



In Zusammenarbeit  
mit der Bayerischen  
Landesärztekammer



© Photocreo Bednarik / Adobe Stock

Prävention der Schizophrenie

# Psychotische Störungen früh erkennen und früh behandeln

Anke Brockhaus-Dumke – Alzey

Die Haltung eines therapeutischen Nihilismus bei schizophrenen Psychosen ist glücklicherweise als überholt anzusehen. Wissenschaftliche Evidenz aus den verschiedensten Bereichen, unter anderem zu genetischen und epigenetischen Ursachen sowie psychologischen und sozialen Einflussfaktoren, ermöglicht heute zahlreiche Ansatzpunkte, um den Ausbruch der Erkrankung zu verhindern (Primärprävention) beziehungsweise den Verlauf der Erkrankung günstig zu beeinflussen und Rezidive zu verhindern (Sekundärprävention).

Der aktuelle Kenntnisstand zur Entwicklung der Schizophrenie und zur Wirksamkeit von präventiven Interventionen ermöglicht es, auch bei psychotischen Erkrankungen die Therapie verstärkt um präventive Maßnahmen zu ergänzen. Der Ausbau präventiver Strategien ist vor dem Hintergrund der erheblichen Belastungen durch schizophrene und andere psychotische Störungen von großer Bedeutung. Diese Belastungen betreffen das Individuum, weil durch die Psychopathologie mit kognitiven, energetischen und sozialen Einschränkungen subjektives Leiden, Störungen der zwischenmenschlichen Beziehungen sowie der Lebensgestaltung, zum

Beispiel im Hinblick auf produktive Arbeit verursacht werden. Darüber hinaus entstehen auch für die Gesellschaft erhebliche Belastungen, weil diese Erkrankungen im frühen Erwachsenenalter beginnen und auch heute noch häufig zu einem hohen Versorgungsaufwand und zu volkswirtschaftlichem Produktivitätsverlust führen.

Die Schizophrenie ist eine der Hauptursachen für verlorene Lebensjahre (DALYs). In der Rangfolge der psychiatrischen und neurologischen Erkrankungen liegt sie weltweit auf Platz 3 und damit noch vor den bipolaren affektiven Störungen und den Demenzen [1]. In einer europäischen Studie liegt sie auf Platz 7

der psychiatrischen und neurologischen Krankheitsursachen für DALYs und damit trotz der vergleichsweise geringen Prävalenz deutlich vor den sehr viel häufigeren Angststörungen, Depressionen und alkohlassoziierten Erkrankungen [2]. Vor diesem Hintergrund sollten die präventiven Bemühungen weiter verstärkt werden.

### Primäre und sekundäre Prävention

Primärprävention dient dazu, den Ausbruch einer Erkrankung zu verhindern oder zumindest zu verzögern. Sekundärprävention hat zum Ziel, den Verlauf der Erkrankung günstig zu beeinflussen und Verschlimmerung oder Rezidive zu verhindern. An diesen Begriffsdefinitionen wird deutlich, dass sich Überlappungen zu dem Begriff der Therapie ergeben. Bei der Definition von Behandlungsbedarf spielen nicht nur pathologische Funktionsstörungen im Sinne eines medizinischen Krankheitsbegriffs eine Rolle, sondern vielmehr das dadurch bedingte Ausmaß von persönlichem Leiden und von Störungen der Teilhabe am Leben.

Bei dieser schwellenbasierten Definition psychischer Störungen ist es eine gesellschaftliche Aufgabe im Sinne eines normativen Prozesses [3], die Schwelle für Behandlungsbedarf ebenso wie die Schwelle für Präventionsbedarf auszuhandeln. Dieser Aushandlungsprozess sollte auf dem Boden empirischer Evidenz stattfinden, die im Folgenden zusammenfassend dargestellt wird.

### Universale, selektive und indizierte Prävention

- ▶ Unter universaler Primärprävention versteht man Versorgungs- und Unterstützungsangebote für die Allgemeinbevölkerung zur Verminderung eines Erkrankungsrisikos.
- ▶ Als selektive Primärprävention werden Maßnahmen zusammengefasst, die das Erkrankungsrisiko in Gruppen mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko senken sollen.
- ▶ Die indizierte Prävention bezieht sich auf Einzelpersonen, bei denen ein individuell erhöhtes Erkrankungsrisiko festgestellt wurde (▶Abb. 1) [4].

Voraussetzung für alle Präventionsmaßnahmen ist eine evidenzbasierte Identifikation von Risikofaktoren sowie der Nachweis der Effektivität der Präventionsmaßnahmen. Sowohl in der Identifikation von Risikofaktoren und der Entwicklung von Risiko-Scores als auch im Nachweis der Effektivität von Maßnahmen sind in den vergangenen zehn Jahren erhebliche Erkenntnisfortschritte erzielt worden.

### Resilienz- und Risikofaktoren

Aus dem zunehmend wachsenden Kenntnisstand zur Ätiologie und Pathogenese der Schizophrenie werden aktuell die folgenden Risiko- und Resilienz-faktoren als bedeutsam angesehen:

### Genetische Faktoren

Zahlreiche schizophrenieassoziierte Genorte mit Bezug zu Gehirn und Immunfunktionen konnten in den letzten Jahrzehnten identifiziert werden [5]. Zu den gut bestätigten Risikofaktoren für Schizophrenie gehört unter anderem das Gen für den immunologisch relevanten Komplementfaktor C4A, der an der Regulation des Abbaus von axonalen Verbindungen während der Kindheit und Adoleszenz („synaptic pruning“) beteiligt ist. Ein überschießender Abbau neuronaler Verbindungen geht dem Ausbruch der Schizophrenie voraus [6].

Weitere, mehrfach bestätigte Risikogene regulieren Genexpressionen (z. B. IR 137) oder kodieren für Ionenkanäle (z. B. CACNA1C und CACNB2) beziehungsweise für Enzyme (z. B. COMT) [7]. Von dieser hochkomplexen Forschung werden insbesondere pathogenetisch aufschlussreiche und für die Therapieentwicklung fruchtbare Einsichten erwartet.

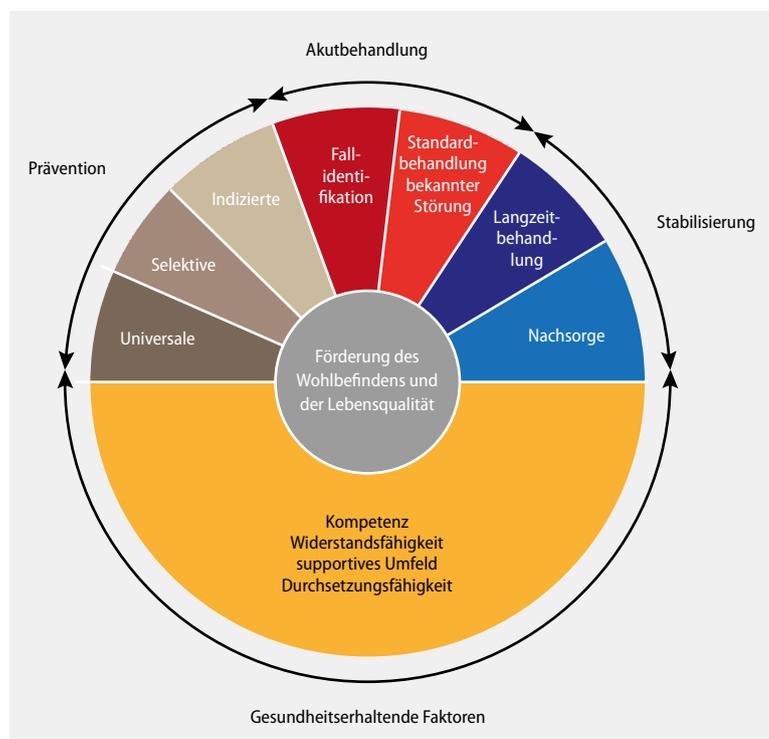
In weiter Ferne scheint jedoch noch die Entwicklung genetischer Risikoscores für eine individuelle Risikoeinschätzung und auch die Identifikation von protektiven genetischen Faktoren (Resilienz-faktoren) zu liegen.

### Umweltbedingte Faktoren

Das vor 30 Jahren etablierte Vulnerabilitäts-Stress-Bewältigungsmodell nach Nuechterlein 1987 [8] wurde bereits sowohl auf protektiven wie risikoe erhöhenden Faktoren aufgebaut. Damals wurde vor allem auf ungünstige Einflüsse eines kritischen,

Primärprävention: Verhinderung des Ausbruchs einer Erkrankung

Sekundärprävention: Verhinderung von Verschlimmerung oder Rezidiven einer Erkrankung



1 Präventionsstrategien (mod. nach [4])

emotional aufgeladenen Familienklimas, einer überstimulierenden sozialen Umwelt und auf Belastungen durch stresserzeugende Lebensereignisse als Risikofaktoren fokussiert. Als umweltbedingte Schutzfaktoren wurden unterstützende psychosoziale Interventionen und konstruktive Problemlösungsstrategien in der Familie angesehen. Dieses grundsätzliche Modell hat auch heute noch Bestand, die Kenntnisse über einzelne Faktoren haben deutlich zugenommen. Nach einer langen Periode der (genetischen) Risikoforschung wird heute der Fokus stärker auf protektive Faktoren und Resilienz gelegt. Insbesondere die Bewältigungsmöglichkeiten von Stresserfahrungen erhöhen die Resilienz gegenüber der Entwicklung einer Psychose.

