



# Psychotische Frühphasen: Wann intervenieren?

Andor E. Simon<sup>a</sup>, Philippe Conus<sup>b</sup>, Roland Schneider<sup>c</sup>, Anastasia Theodoridou<sup>d</sup>, Daniel S. Umbricht<sup>e</sup>;  
Swiss Early Psychosis Project (SWEPP)

<sup>a</sup> Externe Psychiatrische Dienste Bruderholz, Baselland, <sup>b</sup> Departement de Psychiatrie Adulte, CHUV, Lausanne,

<sup>c</sup> Psychiatrische Klinik Münsterlingen, <sup>d</sup> Psychiatrische Universitätsklinik Zürich, <sup>e</sup> Novartis Pharma AG, Exploratory Development, Basel

## Psychotische Frühphasen: Wann intervenieren?

### Quintessenz

● Zahlreiche Studien der letzten Jahre weisen darauf hin, dass eine frühe Intervention bei psychotischen Ersterkrankungen den weiteren Verlauf günstig beeinflussen kann. Jüngere Studien untersuchen den Verlauf von Patienten, bei welchen ein Psychoserisiko vorliegt.

● Die differentialdiagnostisch oftmals schwierige Abklärung, ob ein solches Risiko vorliegt, muss durch Fachärzte vorgenommen werden. Hierzu bieten Spezialprechstunden die geeignetsten Strukturen.

● Im Jugendalter stellt die Differentialdiagnose einer beginnenden Psychose eine besondere Herausforderung dar. Ebenso ist bei anhaltendem Verlust der sozialen Leistungsfähigkeit ohne vorliegende florid-psychotische Symptome noch ungenügend definiert, ab wann von einem Psychoserisiko bzw. einer Psychose ausgegangen werden muss.

● Jüngste Studien untersuchen den Einfluss von Behandlungen bei Patienten, bei denen ein hohes Risiko für einen bevorstehenden Übergang in eine Psychose angenommen wurde. Die bisherigen Resultate weisen darauf hin, dass zumindest in den ersten Monaten nach Behandlungsbeginn im Vergleich zu Kontrollgruppen eine symptomatische Verbesserung erreicht werden kann. Eine solche Verbesserung kann einen günstigen Einfluss auf die soziale Integration eines Menschen mit Zeichen einer beginnenden Psychose haben.

## Phases précoces des troubles psychotiques: quand intervenir?

### Quintessence

● *Plusieurs études récentes montrent qu'une intervention précoce, au moment des premières manifestations psychotiques peut avoir une influence bénéfique sur leur évolution. Des études toutes récentes examinent l'évolution de patients présentant un risque de psychose.*

● *C'est au spécialiste de préciser s'il existe un tel risque, souvent au prix d'un diagnostic différentiel difficile. Les consultations spécialisées offrent pour cela les structures les plus appropriées.*

● *Le diagnostic différentiel d'une psychose naissante est un défi tout particulier chez le sujet jeune. De même, dans le contexte d'une diminution persistante du fonctionnement social en l'absence de symptômes psychotiques florides, le point à partir duquel il faut considérer la présence d'un trouble psychotique plutôt que celle d'un état de risque reste encore très mal défini.*

● *Des études très récentes ont examiné l'influence de différents traitements. Des études très récentes ont examiné l'influence de divers traitements chez des sujets présumés à haut risque de transition vers une psychose. Leurs résultats montrent jusqu'ici qu'au cours des premiers mois au moins après le début du traitement, il est possible d'obtenir une amélioration symptomatique comparativement à des groupes témoins. Une telle amélioration peut avoir une influence bénéfique sur l'intégration sociale d'une personne présentant des signes de psychose débutante.*

Traduction Dr G.-A. Berger

## Early stage psychotic disorder: when to intervene?

### Summary

● Numerous studies in the last few years have suggested that early intervention in first-time psychotic disorder may favourably influence the further course. More recent studies have investigated the course of the disease in patients at risk for psychotic disorders.

● In differential diagnosis the often difficult task of assessing whether this risk exists must be undertaken by specialists. Specialist consultations offer the most appropriate structures for this purpose.

● The differential diagnosis of incipient psychotic disorder represents a particular challenge in young patients. Where persistent loss of social functioning occurs without symptoms of florid psychotic disorder, the moment when a risk of psychotic disorder or a psychotic disorder must be assumed is likewise ill-defined.

● Latest studies have investigated the effects of treatment in patients presumed to be at high risk for imminent transition to psychotic disorder. Results thus far show that at least in the first months after initiation of treatment a symptomatic improvement can be achieved compared with control groups. Such an improvement may have a favourable effect on the social integration of patients with signs of incipient psychotic disorder.

Translation R. Turnill, MA

\* CME zu diesem Artikel finden Sie auf S. 619 oder im Internet unter [www.smf-cme.ch](http://www.smf-cme.ch)

\* Vous trouverez les questions à choix multiple concernant cet article à la page 620 ou sur internet sous [www.smf-cme.ch](http://www.smf-cme.ch)

## Einleitung

Die Fragen, zu welchem Zeitpunkt einer beginnenden Psychose welche Behandlung begonnen werden soll, und ob sich überhaupt eine Behandlung rechtfertigen lässt, sind Bestandteil zahlreicher Diskussionen in der Psychoseforschung der letzten Jahre. Aber auch der klinische Alltag fordert von uns die regelmässige Auseinandersetzung mit diesen Fragen. Auf der einen Seite erleben wir das meist schon länger anhaltende Leiden der Betroffenen und Angehörigen, auf der anderen Seite die – oft eigenen – Vorbehalte, mit einer Behandlung zu beginnen, bevor wir wirklich sicher sein können, dass es ohne Behandlung tatsächlich zu einer psychotischen Erstmanifestation gekommen wäre.

