UniversitätsKlinikum Heidelberg

Früherkennung und Frühintervention schizophrener Störungen: wo stehen wir?

F. Resch

Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie
Zentrum für Psychosoziale Medizin
Universitätsklinikum Heidelberg

Lindau, 2012

Symptomatik schizophrener Psychosen

Beginn der Schizophrenie

	Alter in Jahren
AS (adult schizophrenia)	> 18
EOS (early onset schizophrenia)	≤ 18
VEOS (very early onset schizophrenia)	≤ 13

Forschungsstand

Ein juveniler Erkrankungsbeginn soll assoziiert sein mit …

- ausgeprägteren prämorbiden Auffälligkeiten[1,2]
  (Motorik, Sprache, Schulleistungen, psychosoziale Anpassung)
- längeren DUP[2]
- Möglicherweise höheren familiären Belastung[3]
- häufigerer perinatalen Hypoxie[4]
- mehr Negativsymptomatik bei Behandlungsbeginn[2]
  (Affektverarmung/ Sozialer Rückzug)
- einem ungünstigeren Verlauf[5]

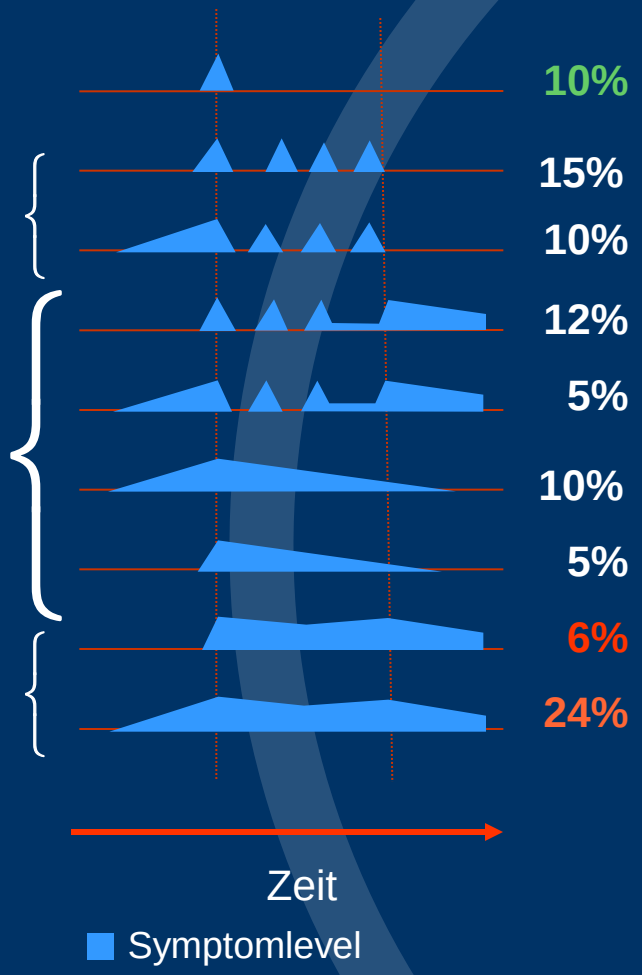
[1] Hollis et al. (1995) Br J Psychiatry
[2] Ballageer et al. (2005) JAACAP
[3] Rosso et al. (2000) Am J Psychiatry
[4] siehe Fleischhaker et al. (2005) Schizophr Bull
[5] Nicolson & Rapoport (1999) Biol Psychiatry

Häufigkeit

- Lebenszeitprävalenz 1%
  (Regier et al., 1993)
- EOS 0,23%
  (Gillberg, 2001)

Schizophrenie: Langzeitverlauf

Komplette Remission:	10%
Schübe mit Remission:	25%
Schübe, inkompl. Rem.:	32%
Chronisch-progredient:	30%



(nach Ciompi et al. 1987)

Verlauf bei EOS

- n = 96, Alter ∅ 16 J., nach > 10 Jahren

- 83% weitere stationäre Aufnahme
- 74% aktuell psychiatrisch behandelt

- 57% sozial erheblich eingeschränkt
- 75% finanziell abhängig

(Blanz et al., 2004)

Prodromalphase

- Bei ca. 75% der Betroffenen etwa 5-6 Jahre vor Erstmanifestation
  - Erlebnisveränderungen und Verhaltensauffälligkeiten
- Die langfristigen sozialen Behinderungen manifestieren sich in der Prodromalphase
  (Jones et al. 1993; Häfner, 1995)
- Der in der Adoleszenz eintretende Verlust sozialer Fähigkeiten ist ein guter Verlaufs-Prädiktor
  (Haas und Sweeney, 1992; Häfner, 1995)