Resilienzfaktoren:  
soziale Kompetenz, konstruktive Problemlösungsstrategien, Kenntnis individueller Risikosituationen, Selbstfürsorge, zum Beispiel geregelter Schlaf, Tagesstruktur

Die zweite wesentliche Theorie zur Entwicklung der Schizophrenie, die Hirnentwicklungsstörungstheorie von Canon et al. (2003) [9], stellt die risikosteigernden Auswirkungen von pränatalen Schwangerschafts- und perinatalen Geburtskomplikationen in den Vordergrund. Vor allem im zweiten Trimester der Schwangerschaft ist die embryonale Hirnentwicklung besonders empfindlich für schädigende Einflüsse. So können beispielsweise Virusinfektionen der Mutter zu neuronalen Migrationsstörungen in der embryonalen Entwicklung führen.

Aversive frühkindliche Erfahrungen wie Vernachlässigung, Missbrauch und interpersonelle Traumatisierung führen über epigenetische Mechanismen (wie Methylierung und Histonmodifikation) zur Unterdrückung der Expression von spezifischen Glukokortikoidrezeptorgenen und damit zu einer unter Umständen lebenslang erhöhten Stressempfindlichkeit [10]. Diese sozialen Stressfaktoren wie Vernachlässigung im Elternhaus oder Demütigung durch Geschwister oder andere überlegene Personen („Bullying“) sollen zirka 33 % der Erkrankungsfälle erklären [11].

Zu den mittlerweile am besten abgesicherten umweltbedingten Risikofaktoren gehören das Aufwachsen und das Leben in Großstädten und der Drogenkonsum. Ein weiterer Risikofaktor scheint der Vitamin-D-Mangel in der pränatalen Entwicklung zu sein [11]. Das relative Lebenszeitrisiko, also die Wahrscheinlichkeit, im späteren Leben irgendwann an einer schizophrenen Störung zu erkranken, steigt durch das Aufwachsen in Großstädten um das Zweibis Dreifache [7]. Nach neueren Daten werden durch den Risikofaktor Urbanität 35 % der Erkrankungsfälle erklärt [11].

Als Ursachen für das erhöhte Schizophrenierisiko bei Aufwachsen in einer Großstadt werden verschiedene Faktoren diskutiert. Dazu zählen unter anderem der erhöhte soziale Stress in Großstadumgebung und immunologische Faktoren wie ein erhöhtes Risiko für Virusinfektionen während der Schwangerschaft, aber auch eine verminderte Exposition gegenüber immunstimulierenden Faktoren, wie dies zum Beispiel auch für das gehäufte Auftre-

ten von Asthma bei in Städten aufgewachsenen Kindern nachgewiesen ist [12].

### Persönliche Faktoren

Als persönliche Vulnerabilitätsfaktoren gelten nach dem Modell von Nuechterlein [13] folgende Faktoren: die dopaminergen Funktionsstörungen, eine verminderte Verarbeitungskapazität, die autonome Überreaktion auf aversive Stimuli sowie schizotype Persönlichkeitsmerkmale. Als protektive Faktoren in diesem Modell gelten gute Copingstrategien im Umgang mit Stress, gute Selbsthilfefähigkeiten sowie die Akzeptanz einer antipsychotischen Medikation [13].

Die dopaminergen Funktionsstörungen im präfrontalen Kortex und im limbischen System sind nach heutigen Erkenntnissen als gemeinsame Endstrecke in einem neuronalen System zu betrachten, das durch verschiedene Transmittersysteme bestimmt wird. Große Bedeutung hat in den letzten Jahren das glutamaterge System sowie das Cannabinoidsystem erlangt. Die Glutamathypothese der Schizophrenie integriert Befunde, nach denen eine Funktionsstörung der NMDA-Rezeptoren über Störungen der kortikolimbischen Funktionen vor allem zu den kognitiven und Negativsymptomen der Schizophrenie wesentlich beiträgt [14].

Das endogene Cannabinoidsystem ist wesentlich an der Feinregulation der tonischen und phasischen Dopaminausschüttung beteiligt. Insbesondere im präfrontalen Kortex wird über den CB1-Rezeptor die Dopaminfreisetzung stimuliert, die durch die enzymatische COMT-Aktivität reguliert wird. Vor dem Hintergrund dieser Zusammenhänge zwischen Endocannabinoidsystem und dopaminergem Regulation werden sowohl die Entwicklung psychotischer Symptome als auch der kognitiven Veränderungen wie Störungen des verbalen Gedächtnisses, der Wortflüssigkeit und des Antriebs bei Schizophrenieerkrankten sowie bei vielen der langjährigen Cannabiskonsumern verständlich [15]. Das Risiko für psychotische Symptome unter Cannabiskonsum, vermittelt über Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC), hängt mit dem COMT-Polymorphismus zusammen. Personen, die zwei Kopien des Methioninallels tragen, reagieren weniger empfindlich auf die dopaminergen Auswirkungen des THC [16]. Interessanterweise zeigen sich hier geschlechtsspezifische Unterschiede, wobei früher Cannabismissbrauch vor allem bei männlichen Jugendlichen mit einer Abnahme der Kortexdicke und einem erhöhten Psychoserisiko in Zusammenhang steht [17]. Das relative Lebenszeitrisiko für die Schizophrenie steigt durch Cannabiskonsum um das Zweibis Vierfache [7]. Nach neueren Daten erklärt der Cannabiskonsum 14 % der Erkrankungsfälle [11].

Die genetischen und umweltbedingten Resilienz- und Risikofaktoren, aber auch die persönlichen Faktoren sind nicht störungsspezifisch, sondern erhöhen

das Risiko auch für andere psychische Erkrankungen wie bipolare und depressive Störungen, oder Angststörungen. Diese Risiko- und Schutzfaktoren sind nicht als isolierte Einflussgrößen zu betrachten. Vielmehr wird das individuelle Risiko einer betroffenen Person durch die Wechselwirkung zwischen genetischen Risikokonstellationen, Umwelteinflüssen und persönlichen Faktoren bestimmt.

Die Empfindlichkeit gegenüber ungünstigen Umweltfaktoren, zum Beispiel dem Aufwachsen in Großstädten oder dem Cannabiskonsum, nimmt signifikant zu, wenn bei den Betroffenen ein erhöhtes genetisches Risiko für psychotische Störungen besteht oder wenn zusätzlich ungünstige Einflüsse während der Schwangerschaft hinzugekommen sind.

### Definition klinischer Risikokriterien

Die anlagebedingte beziehungsweise epigenetisch erworbene Störanfälligkeit kann in der späten Adoleszenz und dem frühen Erwachsenenalter durch Stressoren zu einer Überforderung der Selbstregulation führen. Wenn die jeweiligen Bewältigungsfähigkeiten nicht ausreichen, kommt es zu ersten Symptombildungen. Die retrospektive Frühverlaufsforchung hat gezeigt, dass das prodromale Entwicklungsstadium zwischen der prämorbid Störanfälligkeit und dem Krankheitsausbruch durchschnittlich fünf Jahre dauert und in mehr als drei Viertel aller Fälle in eine spätere Psychoseentwicklung mündet [18].

Bei prospektiver Betrachtung münden jedoch bei Weitem nicht alle derartigen initialen Syndrome in das Vollbild einer schizophrenen oder anderen psychotischen Störung. Deshalb wurde der deterministische Prodrombegriff inzwischen durch das probabilistische Konzept eines klinischen Hochrisikostadiums für Psychosen ersetzt [19]. Dieses Hochrisikostadium für Psychosen ist aus zwei wissenschaftlichen Entwicklungslinien hervorgegangen. Auf der deutschen phänomenologisch-psycho-pathologischen Tradition fußt das Konzept der Basissymptome (BS). Hierbei handelt es sich um detaillierte Beschreibungen der vollständig auf der Selbstwahrnehmung des Betroffenen beruhenden Schilderung der Symptome.

Die zweite, mehr pragmatisch orientierte internationale Entwicklungslinie nutzt abgeschwächte oder flüchtige psychotische Symptome und die Schizotypie-Merkmaldefinitionen des DSM für die Beschreibung der Ultrahochrisikokriterien (UHR). Während die Basissymptome sich phänomenologisch qualitativ noch ganz eindeutig von psychotischer Positivsymptomatik unterscheiden, handelt es sich bei den attenuierten Positivsymptomen und flüchtigen psychotischen Symptomen nur noch um quantitativ graduell verminderte Symptome der Psychose.