Aufgrund des heutigen Wissensstandes kann der nachfolgende Artikel nicht den Anspruch erheben, diese Fragen zu beantworten. Vielmehr hat er zum Ziel, einige Aspekte dieser Fragen vor dem Hintergrund der aktuellen wissenschaftlichen Datenlage zu diskutieren und somit eine Basis zu schaffen, auf welcher unter (Fach-)Ärzten Erfahrungen ausgetauscht werden können.

## Zwei Fallbeispiele

Patient A wird im Alter von 22 Jahren durch seinen Hausarzt in die Spezialsprechstunde zur Abklärung psychotischer Frühphasen zugewiesen. Der Hausarzt berichtet, dass der Patient vor zwei Jahren bereits zum zweiten Mal eine Lehrstelle abgebrochen habe und nun seit drei Monaten eine Handelsschule besuche, in welcher er aber derart schlechte Leistungen zeige, dass er kaum Chancen habe, den Schulunterricht weiter zu besuchen. Der Patient sei bis zum Ende der obligatorischen Schulzeit stets ein guter Schüler gewesen. Seit seinem 17. Lebensjahr habe der Patient bei den wenigen Konsultationen aufgrund grip-paler Infekte oder Sportverletzungen bei seinem Hausarzt einen verschlossenen, bisweilen etwas seltsamen und affektiv zunehmend verflachten Eindruck hinterlassen. Ausser einem als grenzwertig desorganisiert erscheinenden Denken konnte der Hausarzt keine florid-psychotischen Symptome wie Wahnideen oder Halluzinationen ausmachen. Hingegen beschrieben die Eltern dem Hausarzt, dass der Patient kaum noch soziale Kontakte pflege. Zusammen mit den deutlichen Leistungseinbussen in den letzten Jahren vermutet der Hausarzt nun den Beginn einer psychotischen Erkrankung und weist den Patienten mit der Frage zu, ob und – falls ja – wie zu behandeln sei.

Patient B wird im Alter von 17 Jahren durch seinen Hausarzt in die Spezialsprechstunde zur Abklärung psychotischer Frühphasen zugewiesen. Er stehe in seinem vorletzten Gymnasial-schuljahr und habe bis anhin gute Leistungen

gezeigt. Die psychiatrische Anamnese sei gemäss Hausarzt bland. Hin und wieder konsumiere er Cannabis, meist am Wochenende. Nach dem letzten Cannabiskonsum vor einem Monat habe er erstmals eine über Tage anhaltende, starke Ängstlichkeit entwickelt, danach sei es ihm wieder gegangen wie zuvor. Als er eine Woche später wieder Cannabis konsumiert habe, habe er Derealisationserleben entwickelt, das bis jetzt andauere. Der Hausarzt bittet nun um dringende Abklärung einer eventuell vorliegenden psychotischen Krankheit und um entsprechende Behandlung.

## Abklärung in Spezialsprechstunden

In beiden oben aufgeführten Fällen war die Entscheidung der Hausärzte richtig, die Patienten zu einer eingehenden Abklärung zuzuweisen. Beim Verdacht auf eine Psychose ist es wichtig, möglichst ohne weiteren Zeitverlust eine genaue Abklärung vorzunehmen, um die sozialen und kognitiven Folgeschäden einer psychotischen Krankheit zumindest teilweise reduzieren zu können [1]. Die weitere differentialdiagnostische Abklärung einer möglichen beginnenden Psychose ist schwierig und aufwendig, die zeitlichen Valenzen der Grundversorger oft übersteigend [2]. Eine fachärztliche Zuweisung erscheint sinnvoll. Es entspricht im allgemeinen sowohl den Bedürfnissen der Grundversorger [3–4] wie auch den Angehörigen schizophrener Erkrankter [5], dass psychiatrische Institutionen regional und gemeindenah niederschwellige und schnell verfügbare Spezialsprechstunden anbieten [1].

## Was wird abgeklärt?

Bevor entschieden werden kann, ob, und wenn ja, welche Behandlung begonnen werden soll, muss eine eingehende differentialdiagnostische Abklärung erfolgen. Die psychotische Frühphase wird in eine frühe und eine späte prodromale Phase, die in eine Erstepisode übergeht, unterteilt (zur Übersicht der Begrifflichkeiten siehe auch [1]). Der Begriff «prodromal» erscheint ungünstig gewählt, da er einen Zustand bezeichnet, der obligat von der eigentlichen Krankheit gefolgt wird. D.h. ein solcher Zustand kann erst dann als prodromal bezeichnet werden, wenn die Psychose tatsächlich eingetreten ist. Der Prodromalbegriff ist also ein rein retrospektives Konstrukt. In der Literatur lassen sich verschiedene andere Begriffe, die keine «a priori» Verbindung zu einem diagnostischen Syndrom herstellen, finden, wie: «at-risk mental state» [6], «clinical high risk» [7] oder «hypopsychosis» [8]. Prinzipiell sollte man, wie in den beiden Fallvignetten beschrieben, zumindest im Rahmen der Abklärung von einer Psychosegefährdung

ausgehen und sämtliche potentiell vorliegenden Frühphasen – frühe und späte Prodromalphase sowie Erstepisode – eingehend untersuchen.