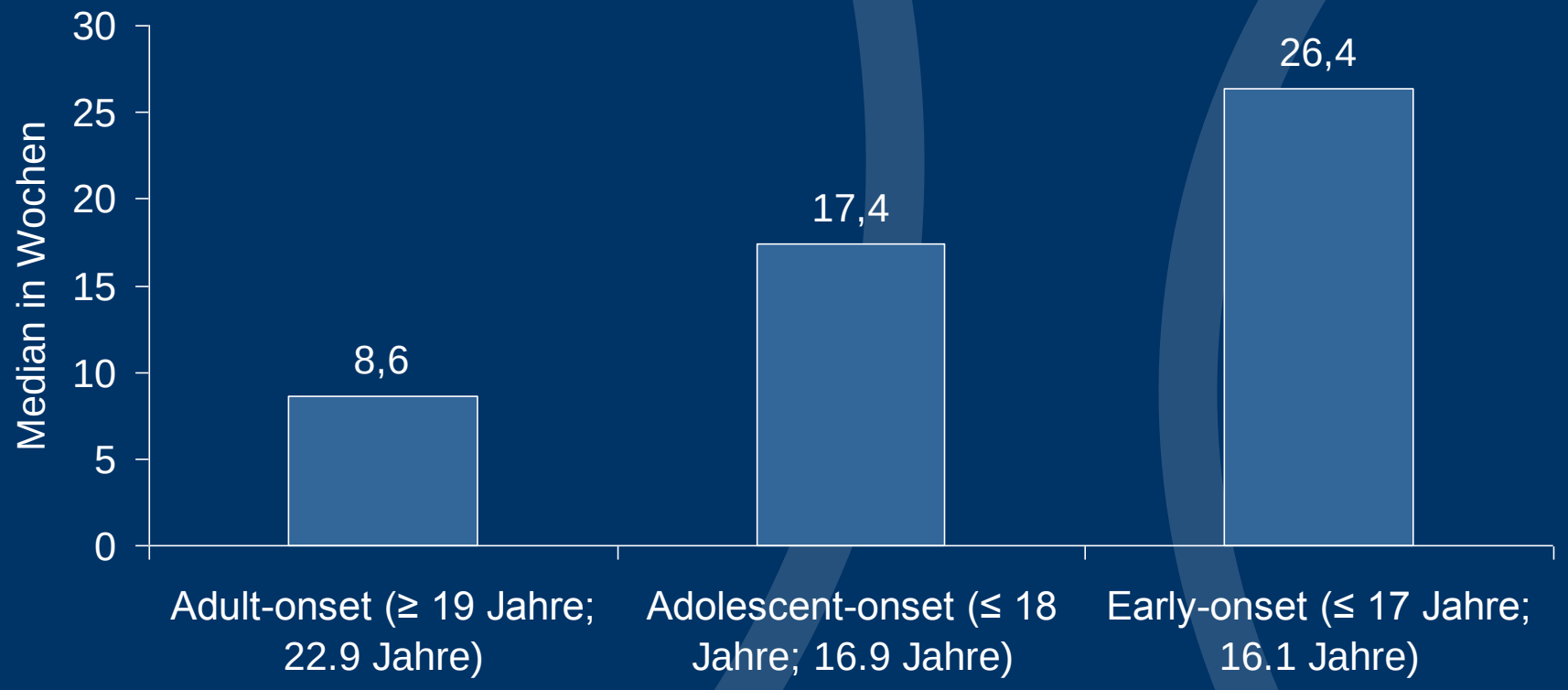
DUP: Duration of Untreated Psychosis

- Durchschnittliche Dauer DUP: 0.5 - 2 Jahre
  (Keshavan & Schooler, 1992)
- 41% hatten während DUP Kontakt mit Gesundheitssystem, davon 13% > 9 Kontakte
  (Johnstone et al, 1986)
- 20% waren während DUP selbst-, 13% fremdgefährdend
  (Johnstone et al, 1986)
- Korrelation zwischen DUP und ungünstigem Verlauf
  (Crow et al 1986; DeQuardo 1998; Edwards et al 1998; Fenton & McGlashan 1987; Haas et al. 1994; Johnstone et al 1990, 1996; Rabiner et al. 1986; Wyatt et al 1991, 1998)