### Basissymptomkriterien (►Tab. 1)

In der großen prospektiven Untersuchung der initialen Basissymptome an 385 Risikopersonen (Cologne Early Recognition Project [CER]) zeigte

## T1 Basissymptomkriterien (BS) [mod. nach [7]]

### Kognitiv perzeptive Basisstörungen (COPER)

Vorliegen von  $\geq 1$  der folgenden zehn Basissymptome mit einem mehrfachen Auftreten (SPI-CY Score  $\geq 3$ ) innerhalb der letzten drei Monate und einem erstmaligen Auftreten  $\geq 12$  Monate zuvor:

- ▶ Gedankeninterferenz (D. 9)
- ▶ Zwangähnliches Perseverieren bestimmter Bewusstseinsinhalte (D. 14)
- ▶ Gedankendrängen, -jagen (D. 10)
- ▶ Gedankenblockierung (D. 15)
- ▶ Störung der rezeptiven Sprache (D. 11)
- ▶ Störung der Diskriminierung von Vorstellungen und Wahrnehmungen, Fantasie- und Erinnerungsvorstellungen (B. 1)
- ▶ „Subjekt Zentrismus“, Eigenbeziehungstendenzen (B. 2)
- ▶ Derealisation (B. 7)
- ▶ Optische Wahrnehmungsstörungen, exklusiv Überempfindlichkeit und Verschwommensehen (B. 3, O. 1)
- ▶ Akustische Wahrnehmungsstörungen, exklusiv Überempfindlichkeit (B. 4.2, B. 5)

### Kognitive Basisstörungen (COGDIS)

Vorliegen von  $\geq 2$  der folgenden 9 Basissymptome mit einem mehrfachen Auftreten (SPI-CY Score  $\geq 3$ ) innerhalb der letzten 3 Monate:

- ▶ Beeinträchtigte Fähigkeit, die Aufmerksamkeit zu spalten (D. 8)
- ▶ Gedankeninterferenz (D. 9)
- ▶ Gedankendrängen, -jagen (D. 10)
- ▶ Gedankenblockierung (D. 15)
- ▶ Störung der rezeptiven Sprache (D. 11)
- ▶ Störung der expressiven Sprache (D. 12)
- ▶ „Subjekt Zentrismus“, Eigenbeziehungstendenzen (B. 2)
- ▶ Störung der Symbolerfassung (D. 7)
- ▶ Fesselung (Bannung) durch Wahrnehmungsdetails (O. 2)

Die in Klammern angegebenen Kategorien beziehen sich auf das ursprüngliche Untersuchungsinstrument, die Basis-Symptomskala (BSABS) [22].

sich, dass initial überwiegend affektive, vor allem depressive Veränderungen dominieren, es unter den ersten Symptombildungen jedoch eine Gruppe mit hoher Vorhersagekraft für spätere schizophrene Psychosen gibt. Diese kognitiven Beeinträchtigungen der Denk-, Sprach- und Wahrnehmungsprozesse kamen bei mehr als einem Viertel der Betroffenen vor. Sie besaßen eine Spezifität von  $> 85\%$  sowie eine positive prädiktive Stärke von  $> 70\%$ . Die falsch positive Vorhersagerate lag mit  $< 7,5\%$  sehr niedrig [20].

Nach einer systematischen Überprüfung in einer neuen prospektiven Prädiktionsstudie an 146 Risikopersonen über einen Zeitraum von 24 Monaten führten diese Ergebnisse zur Formulierung der heute allgemein anerkannten Basissymptomkriterien für das Hochrisikostadium [21]. Der kognitiv-perzeptive Kriteriensatz der BS (COPER) ist mit einer sensitiveren Prädiktionsleistung verbunden, der rein kognitive Kriteriensatz (COGDIS) mit einer spezifischeren Präventionsleistung.

Die Übergangsraten nach 24 Monaten sind bei beiden Kriteriensätzen nahezu identisch (COPER 32,9%, COGDIS 33,1%). Für die valide und reliable Erhebung der BS steht mit dem Schizophrenia Proneness Instrument ein in viele Sprachen transformiertes Untersuchungsinstrument zur Verfügung, das in einer „Adult“-Version für Erwachsene (SPI-A) und einer „Child and Youth“-Version (SPI-CY) vorliegt.

Klinische Risikokriterien für schizophrene Psychosen basieren auf der speziellen Psychopathologie. Man unterscheidet Basissymptomkriterien und Ultrahochrisikokriterien.

## T2 *Ultrahochrisikokriterien (UHR) [19, 24]*

### Attenuierte psychotische Symptome (APS):

Vorliegen von  $\geq 1$  der folgenden Symptome mehrfach pro Woche und für  $\geq 1$  Woche in den letzten 3 Monaten:

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

### Transiente psychotische Symptome

#### (Brief Limited Intermittent Psychotic Symptoms, BLIPS):

Vorliegen von  $\geq 1$  der folgenden, innerhalb einiger Minuten spontan remittierenden Symptome, zumindest einmal pro Monat, aber nicht länger als 1 Stunde pro Tag oder häufiger als 4 Tage pro Woche während eines Monats in den letzten 3 Monaten:

- ▶ Halluzinationen
- ▶ Wahn
- ▶ Formale Denkstörungen

### Genetischer Risikofaktor und Funktionsverlust

Beide Items müssen erfüllt sein:

- ▶ Verwandter 1. Grades mit psychotischer Störung (affektiv oder nicht affektiv) und/oder Index-Person mit schizotyper Persönlichkeitsstörung nach DSM
- ▶ Global Assessment of Functioning (GAF) Score während  $\geq 1$  Monat im letzten Jahr um  $\geq 30\%$  gegenüber dem prämorbidem Niveau gemindert

### Ultrahochrisikokriterien (UHR) (▶Tab. 2)

Ausgehend von dem Melbournen Früherkennungszentrum wurden zwei von dem Vollbild der frühen Psychose nur noch graduell zu trennende Symptomkonstellationen ausgewählt, die den drohenden Psychoseausbruch schon in dem gut überschaubaren, kurz bemessenen Zeitraum von zwölf Monaten erwarten ließen.

Zu diesen Kriterien gehören einerseits abgeschwächte Psychosesymptome (attenuierte psychotische Symptome, APS) sowie transiente psychotische Symptome (Brief Limited Intermittent Psychotic Symptoms, BLIPS), die um einen dritten Kriteriensatz ergänzt wurden, die das genetische Risiko sowie den psychosozialen Funktionsverlust abbilden. Die detaillierten Kriterien sind in dem Mel-

DSM 5: Das „Attenuierte Psychosesyndrom“ wurde in die Forschungskriterien des DSM 5 aufgenommen, jedoch nicht als offizielle Diagnose.

bournen Ursprungsinstrument, dem Comprehensive Assessment of at-Risk Mental States (CAARMS) hinterlegt [23]. In leicht abweichender Weise werden die Kriterien mithilfe des strukturierten Interviews für Prodromalsymptome (SIPS) in Verbindung mit der Skala der Prodromalsymptomatik (SOPS) ermittelt, die mittlerweile weltweit eingesetzt wird [24].

Diese Ultrahochrisikokriterien werden in ähnlicher Weise auch in den Früherkennungszentren in New York [25] und in Basel [26] genutzt. Die Erfassung von Basissymptomen und Ultrahochrisikokriterien zugleich ist mit der Weiterentwicklung des Mannheimer Interviews zu dem Early Recognition Inventory (ERiraos) möglich [27].

Als offizielle Diagnose ist das Hochrisikosyndrom für Psychosen in die überarbeitete Version des DSM 5 nicht aufgenommen worden. In dem Kapitel „Klinisches Erscheinungsbild mit weiterem Forschungsbedarf“ wird das attenuierte Psychosesyndrom kriteriologisch gefasst. Für das attenuierte Psychosesyndrom wird der Nachweis eines mit aktueller Funktionsbeeinträchtigung einhergehenden psychopathologischen Zustands gefordert, weniger die lang anhaltende pathologische Veränderung von Merkmalen der betroffenen Person (▶Tab. 3).

Die psychopathologische Symptomatik ist noch nicht zu voller psychotischer Schwere fortgeschritten. Es handelt sich um ein Syndrom, das auf manifester Pathologie basiert und Beeinträchtigungen der Funktionsfähigkeit und Leiden verursacht. Der Betroffene stellt Veränderungen seines psychischen Zustandes und/oder Veränderungen in seinen Beziehungen fest. Nach der Definition im DSM 5 behält er die vernünftige Einsicht in die Realitätsferne des psychoseähnlichen Erlebens und sieht in der Regel ein, dass veränderte Wahrnehmungen nicht real sind und magischen Gedanken nicht gefolgt werden muss. Häufig treten auch kognitive Beeinträchtigungen und Negativsymptome auf. Zum Risiko und der Prognose wird im DSM 5 ausgeführt, dass die prognostischen Faktoren für das attenuierte Psychosesyndrom noch nicht abschließend bestimmt wurden, dass aber das Vorliegen von Negativsymptomen, kognitiven Beeinträchtigungen und geringer Leistungsfähigkeit mit einem ungünstigen Ausgang und einem erhöhten Risiko eines Übergangs in eine Psychose assoziiert sind.

Auch Psychosen in der Familiengeschichte und Auffälligkeiten in der strukturellen, funktionellen und neurochemischen bildgebenden Diagnostik sind mit einem erhöhten Übergangsrisiko in eine Psychose verbunden. Es wird ausdrücklich darauf hingewiesen, dass sich bei einem bedeutenden Teil der Betroffenen mit einem attenuierten Psychosesyndrom die Beeinträchtigungen im Zeitverlauf bessern. Bei vielen bleiben leichte Symptome, während viele andere vollständig genesen. Nicht zuletzt wegen dieser noch zu präzisierenden prognostischen Einschätzung und aus Sorge vor einem stigmatisierenden Effekt einer Diagnose im Frühstadium wurde das at-

## T3 *Attenuiertes Psychosesyndrom, Forschungskriterien nach DSM 5*

- ▶ Mindestens eines der folgenden Symptome liegt bei relativ intakter Realitätsprüfung in abgeschwächter Form vor und ist von ausreichender Schwere oder Häufigkeit, um klinische Beachtung zu rechtfertigen:

- ▶ Wahn
- ▶ Halluzinationen
- ▶ Desorganisierte Sprechweise

- ▶ Die Symptomatik muss innerhalb des vergangenen Monats mindestens einmal pro Woche aufgetreten sein

- ▶ Die Symptomatik hat im vergangenen Jahr begonnen oder sich in dieser Zeit verschlechtert

- ▶ Die Symptomatik verursacht für den Betroffenen in solchem Ausmaß Leiden und Beeinträchtigung, dass klinische Beachtung gerechtfertigt ist

- ▶ Die Symptomatik kann nicht besser durch eine andere psychische Störung, einschließlich einer depressiven oder bipolaren Störung mit psychotischen Merkmalen, erklärt werden und ist nicht Folge der physiologischen Wirkung einer Substanz oder eines medizinischen Krankheitsfaktors.