### Späte Prodromalphase: «Ultra High-Risk (UHR)»-Gruppen

In den letzten Jahren wurden verschiedene Manuale entwickelt, um insbesondere die späte Prodromalphase zu erfassen. Die Melbourne-Gruppe entwickelte das CAARMS (Comprehensive Assessment of At Risk Mental States) [9], die Yale-Gruppe das SIPS (Structured Interview for Prodromal Syndromes) [10], wobei letzteres weltweit bedeutend häufiger Verwendung findet. Beide Manuale teilen Patienten, die sich vermutlich in der späten Prodromalphase befinden, in drei Gruppen ein: eine Gruppe mit abgeschwächten positiv-psychotischen Symptomen (Attenuated Positive Prodromal Syndrome, APPS); eine Gruppe mit kurzdauernden positiv-psychotischen Symptomen (Brief Intermittent Psychotic Syndrome, BIPS); und eine Gruppe mit einem relevanten Funktionsabfall im letzten Jahr sowie entweder einer schizotypen Persönlichkeitsstruktur oder einer psychotischen Erkrankung im ersten Verwandtschaftsgrad (Genetic Risk and Deterioration Syndrome, GRDS). Das Risiko von Patienten, die eine dieser Definitionen erfüllen, innerhalb der nächsten 6 bis 12 Monate eine manifeste Psychose zu entwickeln, bewegt sich in den bisher zur Verfügung stehenden Arbeiten zwischen 21% und 54%.

### Frühe Prodromalphase: Basissymptome

Sowohl die EPOS-Studie (European Prediction of Schizophrenia), eine 6-Zenter-Studie in vier EU-Ländern [11], als auch das deutsche Kompetenznetzwerk [12] verwenden SIPS, zählen aber die dritte UHR-Gruppe (GRDS) zur frühen Prodromalphase, wobei zur Abklärung dieser frühen Prodromalphase auch die sogenannten Basissymptome erfasst werden.

Basissymptome sind vom Patienten subjektiv erlebte, von aussen also nicht beobachtbare Störungen der Wahrnehmung und der Kognition [13]. Während bei vielen Patienten die psychotischen Symptome vielfach transitorischen Charakter haben und auf antipsychotische Medikation ansprechen, treten Basissymptome bereits in den frühesten Krankheitsphasen auf und bleiben häufig auch bei Remission der psychotischen Symptome noch vorhanden. Zur Abklärung von Basissymptomen wurde die BSABS (Bonner Skala zur Abklärung von Basissymptomen) [13] entwickelt. Eine hohe prädiktive Stärke für eine spätere Psychose konnte bei folgenden Basissymptomen gezeigt werden: bei Gedankeninter-

ferenzen, Perseverieren, Gedankendrängen, Gedankenabbrüche, Störungen der rezeptiven Sprache, Störungen in der Unterscheidung zwischen Phantasie und Realität, Eigenbeziehungs-ideen, Derealisation sowie optischen und akustischen Wahrnehmungsveränderungen [14]. Vor kurzem wurde die BSABS redimensioniert und deutlich gekürzt und steht nun als SPI-A (Schizophrenia Proneness Instrument, Adult version) [15] zur Verfügung. Ähnlich wie SIPS wird SPI-A heute weltweit in zahlreichen Forschungsgruppen verwendet.

### Zusammenfassung Abklärung

In der Abklärung einer potentiellen Psychosegefährdung kommen heute also häufig SPI-A [15] (oder BSABS [13]) sowie die GRDS-Kriterien des SIPS für die frühe Prodromalphase und die BIPS- und APPS-Kriterien des SIPS für die späte Prodromalphase zur Anwendung [10] (Abb. 1 ). Für die Abklärung einer möglichen psychotischen Episode wird häufig die PANSS (Positive and Negative Symptom Scale) [16] gebraucht, für die prä-morbide Phase die PAS (Premorbid Adjustment Scale) [17].

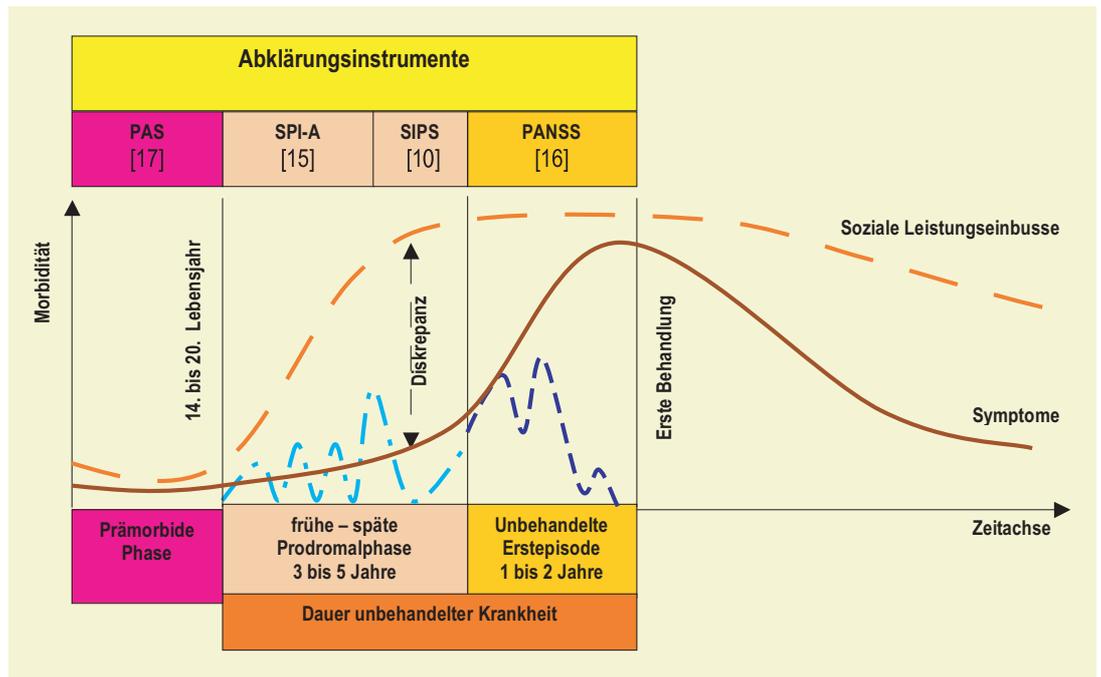
Die Anwendung dieser Manuale erlaubt eine umfassende Abklärung und Standortbestimmung, ob sich ein Patient tatsächlich in einem Psychose-gefährdeten oder gar psychotischen Zustand befindet (Abb. 1).