Chancen der DUP Reduktion

- Stoppen oder Verlangsamen des Verlaufs??
- Vermeiden der Traumatisierung beim Erstkontakt
- Vermindern von sekundären Krankheitsfolgen
  - Ermöglichen der altersgemäßen Bewältigung von Entwicklungsaufgaben

Erkrankungsalter und DUP
Epidemiologische Kohorte von 663 ersterkrankten Patienten



(Schimmelmann, Lambert et al. Schizophrenia Research 2007)

ÆSOP First Episode Psychosis Study:
Wodurch ist DUP verlängert?

- n = 495, Alter 16-65 Jahre
- Schleichender Beginn der Plus-Symptomatik
- Keine familiäre Unterstützung des Behandlungsbeginns

(Morgan et al., 2006)

Prodromale Symptome bei Erstmanifestationen

- Störung von Konzentration und Aufmerksamkeit
- Störung von Antrieb und Motivation
- Schlafstörung
- Angst
- Sozialer Rückzug
- Misstrauen
- Leistungsknick in Schule/Beruf
- Irritabilität

(Yung und McGorry 1996)

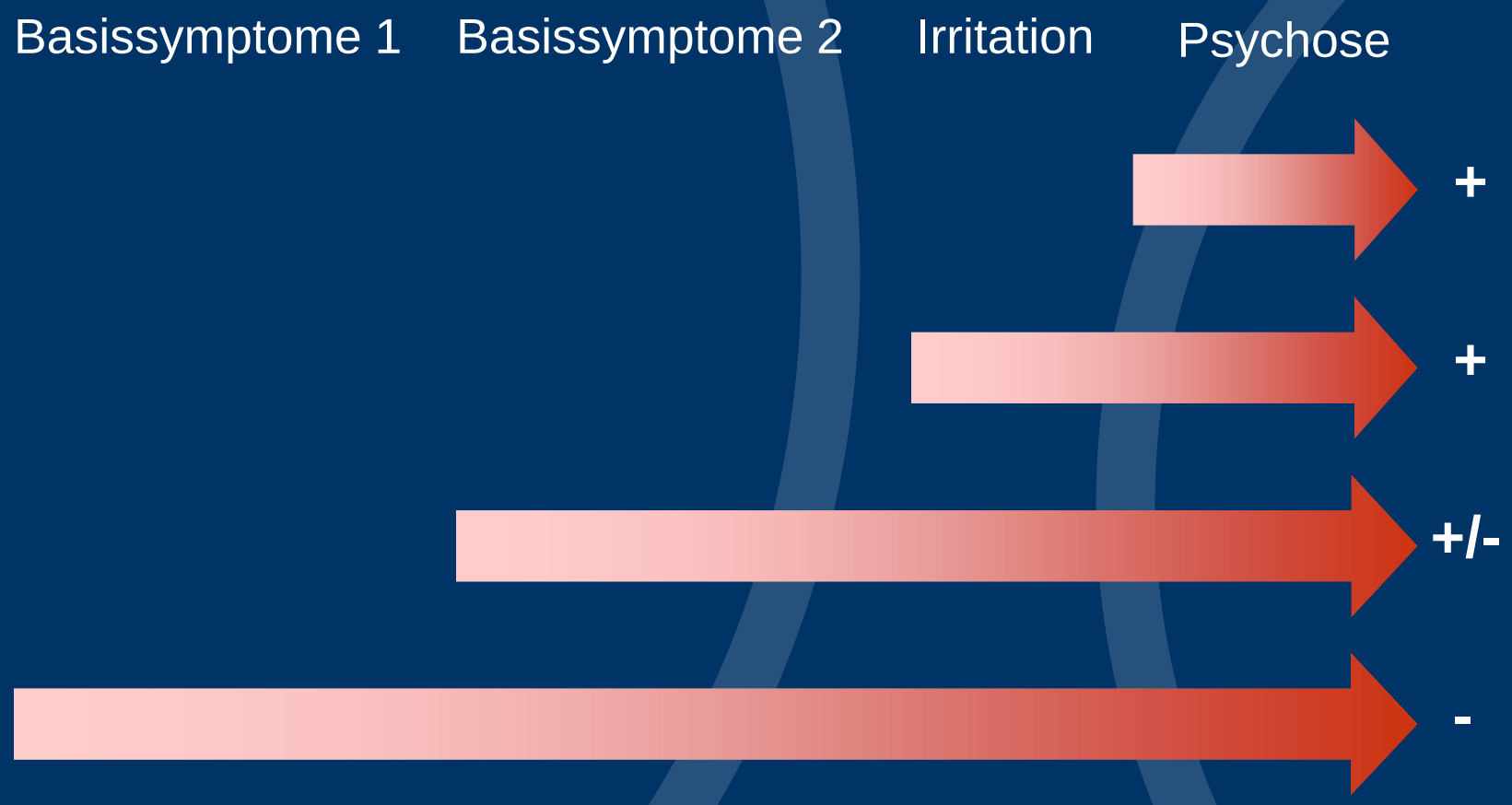
Basissymptome (nach Huber)

