, Phillips LJ, Yung AR, Bullmore ET, Brewer W, Soulsby B, Desmond P, McGuire P. Neuroanatomical abnormalities before and after onset of psychosis: a cross-sectional and longitudinal MRI comparison. *Lancet* 2003; 361: 281–288
- Phillips LJ, Yung AR, McGorry PD. Identification of young people at risk of psychosis: validation of personal assessment and crisis evaluation clinic intake criteria. *Aust NZ J Psychiatry* 2000; 34 (Suppl.): S164–S169
- Rector N, Beck AT. Cognitive behavioural therapy for schizophrenia: An empirical review. *J Nerv Ment Dis* 2001; 189 (5): 278–287
- Ruhrmann S, Schultze-Lutter F, Klosterkötter J. Early detection and intervention in the initial prodromal phase of schizophrenia. *Pharmacopsychiatry* 2003; 36 (suppl 3): 162–167
- Tsuang MT, Stone WS, Seidman LJ, Faraone SV, Zimmet S, Wojcik J, Kelleher JP, Green AI. Treatment of nonpsychotic relatives of patients with schizophrenia: four case studies. *Biol Psychiatry* 1999; 45:1412–1418
- Woods SW, Breier A, Zipursky RB, Perkins DO, Addington J, Miller TJ, Hawkins KA, Marquez E, Lindborg SR, Tohen M, McGlashan TH. Randomized trial of Olanzapine vs placebo in the symptomatic acute treatment of the schizophrenic prodrome. *Biol Psychiatry* 2003; 54 (4): 453–464
- Yung AR, Phillips LJ, Yuen HP, McGorry PD. Risk factors for psychosis in an ultra high-risk group: psychopathology and clinical features. *Schizophr Res* 2004; 67: 131–142

Korrespondenzadresse:

Dr. med. A. Bechdolf
Früherkennungs- und Therapiezentrum für psychische Krisen – FETZ
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Klinikum der Universität zu Köln
Joseph-Stelzmann-Str. 9
50924 Köln
andreas.bechdolf@uk-koeln.de