### Wann und wie intervenieren?

Diese Frage wollen wir anhand der beiden Fallbeispiele und einer Auswahl der bisher publizierten Interventionsstudien diskutieren. Insgesamt sind bisher 17 Studien veröffentlicht worden, die die psychotischen Frühphasen prospektiv untersuchen (s. Kasten).

Reichen die oben aufgeführten Abklärungsschritte aus, um mit Sicherheit die Indikation für eine Behandlung bestimmen zu können? Die beiden eingangs beschriebenen Fallbeispiele entstammen der Kohorte der Bruderholz-Studie, einer prospektiven Verlaufsstudie Psychose-gefährdeter Patienten, die seit November 2002 an den Externen Psychiatrischen Diensten Bruderholz durchgeführt wird [1] und im April 2004 mit der Zusammenarbeit mit dem Kinder- und Jugendpsychiatrischen Dienst Baselland erweitert wurde [18]. Patienten werden entsprechend der Abb. 1  abgeklärt und entweder der Erstepisode-Gruppe, der Psychose-gefährdeten Gruppe oder – bei Fehlen von Kriterien der ersten beiden Gruppen – einer Patientenkontrollgruppe zugeteilt. Die Psychose-gefährdete Gruppe wird entsprechend obigen Kriterien in eine «frühe» und in eine «späte» Psychose-gefährdete Gruppe unterteilt.

Beide in den Fallbeispielen erwähnten Patienten gehörten initial der Psychose-gefährdeten



**Abbildung 1.**

Die Abklärung von schizophrenen Frühphasen. Die durchgezogene, braune Linie widerspiegelt einen in einer schizophrenen Psychose mündenden Verlauf. Die gestrichelten, blauen Linien stellen Variationen dar und sollen verdeutlichen, dass Individuen trotz vorübergehender Prodromi oder psychotischer Symptome einen günstigen Verlauf nehmen und remittieren können. Die gestrichelte, rote Linie stellt die im Falle einer schizophrenen Frühphase oftmals beobachteten, beträchtlichen Leistungseinbüssen dar (hier entsprechen höhere Kurvenwerte gemäss der Morbiditätsachse schlechteren Leistungen). Das hier abgebildete Abklärungsmodell wird in der Spezialsprechstunde Bruderholz für psychotische Frühphasen verwendet [18].

Gruppe an; Patient A aufgrund seines desorganisierten Denkens zur APPS-Gruppe (späte Prodromalphase), Patient B aufgrund des anhaltenden Derealisationserlebens zur Gruppe mit einem prädiktiven Basissymptom (frühe Prodromalphase). Bei Patient A stellte sich das Problem des anhaltenden Funktionsabfalls und der deutlichen Einbüssen bei der neuropsychologischen Abklärung. Doch zur Erfüllung der APPS- und BLIPS-UHR-Kriterien gemäss SIPS [10] sind diese Einbüssen nicht relevant, sondern die positiv-psychotischen Symptome wie Halluzinationen und paranoide Ideen. Auch wenn das desorganisierte Denken über die ersten Monate der Beobachtung nicht zunahm und der Patient weiterhin keine anderen floriden psychotischen Symptome zeigte, wurde beim Patienten aufgrund des andauernden Leistungsabfalls, der schlechten kognitiven Leistungen sowie des anhaltenden Leidensdrucks, der auch von der Familie mitgetragen wurde, nach mehreren Monaten der Beobachtung eine Psychose diagnostiziert und eine Behandlung mit niedrigdosierten atypischen Antipsychotika begonnen. Gemäss SIPS [10] hätte der Patient wohl noch längere Zeit die Psychosekriterien nicht erfüllt. Es stellt sich hier allerdings die wichtige klinische Frage, ob man warten soll, bis eindeutige «positive» psychotische Symptome auftreten, oder ob nicht – entsprechend z.B. einer Schizophrenia simplex –

eine erhebliche Präsenz von sogenannten «negativen» Symptomen (Funktionsabfall, Rückzug, Affektverflachung) genügt, um eine antipsychotische Behandlung zu beginnen. Es gelang bei Patient A tatsächlich, den Verlauf der sozialen Desintegration aufzuhalten und berufliche Wiedereingliederungsmassnahmen zu beginnen.