- ▶ Die Kriterien jeder anderen psychotischen Störung waren zu keinem Zeitpunkt erfüllt

tenuierte Psychosesyndrom nicht als offizielle Diagnose im DSM 5 aufgenommen.

### Psychoseprädiktion

Die gemeinsame Verwendung der klinischen Hochrisikokriterien, das heißt eine Kombination von Basissymptom- und Ultrahochrisikokriterien wie oben beschrieben, erscheint nach den neuen multizentrischen europäischen Studien sowie internationalen Metaanalysen sinnvoll. Um die Prädiktionsleistung zu verbessern und die Präventionsdiagnostik zu individualisieren, ist eine Kriterienkombination unter Einbezug verschiedener diagnostischer Ebenen, insbesondere der Neuropsychologie, der hirnstrukturellen Bildgebung, der hirnfunktionellen Befunde sowie genetischer Befunde und weiterer Aspekte wie demografische Faktoren oder Biomarker erforderlich.

#### Prädiktionsleistung der klinischen Kriterien

Mehrere Metaanalysen liegen mittlerweile vor, in denen die Prädiktionsleistung der beiden klinischen Risikoassessments, das heißt die Kombination aus BS und UHR, untersucht wurden. Die erste umfasst den Publikationszeitraum von 1996 bis 2011 mit insgesamt 2.500 Risikopersonen in 27 Studien. Das mittlere Übergangsrisiko in eine Psychose betrug 18 % nach sechs Monaten, 22 % nach einem Jahr, 29 % nach zwei und 36 % nach drei Jahren [28].

Die zweite Metaanalyse bezieht sich ebenfalls auf den Zeitraum seit 1996 und umfasst 45 Studien mit insgesamt fast 5.000 Risikopersonen. Die mittlere Übergangsrate betrug nach vier Jahren 37 %. Von den UHR-Kriterien waren im Wesentlichen die attenuierten Positivsymptome (APS) risikobestimmend, weniger die kurzen selbstlimitierenden psychotischen Symptome (BLIPS) und nur in sehr geringem Ausmaß die genetischen und funktionalen Merkmale des UHR-Kriteriensatzes. Für die Basissymptome (COGDIS) ergaben sich durchschnittliche Übergangsraten von 50 % nach drei Jahren, 54,9 % nach vier Jahren und 61,3 % nach mehr als vier Jahren [29].

In einer aktuellen Metaanalyse an 560 Hochrisikopersonen konnte die prädiktive Genauigkeit für beide Kriteriengruppen als exzellent bestätigt werden [30]. Betrachtet man die Störungsbilder, die sich aus dem Hochrisikosyndrom entwickeln, zeigt sich, dass drei Viertel der Personen eine Psychose aus dem schizophrenen Formenkreis ausbilden. In der genannten Metaanalyse zeigte sich, dass 73 % eine Störung des Schizophreniespektrums entwickelten, 11 % eine affektive Störung mit psychotischen Symptomen und 16 % andere Psychosen. Damit stellt sich das Hochrisikosyndrom zwar als heterogen im Hinblick auf die longitudinalen Diagnosen heraus, ließ aber einen vorrangigen Zusammenhang mit dem schizophrenen Spektrum (73 %) und insbesondere der schizophrenen Störung selbst (59 %) erkennen. Hochrisikopersonen, die Basissymptome aufwiesen,

zeigten einen noch höheren Anteil an späteren Schizophreniediagnosen und kaum Übergänge in affektive Störungen [30].

#### Mehrebenenansatz der Prädiktionsdiagnostik

Insbesondere neurokognitive Veränderungen lassen sich nutzen, um die Prädiktionsleistung der Psychosen zu verbessern. Hierzu gibt es zahlreiche Befunde, die Störungen des Arbeitsgedächtnisses, der Wortflüssigkeit, des verbalen Gedächtnisses und höherer Leistungen wie der Erkennung emotionaler Gesichtsausdrücke gezeigt haben. Die Beeinträchtigungen sind qualitativ ähnlich wie bei Patienten mit manifester Schizophrenie, quantitativ jedoch geringer ausgeprägt. Die Prädiktionsleistung wird insbesondere durch die Wortflüssigkeit und das verbale Gedächtnis bestimmt.

Das funktionale und psychosoziale Outcome wird in hohem Maße durch Defizite in sozialen Kognitionen bestimmt [19] und wurde als Faktor in der Risikokalkulation bestätigt [31]. Der Einbezug multivariater neurokognitiver Muster verbessert die Prädiktionsleistung, wobei sich die Klassifikationsgenauigkeit insbesondere durch Einbezug exekutiver Funktionen und des verbalen Lernens verbessert [32]. Damit entspricht die Genauigkeit der Psychoseprädiktion mittlerweile der, die in der Demenzprädiktion bei milden kognitiven Einbußen (MCI) erreicht wird. Auch hier wird die Demenzprädiktion mittels klinischer Risikoeinschätzung durch Zusatzdiagnostik unter Einbezug der Neuropsychologie deutlich verbessert [33, 34].

Hirnstrukturelle Veränderungen bei Risikopersonen für Psychosen umfassen Dichteveränderungen in orbitofrontalen, hippocampalen und das Cerebellum umfassenden Regionen [35]. Eine aktuelle multizentrische MRT-Untersuchung zeigte hirnstrukturelle Auffälligkeiten bei Hochrisikopersonen mit Übergang in eine Psychose im Sinne einer Volumenminderung der grauen Substanz im linken parahippocampalen Gyrus [36].

Multivariate neuroanatomische Musteranalysen der grauen Substanz führten zu einer korrekten Klassifikation von 88 % für Risikopersonen mit späterer Psychoseentwicklung und 86 % für solche ohne Psychoseentwicklung [37]. Der Einsatz erweiterter multimodaler Bildgebungstechniken ist vielversprechend, schon jetzt konnten Dysfunktionen im Dopamin- und Glutamatsystem auch bei Personen mit einem Hochrisikosyndrom für Psychosen nachgewiesen werden, wobei die Replikation dieser Ergebnisse noch ausstehen [19].

Hirnfunktionelle Untersuchungen zeigen ebenfalls Auffälligkeiten bei Risikopersonen in funktioneller Bildgebung sowie in elektrophysiologischen Messungen. In multizentrischen Studien wurden unter anderem Veränderungen der EEG-Powerspektren [38] sowie Auffälligkeiten bei ereigniskorrigierten Potenzialen wie der P300 [39] und der Mismatch Negativity (MMN) [40] gezeigt.

Die Entwicklung von Vorhersagemodellen umfasst mehrere Untersuchungsebenen:

- Psychopathologie nach BS- und UHR-Kriterien
- Neurokognition
- Soziale Kognition
- Hirnstrukturelle Veränderungen
- Hirnfunktionelle Veränderungen
- Genetische Faktoren

kasuistik

## Leistungsknick, Grübeln, Misstrauen und „Dünnhäutigkeit“

Ein 19-jähriger junger Mann berichtet seinem Hausarzt, den er wegen allgemeiner Abgeschlagenheit und Erschöpfung aufsucht, über Schlafstörungen, Ängste und Konzentrationschwierigkeiten. Auf Nachfrage berichtet er, dass er keine Freunde habe und das Gefühl habe, keiner würde ihn mögen. Er ist der Überzeugung, dass andere über ihn schlecht reden oder ihn sogar absichtlich provozieren würden. Über diese Begebenheiten grübele er stark. Im Rahmen von Situationen, in denen er sich provoziert fühle, reagiere er gelegentlich aggressiv gegenüber anderen, was ihm hinterher leid tue, wenn er erkenne, dass er die Situation überinterpretiert habe. Seit seinem 15. Lebensjahr konsumiere er Cannabis mehrfach wöchentlich. Seine schulischen Leistungen hätten sich in der gymnasialen Oberstufe, das heißt seit dem 16. Lebensjahr, verschlechtert. Der Hausarzt berät ihn bezüglich der Risiken des Cannabiskonsums, empfiehlt einen Verzicht auf Cannabis und überweist den jungen Mann an ein spezialisiertes Früherkennungszentrum.

Hier werden mithilfe der spezialisierten Assessment-Instrumente prädiktive Basissymptome im Sinne subtiler Wahrnehmungsstörungen im akustischen und optischen Bereich festgestellt, ebenso wie attenuierte Psychosymptome im Sinne eines erhöhten Misstrauens und einer unter Belastung sichtbaren, leicht desorganisierten Sprechweise. Die neuropsychologische Testung ergibt Defizite im Bereich des verbalen Gedächtnisses und der Wortflüssigkeit sowie bei exekutiven Funktionen. Die zerebrale Kern-

spintomografie bringt keinen richtungsweisenden Befund. In der Liquordiagnostik finden sich bis auf eine grenzwertig erhöhte Zellzahl (12/ $\mu$ l) keine auffälligen Befunde. Nach entsprechender Aufklärung entschied sich der junge Mann, an einer klinischen Studie teilzunehmen, im Rahmen derer eine erweiterte Diagnostik inklusive hirnfunktioneller Bildgebung und EEG/ERP-Untersuchungen erfolgte sowie ein Psychotherapieangebot (Vergleich einer kognitiv verhaltenstherapeutisch basierten Psychotherapie, ergänzt um spezifische Elemente zur sozialen Interaktion und Metakognition im Vergleich zu einem rein kognitiv-verhaltenstherapeutisch basierten Stressmanagement-Training).