- Definition: Subjektive Beschwerden auf Grund von kognitiven, affektiven und neurobehavioralen Defiziten, die den pathogenetischen Prozess der Schizophreniegenese widerspiegeln.
- Bonner Skala zur Erfassung von Basissymptomen (BSABS) - Huber/Gross/Klosterkötter.
- Erhebung: Halbstrukturiertes klinisches Interview.
- Retrospektives Verfahren.
- Anwendbarkeit im Adoleszenzalter (Resch et. al. 1998).
- Erfassung von Prodromi und Vorpostensymptomen.

Übergangsreihen (nach Klosterkötter)

- Stadium 1: Unspezifische Symptome
  - Schlafstörungen, Minderung der psychischen Belastbarkeit gegenüber Stressoren, erhöhte Beeindruckbarkeit durch alltägliche Ereignisse
- Stadium 2: Charakteristische Symptome
  - Gedankenblockade, Metamorphopsia, Wahrnehmungsveränderung am eigenen Gesicht, motorische Interferenz, etc.
- Stadium 3: Irritation
  - Depersonalisation, Störung der Diskriminierung von Vorstellungen und Wahrnehmungen, etc.
- Stadium 4: Psychose
  - Halluzinationen, Wahn, etc.

Psychopathologische Übergangsreihe



BSABS Kategorien (Kurzversion)

- A: Direkte Minussymptome (6 Items)
  - Veränderungen der Grundstimmung und emotionalen Reaktivität
- B: Indirekte Minussymptome (7 Items)
  - erhöhte Beeindruckbarkeit durch alltägliche Ereignisse
- C: Kognitive Symptome (26 Items)
  - C1 Denkstörungen (e. g. Gedankenblockierung)
  - C2 Wahrnehmungsstörungen (e. g. Mikropsie, Makropsie)
  - C3 Handlungs- und Bewegungsstörungen (e. g. Automatismenverlust)
- D: Coenästhesien (13 Items)
  - Elektrisierungssensationen