Bei Patient B bestand während vier Wochen Derealisationserleben bei Fehlen jeglicher anderer prädiktiver Basissymptome [14] oder SIPS-Kriterien [10]. In der neuropsychologischen Abklärung zeigten sich gute kognitive Leistungen. Der Patient wurde wöchentlich gesehen, während mit Schule und Familie vereinbart wurde, die bestehenden Schwierigkeiten, die dem Patienten aus seinem Derealisationserleben erwachsen, bestmöglich zu tolerieren. Nach vier Wochen kam es zu einer vollständigen Remission der Symptome des Patienten. Der vorliegende Zustand scheint durch den Konsum von Cannabis hervorgerufen worden zu sein. Es ist bekannt, dass Cannabis bei Psychose-vulnerablen Menschen psychotische Symptome auslösen kann (SWEPP organisierte am 17. Juni 2004 ein Symposium zum Thema Schizophrenie und Cannabis) [19]. Es stellte sich bei Patient B daher die Frage, ob Cannabis nun zu transitorischen oder zu bleibenden, sich eventuell verstärkenden Psychose-ähnlichen Symptomen führen würde.

**Tabelle 1. Folgende Zeichen könnten für eine beginnende Psychose sprechen.**

Einbussen der sozialen Leistungsfähigkeit
Früher problemlos bewältigte Aufgaben im Beruf, in der Schule/Ausbildung oder im Haushalt können ohne erkennbaren Grund nicht mehr oder nur noch ungenügend erfüllt werden.
Sozialer Rückzug
Rückzug von Freunden und Bekannten, das Alleinsein wird im Vergleich zu früher bevorzugt.
Gefühl des Andersseins
Der natürliche Kontakt mit dem Umfeld ist verändert. Die eigene Person, andere Menschen und die Umwelt werden irgendwie «anders» und fremd erlebt.
Störungen der Konzentration und Aufmerksamkeit
Neu aufgetretene Schwierigkeiten, sich zu konzentrieren, z.B. beim Fernsehen oder Lesen.
Störungen des Denkens
Schwierigkeiten des zielgerichteten und geordneten Denkens, Gefühl des zeitweiligen «Durcheinanders», das sich nicht kontrollieren lässt. Gefühl, dass zufällige Ereignisse auf die eigene Person bezogen sind.
Visuelle und akustische Wahrnehmungsveränderungen
Seltene Störungen des Sehens oder Hörens, z.B. Veränderungen von Farben, Formen, Gesichtern, Distanzen, evtl. auch Stimmenhören.
Falls eines oder mehrerer dieser Zeichen vorliegen, empfehlen wir die Kontaktaufnahme mit einem Experten Ihrer Region (s. <a href="http://www.SWEPP.ch">www.SWEPP.ch</a> ).
Für eine psychotische Erstepisode sprechen:
Halluzinationen
Wahnideen
Desorganisiertes Denken
Bizarres Verhalten

Eine antipsychotische Behandlung wäre, wie der Verlauf unterdessen also gezeigt hatte, nicht notwendig gewesen.

Beide Fälle machen einen wichtigen Punkt in der Abklärung solcher Patienten deutlich: Der Patient muss über längere Zeit begleitet und beobachtet werden, nicht nur, um Aufschluss über den weiteren Verlauf der Symptomatik und der Beschwerden des Patienten zu erlangen, sondern auch, um im Vertrauen mit dem Patienten und in enger Zusammenarbeit mit seiner Familie die bestmögliche, akzeptierte Therapiestrategie zu formulieren.

#### Internationale Studien

Die bisher veröffentlichten Daten sprechen dafür, dass bei Patienten, die sich in einem Psychose-nahen Stadium befinden, eine Intervention die Übergangsraten zu einer Psychose reduzieren kann (für detaillierte Angaben s. Kasten). Die bisher einzigen beiden randomisierten, kontrollierten medikamentösen Interventionsstudien [20, 23] zeigten in den ersten sechs Monaten einen Vorteil bezüglich Übergangsraten zugunsten der atypischen Antipsychotika. Nach weiteren sechs Monaten aber war dieser Unterschied im Vergleich zu herkömmlichen psychotherapeutischen Behandlungen nicht mehr signifikant. Auch die Wirkung von SSRIs und von Verhaltenstherapie wurde in Psychose-gefährdeten Individuen [24–28] untersucht.

#### Klinische Konsequenzen aus der bisherigen Datenlage

Welche Auswirkungen haben die zur Verfügung stehenden wissenschaftlichen Daten auf den klinischen Alltag und auf unsere Entscheidungspraxis, wann und wie wir bei Psychose-gefährdeten Individuen intervenieren sollen? Auf der einen Seite zeigen die Interventionsstudien, dass die Transitionsraten zu einer Psychose reduziert werden können. Allerdings scheint der Effekt eventuell kurzfristig zu sein. Aufgrund des bisherigen Wissens muss davon ausgegangen werden, dass auch ein Teil der früh behandelten Patienten eine psychotische Erstepisode erleiden wird. Man kann argumentieren, dass bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen diese Latenzzeit bisweilen von enorm hoher Bedeutung sein kann, nämlich z.B. dann, wenn diese jungen Menschen kurz vor Abschluss ihrer Ausbildung stehen und durch eine Behandlung, die eine psychotische Erstmanifestation zumindest «verschieben» würde, ihre Ausbildung beenden könnten. Junge Menschen ohne abgeschlossene Ausbildung haben einen weitaus schwierigeren Stand, sich in die Berufswelt zu integrieren. Zudem erreicht die frühe Intervention oftmals noch Menschen mit der Fähigkeit zur Einsicht betreffend Krankheit und Behandlungsbedürftigkeit, was häufig bei psychotischer Erstmanifestation nicht mehr gewährleistet ist [30].