Im Verlauf eines Jahres kam es zu einer deutlichen Besserung des Misstrauens. Reaktionen mit aggressivem Verhalten traten nicht mehr auf, das Grübeln und die Schlafstörungen gingen zurück. Unverändert blieben jedoch die Konzentrationsschwierigkeiten. Die schulischen Leistungen besserten sich nicht, es gelang ihm jedoch, das Abitur abzulegen. Eine medikamentöse antipsychotische Behandlung, die angesichts der Symptomverbesserung unter Psychotherapie keine hohe Dringlichkeit hatte, lehnte er ab. Hinsichtlich der weiteren beruflichen Laufbahn entschied er sich nach entsprechender Beratung gegen das ursprünglich präferierte Studium der Philosophie oder Soziologie zugunsten eines handwerklich orientierten Ausbildungsberufes mit der Option, später ein Studium zum Beispiel im Ingenieursbereich zu ergänzen.

Die Entwicklung von Vorhersagemodellen, die mehrere Untersuchungsebenen umfassen und Kombinationen von UHR- und BS-Kriterien mit neuropsychologischen, neurophysiologischen und hirnstrukturellen Parametern nutzen, ist vielversprechend. Aufgrund des hohen Schulungsaufwandes für die reliable klinische Erfassung der Risikokriterien sowie des hohen Aufwandes für die neuropsychologischen, neurophysiologischen und hirnstrukturellen Untersuchungen werden diese detaillierten Erhebungen der Risikoparameter für eine individuelle Risikoeinschätzung sinnvollerweise in spezialisierten Früherkennungszentren durchgeführt. Der flächendeckende Ausbau von Früherkennungszentren für psychische beziehungsweise psychotische Störungen ist daher sinnvoll.

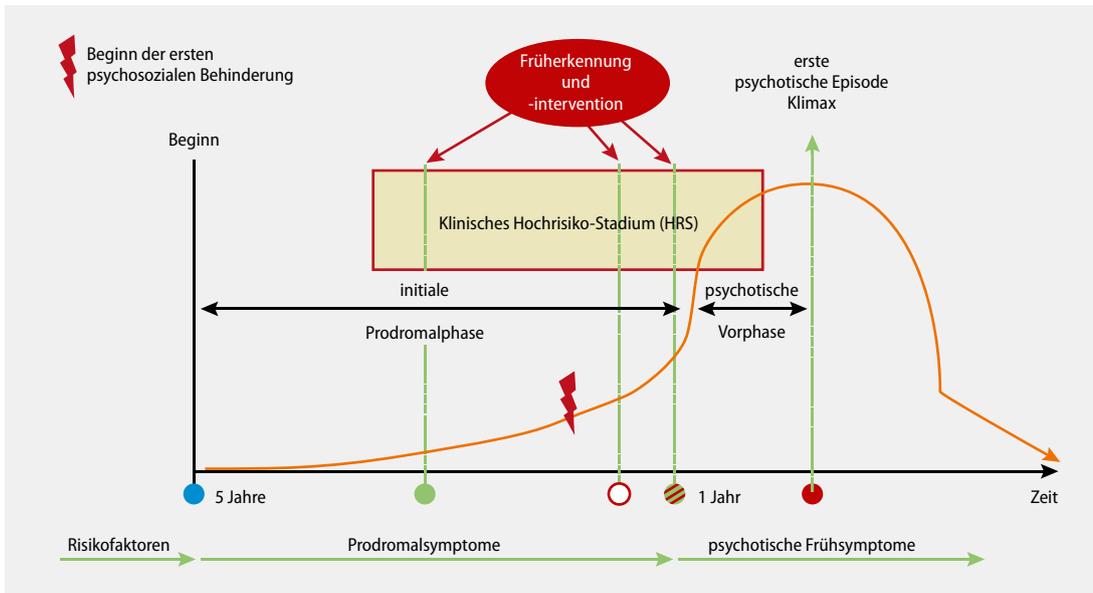
### Präventive Interventionen

Angesichts der mittlerweile guten wissenschaftlichen Evidenz bezüglich der Risikoprädiktion für Psychosen sind folgende sinnvolle Präventionsstrategien entwickelt worden.

Der Ansatz der universalen Prävention gehört durchaus mit zu den sinnvollen Interventions-

perspektiven. Hier sind vor allem Maßnahmen zur Verhinderung von Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen zu nennen. Dies umfasst die Prävention viraler Infektionserkrankungen und von Vitaminmangelzuständen (insbesondere Vitamin D) in der Schwangerschaft. Der zweite wesentliche Aspekt ist die Verbesserung der Sozialisationsbedingungen mit Förderung der individuellen Resilienzentwicklung, beispielsweise die Verhinderung früher interpersoneller Traumatisierungen [7].

Hinsichtlich der selektiven Prävention stehen vor allen Dingen zwei Aspekte im Vordergrund: der Umgang mit dem umweltbedingten Risikofaktor der Urbanität sowie dem Risikofaktor des Cannabiskonsums. Auch bei nachweisbar eingetretener Schwangerschaft beziehungsweise Geburtskomplikationen oder bei Traumatisierung in der kindlichen Entwicklung erscheinen selektive Präventionsmaßnahmen in diesen Gruppen sinnvoll [7]. Der Effektivitätsnachweis sowohl für die universale wie die selektive Prävention erfordert longitudinale Untersuchungen großer Gruppen von Risikoträgern über viele Jahre und Jahrzehnte hinweg.



## 2 Ansatzpunkte der indizierten Prävention (mod. nach [4])

Die mittlerweile erreichten prädiktiven Möglichkeiten ermöglichten die Entwicklung einer indizierten Prävention (►Abb. 2). Die Ziele sind (1) die Verbesserung der aktuell belastenden Risikosymptomatik (2), die Reduktion schon vorhandener oder sich abzeichnender psychosozialer Behinderung und (3) die Verhinderung des Übergangs in das Vollbild einer psychotischen Erkrankung. Für die indizierte Psychoseprävention wurden zunächst Maßnahmen ausgewählt, die sich in der Akut- und Langzeitbehandlung manifester Psychosen bereits als wirksam erwiesen hatten, wie die antipsychotische Pharmakotherapie (AP) und die kognitiv-behaviorale Psychotherapie (CBT).

Aufgrund der Ergebnisse der Risikoforschung kommen jetzt neuere medikamentöse neuroprotektive Ansätze sowie psychotherapeutische Strategien zur Resilienzförderung hinzu.

### Pharmakologische Ansätze der Prävention

In den mittlerweile sechs veröffentlichten randomisierten kontrollierten Studien zu Antipsychotika der zweiten Generation sowie neuroprotektiven Substanzen betrug die durchschnittliche Behandlungsdauer 6,8 Monate, die mittlere Beobachtungsdauer 15,3 Monate. Es wurden vier doppelblinde, randomisierte kontrollierte Studien (RCT) veröffentlicht, die zu dem Ergebnis kamen, dass durch den Einsatz von Antipsychotika der zweiten Generation eine Reduktion des relativen Risikos hinsichtlich des Übergangs in eine Psychose auf Werte zwischen 0,42 und 0,65 erreicht wurden (primärer Endpunkt).

Der Beobachtungszeitraum lag zwischen sechs und 24 Monaten. Geprüft wurden Olanzapin, Risperidon beziehungsweise Amisulprid im Vergleich zu

Placebo und/oder einer supportiven beziehungsweise bedarfsorientierten Intervention. Unter den Antipsychotika kam es jeweils zu einer Reduktion der Risikosymptomatik und einer Verbesserung des Funktionsniveaus (sekundäre Endpunkte), wobei dies zum Teil auch in den Kontrollgruppen zu beobachten war. Eine randomisierte kontrollierte Studie von Aripipazol im Vergleich zu einer integrierten psychologischen Intervention (IPI) wird derzeit ausgewertet [7].

Verschiedene Untersuchungen mit neuroprotektiven Substanzen wurden durchgeführt, unter anderem mit Lithium, Glycin, Omega-3-Fettsäuren (polyunsaturated fatty acids, PUFA) oder N-Acetylcystein (NAC). Zur Behandlung mit Omega-3-Fettsäuren (PUFA) liegen zwei doppelblinde, randomisierte kontrollierte Studien vor. In der ersten Studie wurde ein deutlicher Effekt gezeigt im Sinne einer Reduktion des relativen Risikos für den Übergang in eine Psychose. Auch hinsichtlich der Behandlungsziele (Reduktion der attenuierten psychotischen Symptomatik und Verbesserung des Funktionsniveaus) waren die Verbesserungen deutlich im Vergleich zur mit Kokosnussöl behandelten Kontrollgruppe [41].

In einer größeren Replikationsstudie konnten diese Ergebnisse allerdings nicht repliziert werden. Das relative Risiko für den Übergang in eine Psychose betrug jetzt  $RR = 1,1$ . Hinsichtlich der sekundären Endpunkte waren die Effekte unter den Omega-3-Fettsäuren denen in der Kontrollgruppe vergleichbar, wobei hier angemerkt werden muss, dass neben der Placebogabe von Paraffinöl ebenso ein verhaltenstherapeutisches Case Management zum Einsatz kam [42].

Derzeit laufen randomisierte klinische Studien zur Überprüfung der Effekte von Glycin und NAC, die

Neuroprotektive Substanzen wie Lithium, Glycerin, Omega-3-Fettsäuren oder N-Acetylcystein zur Psychoseprävention sind vielversprechend.

Antipsychotika stehen an zweiter Stelle der präventiven Möglichkeiten und sind nur dann indiziert, wenn die subjektive Symptomlast hoch und mit anderen Mitteln nicht zu reduzieren ist.