Die VESPA Arbeitsgruppe

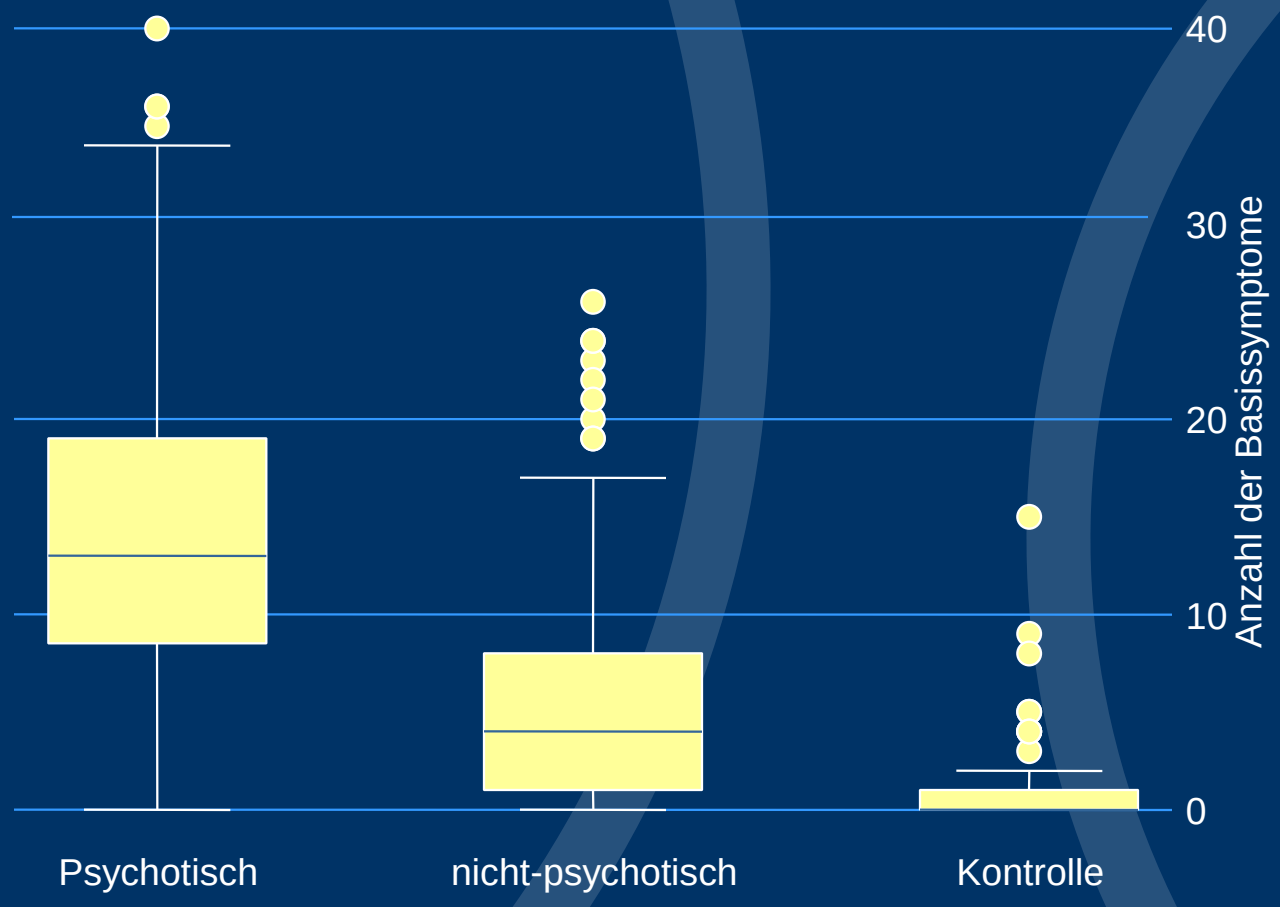
- VESPA: Verbundstudie Psychosen in der Adoleszenz.
- Kooperierende Institutionen aus der Schweiz, Österreich und Deutschland:
  - Basel, Bern, Ganterschwil, Hamburg, Heidelberg, Jura, Klagenfurt, Littenheid, St. Gallen, Tübingen, Weinfelden, Wien
- Herkunft der Stichproben:
  - Psychotische Patienten: VESPA
  - Nicht-psychotische Patienten: Basel und Heidelberg
  - Normale Kontrollen: Basel

Stichprobenbeschreibung

- Stichprobe 1: 108 psychotische Patienten,
  - 56% männlich, 44% weiblich, Durchschnittsalter 16.5 (SD=1.4)
- Stichprobe 2: 116 nicht-psychotische Patienten
  - 41% männlich, 59% weiblich, Durchschnittsalter 14.6 (SD=2.1)
- Stichprobe 3: 96 normale Kontrollpersonen
  - 51% männlich, 49% weiblich, Durchschnittsalter 16.3 (SD=2.0)
- Bonner Skala für die Erhebung von Basissymptomen (BSABS) retrospektiv, Kurzversion (52 Items)