Auf der anderen Seite zeigen die bekannten Transitionsraten von etwa 20–50% innerhalb der ersten 12 Monate, dass in diesem Zeitintervall mit 50–80% falsch-Positiven gerechnet werden muss. Diese nicht unbedeutende Zahl hat in den letzten Jahren zu einer anhaltenden und kritischen Diskussion um die Rechtfertigung des Einsatzes von Antipsychotika geführt, die nicht selten mit Nebenwirkungen (Gewichtszunahme, Sedation, Bewegungsstörungen) einhergehen, welche gerade bei Jugendlichen bereits in tieferen Dosierungen auftreten können. Ob sich die Zahl der falsch-Positiven in den nachfolgenden Jahren weiter reduziert, ist offen und unbeantwortet. Sie zeigt aber auf, wie heterogen diese Psychose-gefährdeten Zustände oder Prodromalphasen sind, und dass der Begriff «ultra high-risk» wohl nicht wirklich zutrifft. Schliesslich wird auch deutlich, dass frühe Erkennung und Intervention nicht bei allen Patienten, bei welchen ein Psychose-gefährdeter Zustand diagnostiziert wurde, erfolgreich ist.

Der klinische Alltag lehrt uns, dass Psychose-gefährdete Patienten einer Behandlung im weiteren Sinne bedürfen [31]. Die Reduktion der Transitionsraten von etwa 40% in den ersten Studien zu etwa 20% in den späteren Studien dürfte zu einem nicht unwesentlichen Anteil damit zusammenhängen, dass die Patienten in den Studien engermaschiger untersucht werden, was zumindest teilweise auch therapeutischen

## Internationale Studien

### Melbourne

Die 1994 in Melbourne eröffnete «PACE clinic» (Personal Assessment and Crisis Evaluation) führt seit einigen Jahren randomisierte, kontrollierte Interventionsstudien durch. In einer Studie wurde in 59 UHR-Patienten der Effekt von niedrig-dosiertem Risperidon zusammen mit Verhaltenstherapie im Vergleich zu «needs-based»-Behandlung in bezug auf den Übergang in eine psychotische Erstmanifestation untersucht. Nach sechsmonatiger Behandlungsdauer wurde bei 10% der Patienten aus der ersten Studiengruppe und bei 36% der Patienten aus der zweiten Studiengruppe ein Übergang in eine Psychose gefunden. Dieser signifikante Effekt ging nach weiteren 6 Monaten Follow-up verloren [20]. In einer anderen PACE-Studie werden Patienten bis Ende 2005 rekrutiert und in folgende drei Studiengruppen randomisiert: antipsychotische Medikation und Verhaltenstherapie, Plazebo und Verhaltenstherapie, sowie Plazebo und stützende Gesprächstherapie [21].

### New Haven

Die PRIME-Studie (Prevention through Risk Identification, Management and Education) begann 1997 in New Haven [22], 1999 wurden Forschungsgruppen in North Carolina, Toronto and Calgary einbezogen. Diese erste randomisierte, Plazebo-kontrollierte Doppelblind-Studie, welche die Wirkung von Olanzapin im Vergleich zu Plazebo bei UHR-Patienten untersuchte, wurde 2003 abgeschlossen. Die endgültigen Resultate sind noch nicht publiziert worden. Im ersten Studienjahr kam es unter insgesamt 60 Patienten bei 16 Patienten (27%) zu einer psychotischen Transition, wobei 11 Patienten der Plazebo- und 5 Patienten der Medikationsgruppe entstammten [23]. Derzeit wird in den erwähnten «PRIME clinics» eine prospektive Multi-Zenter-Kohortenstudie (PREDICT) durchgeführt.

### New York

Das «RAP program» (Recognition and Prevention) begann 1998 und untersucht Psychose-gefährdete («genetic risk» und «clinical high-risk [CHR]») Patienten in naturalistischen, prospektiven Studien, in welchen die Intervention nicht spezifiziert ist, sondern den üblichen klinischen Erfahrungen entspricht. Patienten werden aufgrund ihrer Symptomatologie in drei verschiedene Gruppen eingeteilt: CHR- (unspezifische, abgeschwächte Negativsymptome); CHR+mod (moderate abgeschwächte Positiv-Symptome) und CHR+sev (ernsthafte abgeschwächte Positiv-Symptome ohne psychotische Ausprägung) [24]. Im Gegensatz zu anderen Studien untersucht RAP auch Patienten mit ausschliesslich abgeschwächter Negativ-Symptomatik wie z.B. sozialer Rückzug, Antriebslosigkeit und sozialem Leistungsabfall. Die bisherigen Studienergebnisse scheinen darauf hinzuweisen, dass die optimale Behandlung für jede einzelne dieser Gruppen unterschiedlich ist. Beispielsweise konnten günstige Resultate unter einer Behandlung mit SSRIs in der CHR+mod-Gruppe gezeigt werden [24, 25].

### Manchester

Die EDIE-Studie (Early Detection and Intervention Evaluation) in Manchester untersucht den Effekt von Verhaltenstherapie im Vergleich zu monatlichen Kontrollgesprächen auf die psychotischen Transitionsraten bei Psychose-gefährdeten Patienten. Die Verhaltenstherapie wurde während 6 Monaten angeboten, die monatlichen Kontrollgespräche während 12 Monaten. Ein signifikant günstiger Effekt durch die Verhaltenstherapie konnte nachgewiesen werden. Von 58 Patienten kam es bei 2 Patienten (6%) aus der ersten Studiengruppe und bei 5 Patienten (22%) aus der zweiten Studiengruppe zu einer psychotischen Erstmanifestation [26].