### Leistungen der spezialisierten Früherkennungszentren:

- ▶ Diagnostik zur Einschätzung des Psychoserisikos:
  - ▶ Psychopathologie, unter anderem nach BS und UHR-Kriterien
  - ▶ Neurokognitives Assessment
  - ▶ Hirnstrukturelle und hirnfunktionelle Diagnostik
- ▶ Angebote zur Reduktion des Psychoserisikos:
  - ▶ Information und Psychoedukation
  - ▶ Verhaltenstherapie mit Schwerpunkt auf sozialer Interaktion und Metakognition
  - ▶ Beratung zu psychopharmakologischen Möglichkeiten
  - ▶ Sozialmedizinische Beratung
  - ▶ Einbezug der Angehörigen
- ▶ Fort- und Weiterbildungsangebote
- ▶ Netzwerkarbeit

Hier finden Sie eine Liste spezialisierter Früherkennungszentren: [www.rheinessen-fachklinik-alzey.de/typo3conf/ext/as\\_templates/einrichtungen/rheinessen-fachklinik-alzey/downloads/Fruherkennungszentren\\_Deutschland.pdf](http://www.rheinessen-fachklinik-alzey.de/typo3conf/ext/as_templates/einrichtungen/rheinessen-fachklinik-alzey/downloads/Fruherkennungszentren_Deutschland.pdf)

Psychotherapie ist wirksam zur Reduktion des Psychoserisikos. Bewährt haben sich kognitiv-verhaltenstherapeutische Ansätze zum Stress- und Symptomanagement sowie integrierte psychologische Interventionen mit kognitiver Remediation und mit familienfokussierter Therapie.

sich in ersten Untersuchungen als erfolgreich erwiesen haben. Beide Substanzen haben Effekte im glutamatergen System, NAC darüber hinaus antioxidative und gegebenenfalls antiinflammatorische Effekte.

### Psychotherapeutische Ansätze der Prävention

Psychologische Interventionen kamen in sieben randomisierten kontrollierten Studien mit einer mittleren Behandlungsdauer von 6,9 und einer mittleren Beobachtungsperiode von 16,7 Monaten zum Einsatz. Fünf der Studien überprüften den Effekt von CBT zur Verbesserung von Stress- und Symptomanagement im Vergleich zu einer bedarfsorientierten supportiven Standardtherapie, wobei in drei der fünf Studien eine Überlegenheit im Vergleich zur Kontrollbedingung gezeigt werden konnte. Zwei weitere kontrollierte Studien zu einer integrierten psychologischen Intervention (IPI, inklusive Gruppentherapie, kognitiver Remediation und Familienberatung) und einer familienfokussierten Therapie zeigten ebenfalls eine Senkung der Übergangsraten und eine Verbesserung von Risikosymptomen und Funktionsniveau im Vergleich zur Kontrollbedingung [7].

In einer Metaanalyse über alle Studien mit pharmakologischen und psychotherapeutischen Ansätzen, konnte ein signifikantes Risikoverhältnis zwischen Intervention und Kontrolle von 0,34 errechnet werden. Übergangsraten von nur 7% in den Prüfgegenüber 23% in den Kontrollgruppen sind sehr ermutigende Ergebnisse. Die number needed to treat (NNT) lag bei sechs behandelten Personen (NNT = 6), um einen Psychoseübergang bei einer Person innerhalb von zwölf Monaten zu verhindern [19]. Eine weitere Metaanalyse kam zu ähnlichen Ergebnissen.

Nach sechs Monaten betrug das Risikoverhältnis 0,36, die Übergangsraten in eine psychotische Erstmanifestation lagen in der Behandlungsgruppe bei 3,6%, in den Kontrollgruppen bei 10,4%. Dies entsprach einer Reduktion des Übergangsrisikos durch die Präventionsmaßnahmen von 64% bei einer NNT von 15. Nach zwölfmonatiger Beobachtungszeit lag die Risikoreduktion noch bei 56%, das Risikoverhältnis war mit 0,44 weiterhin signifikant und die NNT lag bei zehn. Auch für die RCT mit 18-monatiger Beobachtungsdauer ergab sich ein Wirksamkeitsnachweis für die Präventivmaßnahmen mit einer mittleren Risikoreduktion um 59%, einem signifikanten Risikoverhältnis von 0,41 und einer NNT von 13 [43].

Vor diesem Hintergrund kann als gesichert gelten, dass diese Maßnahmen bei Erwachsenen zur indizierten Prävention psychotischer Erstepisoden geeignet sind und ihre derzeitige Evidenzbasierung mit hoher Empfehlungsstärke dafür spricht, sie unter Berücksichtigung der folgenden Auswahlgesichtspunkte in die Versorgungspraxis umzusetzen. Forschungsbedarf besteht bezüglich der Ausarbeitung spezifischer Empfehlungen zur Symptomverbesserung und zur Reduktion der Behinderung im Erwachsenenalter und insbesondere zur Evidenzbasierung der Empfehlungen für Kinder und Jugendliche.

### Empfehlungen

Basierend auf der aktuellen Evidenzlage können folgende Empfehlungen gegeben werden:

#### Risikodiagnostik in spezialisierten Früherkennungszentren

Angesichts der mittlerweile wissenschaftlich gut belegten Risikofaktoren für die Entwicklung einer Psychose aus dem schizophrenen Formenkreis ist bei allen Ärzten und Psychotherapeuten, aber auch in anderen Hilfesystemen wie Jugendhilfe, Schulsozialarbeit und ähnlichem, eine hohe Aufmerksamkeit bezüglich dieser Risikofaktoren und Frühsymptome gefordert. Bei dem Verdacht auf ein Psychosehochrisikosyndrom sollte eine Überweisung an ein spezialisiertes Früherkennungszentrum zur individuellen Risikodiagnostik und für individuelle Interventionsempfehlungen erfolgen.

#### Maßnahmen der universalen und selektiven Prävention

Auch wenn bislang wegen der erforderlichen großen Zahlen Wirksamkeitsnachweise für die im Folgenden genannten Maßnahmen noch ausstehen, erscheinen doch die universalen Präventionsmaßnahmen wie Verbesserung der Schwangerschaftsvorsorge (inklusive Vitamin-D-Prophylaxe) und Kinderschutzmaßnahmen sowie selektive Präventionsmaßnahmen „Frühe Hilfen“ zur Familienunterstützung und Cannabisentwöhnungsprogramme auch in diesem Kontext sinnvoll.

## Indizierte Psychoseprävention und Behandlung von belastenden Frühsymptomen

### *Psychotherapie präventiv wirksam*

Bei Nachweis eines erhöhten Psychoserisikos (nach Diagnostik in einem spezialisierten Früherkennungszentrum) ist als Mittel der ersten Wahl eine Psychotherapie in Form der bislang am besten überprüften kognitiven Verhaltenstherapie (CBT) anzubieten. Ziel der Therapie ist die Verbesserung des Stressmanagements sowie der sozialen Kompetenz. Es zeichnet sich ab, dass kognitive Remediation sowie familienorientierte Interventionen mit psychoedukativen Elementen sinnvolle Ergänzungen darstellen.

### *Antipsychotika zur Prävention nur zweite Wahl*

Sollte es trotz dieser psychotherapeutischen Maßnahmen zu einer Zunahme der Beschwerden, der Defizite und Funktionsbeeinträchtigungen kommen, sollte als Mittel zweiter Wahl eine niedrig dosierte Gabe von antipsychotischen Substanzen der zweiten Generation erfolgen, deren präventiver Effekt belegt ist und die insbesondere bei niedriger Dosierung eine gute Verträglichkeit haben. Hier kommen insbesondere Olanzapin, Risperidon und Amisulprid infrage, deren Effekt bereits in RCT belegt ist, sowie Aripiprazol aus allgemeiner Kenntnis der Substanz, wobei hier das Ergebnis des RCT noch aussteht.

### *Neuroprotektive Substanzen vielversprechend*

Hinsichtlich der neuroprotektiven Substanzen kann noch keine evidenzbasierte Therapieempfehlung ausgesprochen werden. Als weitgehend nebenwir-

kungsfreie Nahrungsergänzungsmittel kommen die Omega-3-Fettsäuren prinzipiell als Alternative in Betracht, jedoch ist ihr Nutzen angesichts von zwei sich widersprechenden RCT umstritten. Weitere vielversprechende neuroprotektive Kandidaten sind Glycin und NAC, hier laufen derzeit RCT.

### **Kernaussagen**

- ▶ Die Psychosepräädiktion basiert auf klinischen Kriterien im Sinne von Risikosymptomen und wird ergänzt durch einen Mehrebenenansatz, der neuropsychologische, hirnstrukturelle und hirnfunktionelle sowie genetische Daten und Biomarker umfasst.
- ▶ Die Vorhersagekraft der Psychosepräädiktion ist ähnlich gut wie bei körperlichen Erkrankungen oder demenziellen Syndromen.
- ▶ Für die Diagnostik zur Einschätzung des Psychoserisikos stehen spezialisierte Früherkennungszentren zur Verfügung, die niederschwellig zugänglich und regional ausgebaut werden sollten.
- ▶ In der Psychoseprävention haben sich kognitiv verhaltenstherapeutisch orientierte psychotherapeutische Interventionen als Maßnahmen der ersten Wahl etabliert.
- ▶ Als Mittel zweiter Wahl kommen Antipsychotika der zweiten Generation infrage, insbesondere dann, wenn die Symptombehandlung bei hoher subjektiver Belastung im Vordergrund steht.
- ▶ Neuroprotektive Substanzen wie Omega-3-Fettsäuren und vor allem Glycin und NAC sind vielversprechende künftige Optionen.