### Köln

Das Früherkennungs- und Therapiezentrum für psychotische Krisen (FETZ) wurde 1997 in Köln eröffnet und klärt Psychose-gefährdete Patienten seit Oktober 1998 systematisch ab. Seit Januar 2000 wird standardisierte Behandlung im Rahmen der Multi-Zenter-Studien (Bonn, Düsseldorf, München) des deutschen Kompetenznetzwerks angeboten [12]. Sowohl die frühe als auch die späte Prodromalphase (Einteilung gemäss obengenannter Kriterien) werden untersucht. In der frühen Prodromalphase wird der Effekt von klinischen Gesprächen versus Verhaltenstherapie untersucht. Die Intervention wird während 12 Monaten angeboten und umfasst Einzel- sowie Gruppentherapie, Computer-gestütztes kognitives Training sowie Psychoedukation für die Familien [27, 28]. Es ist geplant, insgesamt 200 Patienten zu untersuchen. Obwohl die endgültigen Resultate noch nicht publiziert wurden, deuten vorläufige Ergebnisse einen günstigen Effekt der kombinierten Interventionsgruppe an. In dieser Gruppe erfolgte bei 5,5% der Patienten ein Übergang in entweder eine späte Prodromalphase oder eine psychotische Erstepisode im Vergleich zu 14,8% der Patienten in der Kontrollgruppe. Die späte Prodromalphase wird im Rahmen einer kontrollierten, randomisierten Studie untersucht. Klinische Gespräche werden alleine oder in Kombination mit antipsychotischer Medikation angeboten [29]. Bislang liegen in diesem Studienteil noch zu wenig Daten vor, um verlässliche Angaben machen zu können.

Charakter haben kann. Wichtig scheint in jedem Fall, die Situation mit dem Patienten und seiner Familie, allenfalls auch mit seinen schulischen und beruflichen Bezugspersonen, ernst zu nehmen und genau zu beobachten. Die Heterogenität dieser Zustandsbilder verlangt von Klinikern und Therapeuten aber auch, dass nicht nur auf drohende Dekompensationen «gewartet» wird, sondern – ganz besonders im jugendlichen Alter – dass solche Zustandsbilder auch in ihrer entwicklungsgeschichtlichen und psychodynamischen Dimension verstanden werden und eine Wirkung gesunder innerpsychischer Prozesse «zugemutet» werden kann.

### Aussichten

Die obigen Ausführungen können zu zwei wesentlichen Punkten zusammengefasst werden, die gesundheitspolitisch von Relevanz sind. Zum einen müsste dem nachgewiesenen Bedarf [3–5] nach gemeindenahen, niederschweligen Spezialsprechstunden Rechnung getragen werden, damit eine genaue differentialdiagnostische Abklärung von Patienten vorgenommen werden kann. Zum anderen legen die zur Verfügung stehenden Arbeiten nahe, dass nicht nur längerfri-

stige, prospektive Studien durchgeführt werden, sondern dass diese auch vergleichbare Instrumente verwenden müssen. Um den Verlauf Psychose-gefährdeter Zustandsbilder längerfristig besser verstehen und die Frage nach Indikation, Art und Zeitpunkt einer Behandlung genauer beantworten zu können, ist eine Replizierbarkeit der einzelnen Studien unentbehrlich. Eine solche Replizierbarkeit bietet sich gerade in Netzwerkstudien an, die den Vorteil haben, ein grösseres Einzugsgebiet zu umfassen und damit eine höhere Kohorte von untersuchten Patienten einzuschliessen [11].

SWEPP (Swiss Early Psychosis Project) organisiert zum Thema der Erkennung und Behandlung psychotischer Frühphasen am 16. Juni 2005 in Zürich ein Symposium mit internationalen Experten (kostenlose Anmeldung: [www.SWEPP.ch](http://www.SWEPP.ch)). Ebenso führt SWEPP im Rahmen ihres Zieles, die Früherkennung psychotischer Erkrankungen landesweit zu fördern, im ersten Halbjahr 2005 eine Reihe von Seminaren zum Erlernen von SPI-A [15] und SIPS [10] durch. Zudem hat SWEPP im Rahmen einer landesweiten Befragung der psychiatrischen Institutionen die spezialisierten Angebote hierzulande erfasst und auf ihrer Homepage öffentlich zugänglich gemacht.

### Literatur

- Simon AE, Berger GE, Dvorsky DN, Bösch J, Umbricht DS. Früherkennung schizophrener Psychosen: Ist das bestehende System ausreichend? *Schweiz Med Forum* 2003;3: 1079–82.
- Kendrick T, Burns T, Freeling P. Randomised controlled trial of teaching general practitioners to carry out structured assessments of their long term mentally ill patients. *BMJ* 1995;311:93–7.
- Simon AE, Umbricht D. The International GP Study on Early Psychosis (IGPS). *Schizophr Bull* 2005;31:551.
- Simon AE, Lauber C, Ludewig K, Braun-Scharm H, Umbricht S. General practitioners and schizophrenia: results from a national survey. *Br J Psychiatry* 2005 (in press).
- Lauber C, Rössler W. Relatives and their attitude to early detection of schizophrenic psychosis. *Psychiatric Bulletin* 2003; 27:134–6.
- Yung A, McGorry P, McFarlane C, Jackson H, Patton C, Rakkar A. Monitoring and Care of Young People at Incipient Risk of Psychosis. *Schizophr Bull* 1996;22:283–303.
- Cornblatt B, Lencz T, Smith C, Correll C, Auther A, Nakayama E. The Schizophrenia Prodrome Revisited: A Neurodevelopmental Perspective. *Schizophr Bull* 2003;29: 633–51.
- Larsen TK. The use of concepts in relation to early intervention in psychosis: a critical discussion. In: McDonald C, Schulze K, Murray RM, Wright P, eds. *Challenging the Orthodox*. London: Taylor&Francis; 2004. p. 91–8.
- Yung A, Phillips L, McGorry P, Ward J, Donovan K, Thompson K. Comprehensive Assessment of At Risk Mental States. Melbourne: University of Melbourne, Department of Psychiatry; 2002.
- Miller T, McGlashan T, Rosen J, Somjee L, Markovich P, Stein K, et al. Prospective Diagnosis of the Initial Prodrome for Schizophrenia Based on the Structured Interview for Prodromal Syndromes: Preliminary Evidence of Interrater Reliability and Predictive Validity. *Am J Psychiatry* 2002; 159:863–5.
- Ruhrmann S, Birchwood M, Linszen D, Salokangas RKR, Vázquez-Barquero JL, Schultze-Lutter F, et al. EPOS – the European Prediction of Psychosis Study. An integrative approach to early recognition and intervention in Europe. Study Rationale and Design. *Br J Psychiatry* 2005 (in press).
- Häfner H, Maurer K, Ruhrmann S, Bechdolf A, Klosterkötter J, Wagner M, et al. Early detection and secondary prevention of psychosis: facts and visions. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2004;254:117–28.
- Gross G, Huber G, Klosterkötter J. *Bonn Scale for the Assessment of Basic Symptoms – BSABS*. Berlin: Springer, 1987.
- Klosterkötter J, Hellmich M, Steinmeyer E, Schultze-Lutter F. Diagnosing Schizophrenia in the Initial Prodromal Phase. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:158–64.
- Schultze-Lutter F, Wieneke A, Picker H, Rolff Y, Steinmeyer EM, Ruhrmann S, et al. The Schizophrenia Prediction Instrument, Adult version (SPI-A). *Schizophr Res* 2004;70 (Suppl.):76–7.
- Kay S. *Positive and Negative Syndromes in Schizophrenia. Assessment and Research*. New York: Brunner-Mazel, 1991.
- Cannon-Spoor HE, Potkin G, Wyatt RJ. Measurement of premorbid adjustment in chronic schizophrenia. *Schizophr Bull* 1982;8:470–84.
- Simon AE, Umbricht D and the IGPS Group (2004). Early psychosis in primary care: implications of the International GP Study (IGPS) on service development. *Schizophr Res* 2004;70(1 Suppl.):3–175.
- Simon AE, Lauber C, Ludewig K, Umbricht DS. Cannabis und Psychose. *Schweiz Med Forum* 2004;4:636–9.
- McGorry P, Yung A, Phillips L, Yuen H, Francey S, Cosgrave E, et al. 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;59:921–8.
- McGorry PD, Yung AR, Phillips LJ. The «Close-in» or Ultra High-Risk Model: A Safe and Effective Strategy for Research and Clinical Intervention in Prepsychotic Mental Disorder. *Schizophr Bull* 2003;29:771–90.
- McGlashan T, Zipursky R, Perkins D, Addington J, Miller T, Woods S, et al. The PRIME North America randomized double-blind clinical trial of olanzapine versus placebo in patients at risk of being prodromally symptomatic for psychosis. I. Study rationale and design. *Schizophr Res* 2003;61:7–18.

Korrespondenzadresse:  
Dr. med. Andor E. Simon  
Präsident SWEPP  
Spezialsprechstunde Bruderholz  
zur Abklärung und Behandlung  
psychotischer Frühphasen  
Externe Psychiatrische Dienste  
Bruderholz  
CH-4101 Bruderholz  
[andor.simon@tiscalinet.ch](mailto:andor.simon@tiscalinet.ch)

- 23 McGlashan TH, Zipursky R, Perkins D, Addington J, Miller T, Woods S, et al. Pharmacotherapy in the prodromal phase of first psychosis: results and implications. *Schizophr Res* 2004;70(1 Suppl.):6.
- 24 Cornblatt B, Lencz T, Smith C, Correll C, Auther A, Nakayama E. The Schizophrenia Prodrome Revisited: A Neurodevelopmental Perspective. *Schizophr Bull* 2003;29: 633-51.
- 25 Cornblatt B, Lencz T, Obuchowski M. The schizophrenia prodrome: treatment and high-risk perspectives. *Schizophr Res* 2002;54:177-86
- 26 Morrison AP, French P, Walford L, Lewis SW, Kilcommons A, Green J, et al. Cognitive therapy for the prevention of psychosis in people at ultra-high risk. Randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2004;185:291-7.
- 27 Bechdolf A, Maier S, Knost B, Wagner M, Hambrecht M. Psychologisches Frühinterventionsprogramm bei psychosefernen Prodromen. *Nervenarzt* 2003;74:436-9.
- 28 Bechdolf A, Wagner M. Cognitive-behavioural therapy in the pre-psychotic phase: an exploratory study. *Schizophr Res* 2003;60(suppl.):319.
- 29 Ruhrmann S, Schultze-Lutter F, Klosterkötter J. Early detection and intervention in the initial prodromal phase of schizophrenia. *Pharmacopsychiatry* 2003;36(suppl. 3): 162-7.
- 30 Simon AE, Berger GE, Giacomini V, Ferrero F, Mohr S. Insight, symptoms and executive functions in schizophrenia. *Cognitive Neuropsychiatry* 2005 (in press).
- 31 Merlo MCG, Perris C, Brenner HD. Cognitive therapy with schizophrenic patients. The evolution of a new treatment approach. Göttingen: Hogrefe & Huber Verlag; 2002.