Literatur: [www.springermedizin.de/info-np](http://www.springermedizin.de/info-np)

### **Interessenkonflikt**

Die Autorin erklärt, dass sie sich bei der Erstellung des Beitrags von keinen wirtschaftlichen Interessen hat leiten lassen. A. Brockhaus-Dumke erklärt ihre Beteiligung an BMBF-geförderten Studien (Combine, ESPRIT) sowie an Studien von Pharmafirmen (Otsuka, STADA).

Der Verlag erklärt, dass die inhaltliche Qualität des Beitrags von zwei unabhängigen Gutachtern geprüft wurde. Werbung in dieser Zeitschriftenausgabe hat keinen Bezug zur CME-Fortbildung.

Der Verlag garantiert, dass die CME-Fortbildung sowie die CME-Fragen frei sind von werblichen Aussagen und keinerlei Produktempfehlungen enthalten. Dies gilt insbesondere für Präparate, die zur Therapie des dargestellten Krankheitsbildes geeignet sind.



**PD Dr. med. Anke Brockhaus-Dumke, Alzey**

Ärztliche Direktorin  
Rheinhessen-Fachklinik Alzey  
Dautenheimer Landstr. 66, 55232 Alzey  
E-Mail: [a.brockhaus-dumke@rfk.landeskrankenhaus.de](mailto:a.brockhaus-dumke@rfk.landeskrankenhaus.de)

# CME-Fragebogen

## Prävention der Schizophrenie

Teilnehmen und Punkte sammeln können Sie

- als e.Med-Abonnent von springermedizin.de
- als registrierter Abonnent dieser Fachzeitschrift
- als Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN)
- zeitlich begrenzt unter Verwendung der abgedruckten FIN

FIN gültig bis 15.11.2017:

**IN1710jE**

Dieser CME-Kurs ist zwölf Monate auf CME.SpringerMedizin.de verfügbar. Sie finden ihn am schnellsten, wenn Sie die FIN oder den Titel des Beitrags in das Suchfeld eingeben. Alternativ können Sie auch mit der Option „Kurse nach Zeitschriften“ zum Ziel navigieren.

https://doi.org/10.1007/s15005-017-2085-5

**? Welcher der folgenden Punkte stellt *keinen* evidenzbasierten Risikofaktor für Psychosen dar?**

- Beziehungsideen
- Einschränkungen des verbalen Gedächtnisses
- Ungewöhnliche Wahrnehmungserlebnisse
- Alkoholkonsum
- Cannabiskonsum

**? Welcher der folgenden Risikokonstellationen ist in die Forschungskriterien des DSM 5 aufgenommen worden?**

- Basissymptome (BS)
- Transiente psychotische Symptome (BLIPS)
- Ultrahochrisikokriterien (UHR)
- Attenuiertes Psychosesyndrom
- Kognitives Defizitsyndrom

**? Dysbalancen in mehreren Neurotransmittersystemen spielen bei der Entwicklung der Schizophrenie eine wesentliche Rolle. Welches Transmittersystem spielt hier die *geringste* Rolle?**

- Dopaminerges System
- Serotoninsystem
- Glutamaterges System
- Cannabinoid-System
- GABAerges System

**? Welche Intervention ist Mittel erster Wahl bei erhöhtem Psychoserisiko?**

- Kognitives Training
- Psychoedukation
- Nikotinkarenz

- Kognitive Verhaltenstherapie
- Antipsychotische Medikation

**? Welchen Stellenwert haben Antipsychotika im Management von erhöhtem Psychoserisiko?**

- Sie sollen bei Verdacht auf ein erhöhtes Psychoserisiko dringend empfohlen werden.
- Sie sind bei Menschen mit erhöhtem Psychoserisiko kontraindiziert.
- Bei Einnahme eines Antipsychotikums kann Cannabis risikolos weiter konsumiert werden.
- Antipsychotika sind Mittel der zweiten Wahl, falls es trotz Psychotherapie zu einer Persistenz oder Verschlimmerung der klinischen Risikosymptome kommt.
- Die Überlegenheit der Antipsychotika im Vergleich zu supportiven oder psychotherapeutischen Interventionen rechtfertigt den Einsatz trotz unerwünschter Wirkungen.

**? Welche der folgenden Maßnahmen dienen bei Personen mit erhöhtem Psychoserisiko *nicht* einem vertrauensvollen und entstigmatisierenden Aufbau der therapeutischen Beziehung?**

- Einweisung in eine psychiatrische Fachklinik.
- Vorstellung in einem ambulanten Früherkennungszentrum.
- Anbahnung einer ambulanten Psychotherapie.
- Supportive Begleitung durch den Hausarzt oder Facharzt.

- Psychoedukation inklusive Beratung der Familienangehörigen.

**? Welcher der folgende Faktoren erhöht *nicht* das Psychoserisiko?**

- Aufwachsen in ländlicher Umgebung
- Aufwachsen in einer Großstadt
- Geburtskomplikationen
- Drogenkonsum
- Vernachlässigung oder Traumatisierung in der Kindheit

**? Bei Übergang in eine Psychose entwickeln die meisten vorherigen Risikopersonen eine Psychose aus dem schizophrenen Formenkreis. Aber auch andere psychische Störungen sind möglich. Welche ist am seltensten?**

- Schizophrenie
- Bipolare Psychose
- Psychotische Depression
- Zwangsstörung
- Kurze psychotische Störung

**? Welche Aussage zu klinischen Risikosymptomen, die auf ein erhöhtes Psychoserisiko hinweisen, die schon schon im Jugendalter auftreten können ist *falsch*?**

- Für die strukturierte Erfassung prädiktiver Basissymptome steht mit der SPI-YC ein evaluiertes Instrument zur Verfügung.
- Die für die Früherkennung von Psychosen im Erwachsenenalter entwickelten Risikokriterien gelten auch im Kindesalter und der Adoleszenz.



Dieser CME-Kurs wurde von der Bayerischen Landesärztekammer mit zwei Punkten in der Kategorie I zur zertifizierten Fortbildung freigegeben und ist damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig.

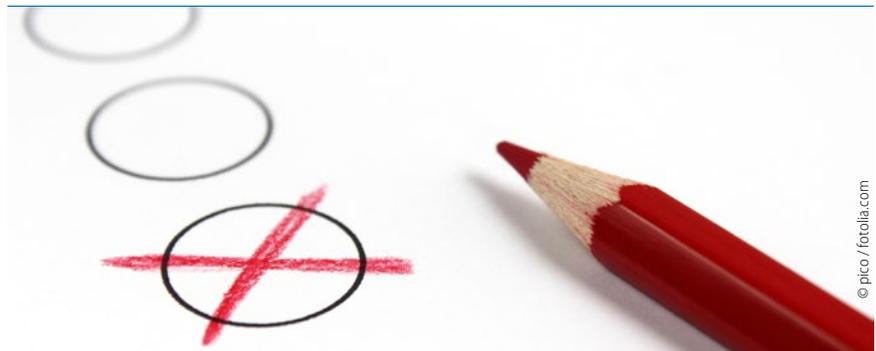
Für eine erfolgreiche Teilnahme müssen 70% der Fragen richtig beantwortet werden. Pro Frage ist jeweils nur eine Antwortmöglichkeit zutreffend. Bitte beachten Sie, dass Fragen wie auch Antwortoptionen online abweichend vom Heft in zufälliger Reihenfolge ausgespielt werden.

Bei inhaltlichen Fragen erhalten Sie beim Kurs auf CME.SpringerMedizin.de tutorielle Unterstützung. Bei technischen Problemen erreichen Sie unseren Kundenservice kostenfrei unter der Nummer 0800 7780-777 oder per Mail unter kundenservice@springermedizin.de.

- Der frühe Beginn einer Psychose im Jugendalter wird häufig als pubertäres Entwicklungsproblem oder Adoleszenzenkrise fehlgedeutet.
- Bislang haben nur wenige Studien die UHR-Kriterien auf ihre prädiktive Bedeutung bei Jugendlichen untersucht.
- Es sind weitere Studien erforderlich, um die Übertragbarkeit der Risikokriterien im Hinblick auf BS und UHR-Kriterien von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche zu prüfen.

**? Die Resilienz in Bezug auf Stressoren spielt bei der Entwicklung einer Psychose eine wichtige Rolle. Welche Aussage ist falsch?**

- Stress ist ein ubiquitäres Phänomen und spielt daher sowohl bei Psychosen als auch in der Entwicklung anderer psychischer Störungen eine wichtige Rolle.
- Die durch Stress induzierten epigenetischen Veränderungen im Gehirn lassen sich bei Psychoserisikopersonen nicht mehr modifizieren.
- Stressbelastungen in der Kindheit, wie Vernachlässigung oder Traumatisierungen, führen über epigenetische Veränderungen der neuronalen Genexpression zu einem erhöhten Risiko für Psychosen sowie für andere psychische Störungen wie affektive Störungen und Angststörungen.
- Mithilfe psychotherapeutischer Interventionen lässt sich die Resilienz in Bezug auf die Stressverarbeitung auch bei Menschen mit erhöhtem Psychoserisiko verbessern.
- Es ist weitere Forschung erforderlich, um die resilienzförderlichen Interventionen bei psychischen Erkrankungen weiterzuentwickeln.



© pico / forolia.com

## CME.SpringerMedizin.de

### Aktuelle CME-Kurse aus der Psychiatrie

► **Die narzisstische Persönlichkeitsstörung**

aus: InFo Neurologie & Psychiatrie 9/2017

von: C.-H. Lammers  
 zertifiziert bis: 18.9.2018  
 CME-Punkte: 2

► **Neue Behandlungsmethoden bei Magersucht: Multimodale Therapie**

aus: InFo Neurologie & Psychiatrie 8/2017

von: M. Karačić, U. Voderholzer  
 zertifiziert bis: 17.8.2018  
 CME-Punkte: 2

► **Psychotherapie der Borderline-Persönlichkeitsstörung. Ein Überblick über störungsspezifische Psychotherapieansätze**

aus: InFo Neurologie & Psychiatrie 6/2017

von: J. Stoffers-Winterling, K. Lieb  
 zertifiziert bis: 19.6.2018  
 CME-Punkte: 2

Effizient fortbilden, gezielt recherchieren, schnell und aktuell informieren – ein e.Med-Abo bietet Ihnen alles, was Sie für Ihren Praxis- oder Klinikalltag brauchen: Sie erhalten Zugriff auf alle Premiuminhalte von SpringerMedizin.de, darunter die Archive von 80 deutschen Fachzeitschriften. Darüber hinaus ist im Abo eine SpringerMedizin-Fachzeitschrift Ihrer Wahl enthalten, die Ihnen regelmäßig per Post zugesandt wird.

Als e.Med-Abonnent steht Ihnen außerdem das komplette CME-Kursangebot von SpringerMedizin.de zur Verfügung: Hier finden Sie aktuell über 600 CME-zertifizierte Fortbildungskurse aus allen medizinischen Fachrichtungen!

**Testen Sie die CME.SpringerMedizin.de 30 Tage lang kostenlos und unverbindlich mit einem e.Med-Abo:**  
[www.springermedizin.de/eMed](http://www.springermedizin.de/eMed)

Diese Fortbildungskurse finden Sie, indem Sie den Titel in das Suchfeld auf CME.SpringerMedizin.de eingeben. Zur Teilnahme benötigen Sie ein e.Med-Abo.



Literatur

1. Collins PY et al. Grand challenges in global mental health. *Nature* 2011; 475: 27–30
2. Wittchen HU, Jacobi F und Rehn J. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *European Neuropsychopharmacology* 2011; 21(9):655–79
3. Jacobi F und Barnikol UB. Abschätzung von Prävalenz und Behandlungsbedarf psychischer Störungen. *Nervenarzt* 2015; 86: xx
4. Klosterkötter J. Indizierte Prävention schizophrener Erkrankungen. *Dtsch Arztebl* 2008; 105(30): 532–9
5. Consortium, Schizophrenia Working Group of the Pschiatric Genomic. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature* 2014; 511(7510): 421–7
6. Sekar A, Bialas AR und de Riviera H. Schizophrenia risk from complex variations of complement component 4. *Nature* 2016; 530(7589):177–83
7. Klosterkötter J und Müller H. Prävention schizophrener und anderer psychotischer Störungen. [Hrsg.] Joachim Klosterkötter und Wolfgang Maier. *Handbuch präventive Psychiatrie*. 2017; 11:227–83, Schattauer, Stuttgart
8. Nuechterlein KH. Vulnerability models for schizophrenia: State of the art. [Hrsg.] H Häfner, W F Gattaz und W Janzarik. *Search for the causes of schizophrenia*. Springer, Berlin, 1987; S. 297–316
9. Cannon TD, van Erp TG und Bearden CE. Early and late neurodevelopmental influences in the prodrome to schizophrenia: Contributions of genes, environment, and their interactions. *Schizophrenia Bulletin* 2003; 29(4):653–69
10. van Os J, Kennis G und Rutten BP. The environment and schizophrenia. *Nature* 2010; 468(7321): 203–12
11. Uher R. Gene-environment interaction in severe mental illness. *Front Psychiatry* 2014; 5:48
12. Marfortt DA, Josviack D und Lozano A. Differences between preschoolers with asthma and allergies in urban and rural. *J Asthma* 2017; 12:1–7
13. Nuechterlein KH. Vulnerability models for schizophrenia: State of the art. [Hrsg.] H Häfner, W F Gattaz und W Janzarik. *Search for the causes of schizophrenia*. Springer, Berlin, 1987; S. 297–316
14. Kantrowitz JT und Javitt DC. N-methyl-d-aspartate (NMDA) receptor dysfunction or dysregulation: the final common pathway on the road to schizophrenia? *Brain Research Bulletin* 2010; 83(3-4):108–21
15. Solowij N und Michie PT. Cannabis and cognitive dysfunction: Parallels with endophenotypes of schizophrenia? *J Psychiatry Neurosci* 2007; 32(1): 30–52
16. Caspi A, Moffitt TE und Cannon M. Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene: Longitudinal evidence of a gene X environmental interaction. *Biological Psychiatry* 2005; 57(10):1117–27
17. French L et al. Early cannabis use, polygenic risk score for schizophrenia and brain maturation in adolescence. *JAMA Psychiatry*. 2015; 72(10):1002–11
18. Häfner H et al. The influence of age and sex on the onset and early course of schizophrenia. *Brit J Psychiatry* 1993; 162:80–6
19. Fusar-Poli P et al. The psychosis high-risk state. *JAMA Psychiatry* 2013; 70(1):107–20
20. Klosterkötter J et al. Diagnosing schizophrenia in the initial prodromal phase. *Archives of General Psychiatry* 2001; 58:158–64
21. Schultze-Lutter F, Klosterkötter J und Pickler H. Predicting first-episode psychosis by basic symptom criteria. *Clin Neuropsychiatry* 2007; 4:11–22
22. Gross G, Huber G und Klosterkötter J, Linz M. *Bonner Skala für die Beurteilung von Basissymptomen (BSABS; Bonn Scale for the Assessment of Basic Symptoms)*. Springer, Berlin 1987
23. Yung AR, Phillips LJ und McGorry PD. Prediction of psychosis: A step towards indicated prevention of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1998; 172(33):14–20
24. McGlashan TH, Walsh B und Woods S. *The psychosis-risk syndrome. Handbook for diagnosis and follow-up*. Oxford University Press, New York 2010
25. Cornblatt B. The New York High-Risk Projekt to the Hillside Recognition and Prevention (RAP) programm. *Am J Med Genet* 2002; 114:956–66
26. Riecher-Rössler A, Aston J und Ventura J. *Das Basel Screening Instrument für Psychosen (BSIPS): Entwicklung, Aufbau, Reliabilität und Validität*. *Fortschritte Neurol Psychiatr* 2008; 76(4): 207–16
27. Häfner H et al. *Psychosen- Früherkennung und Frühintervention*. Schattauer Stuttgart, 2012
28. Fusar-Poli P, Bonoldi I und Yung A. Predicting Psychosis: Meta-analysis of transition outcomes in individuals at high clinical risk. *Arch Gen Psychiatry* 2012; 69(3):220–9
29. Schultze-Lutter F, Michel C und Schmidt SJ. EPA guidance on the early detection of clinical high risk states of psychosis. *Eur Psychiatry* 2015; 30(3):405–16
30. Fusar-Poli P, Cappucciati M und Rutigliano G. At risk or not at risk? A meta-analysis of the prognostic accuracy of psychometric interviews for psychosis prediction. *World Psychiatry* 2015; 14(3):322–32
31. Cannon TD et al. An Individualized Risk Calculator for Research in Prodromal Psychosis. *Am J Psychiatry* 2016; 173(10):980–8
32. Koutsouleris N et al. Early recognition an disease prediction in at-risk mental states for psychosis using neurocognitive pattern classification. *Schizophr Bull* 2012; 38(6);1200–15
33. Dyrba M et al. Predicting Prodromal Alzheimer's Disease in Subjects with Mild Cognitive Impairment Using Machine Learning Classification of Multimodal Multicenter Diffusion-Tensor and Magnetic Resonance Imaging Data. *J Neuroimaging* 2015; 25(5):738–47
34. Jessen F et al. AD dementia risk in late MCI, in early MCI, and in subjective memory impairment. *Alzheimers Dement* 2014; 10(1):76–83
35. Pantelis C, Velakoulis D und McGorry PD. Neuroanatomical abnormalities before and after onset of psychosis: A cross-sectional and longitudinal MRI comparison. *Lancet* 2003; 361(9354):281–8
36. Mechelli A et al. Neuroanatomic abnormalities that predate the onset of psychosis: a multicenter study. *Arch Gen Psychiatry* 2011; 68(5):489–95
37. Koutsouleris N et al. Use of neuroanatomical pattern classification to identify subjects in at-risk mental states of psychosis and predict disease transition. *Arch Gen Psychiatry* 2009; 66(7):700–12
38. van Tricht M, Ruhrmann S und Arns M. Can quantitative EEG measures predict clinical outcome in subjects at clinical high risk for psychosis? A prospective multicenter study. *Schizo Res* 2014; 153(1-3):42–7
39. Niemann DH, Ruhrmann S und Dragt S. Psychosis prediction: Stratification of risk estimation with information-processing an premorbid functioning variables. *Schizophr Bull* 2014; 40(6):1482–90
40. Bodatsch M, Ruhrmann S und Wagner M. Prediction of psychosis by mismatch negativity. *Biol Psychiatry* 2011; 69(10):959–66
41. Amminger GP, Schäfer MR und Papageorgiou K. Long-chain omega-3 fatty acids for indicated prevention of psychotic disorders: A randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67(2):146–54
42. McGorry PD et al. Effect of  $\omega$ -3 Polyunsaturated Fatty Acids in Young People at Ultrahigh Risk for Psychotic Disorders: The NEURAPRO Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry* 2017; 74(1):19–27
43. Schmidt SJ, Schultze-Lutter F und Schimmelmann BG. EPA guidance on the early intervention in clinical high risk states of psychosis. *Eur Psychiatry* 2015; 30(3):388–404