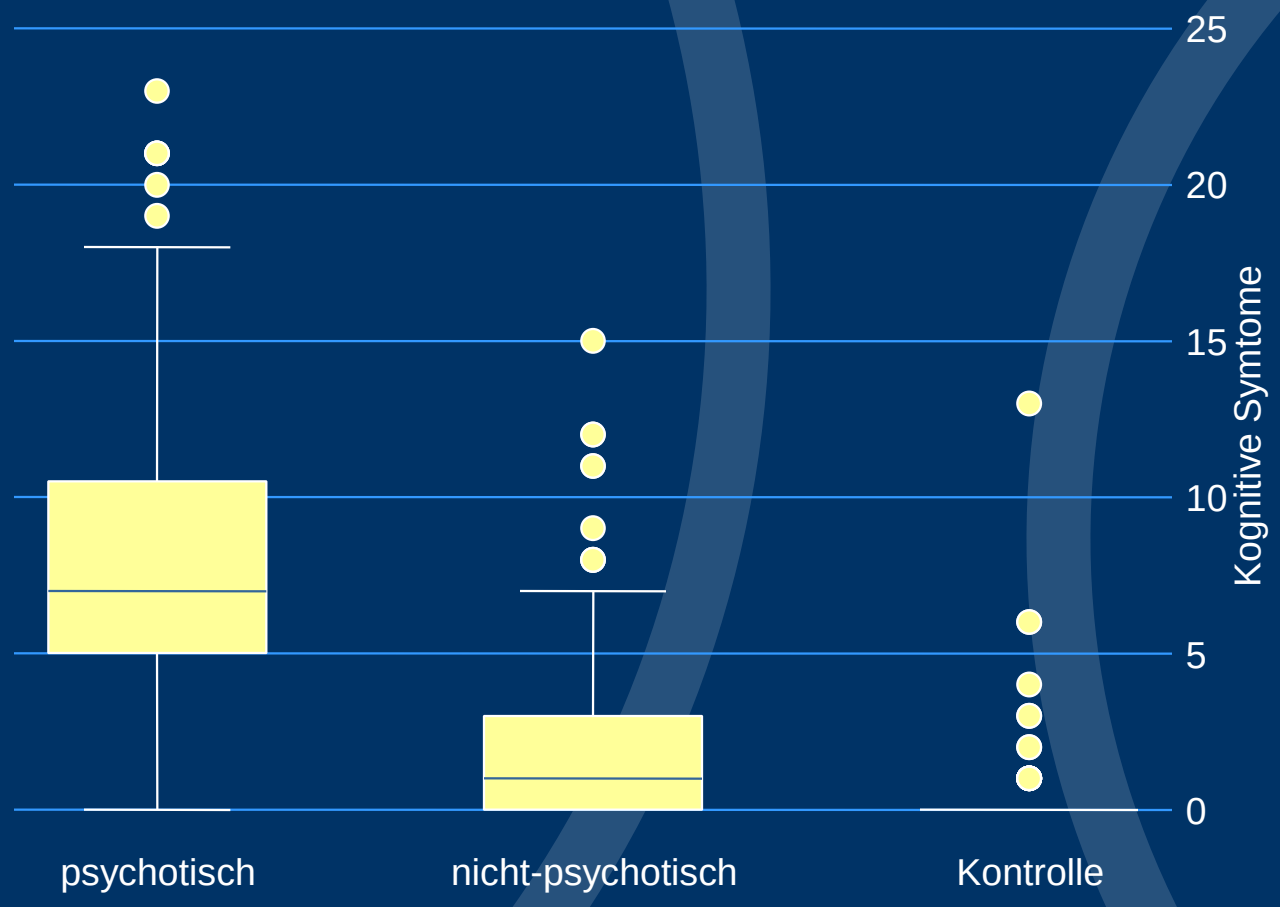
Meng H., Schimmelmann B., ..., Resch F. (2009) Schizophrenia Research

Anzahl der Basissymptome



Anova: alle paarweisen Gruppenvergleiche sind signifikant (Scheffe multi-comparison test: p<.001)

Anzahl der kognitiven Symptome



Anova: alle paarweisen Gruppenvergleiche sind signifikant (Scheffe multi-comparison test : p<.001)

Schlussfolgerungen

- Bezüglich der Anzahl der Basissymptome in jeder BSABS Kategorie gibt es hochsignifikante Unterschiede zwischen psychotischen, nicht-psychotischen und normalen Adoleszenten.
- Die risk ratios der 5 am besten diskriminierenden Basissymptome zeigen:
  - kognitive Symptome unterscheiden zwischen psychotischen und nicht-psychotischen Patienten
  - Symptome der Stimmung und der Affektregulation unterscheiden zwischen nicht-psychotischen Patienten und normalen Kontrollpersonen

Identifikation von prodromalen Risikosyndromen bei Jugendlichen

- ~8% einer Schulpopulation (UHR Kriterien) (Kelleher et al, 2012)

- 0,35% Lebenszeitprävalenz Schizophrenie unter 18 Jahren (Gillberg, 2001)

Realisierung von Früherkennung Ausgehend von 10.000 Individuen

- Prävalenz von adoleszenter Schizophrenie: 0,23%
- Verfügbarer Test
  - Sensitivität: 75%
  - Spezifität: 90%
  - ➔ 17 von 23 Schizophrenen richtig erkannt
  - ➔ 998 (98,3%) falsch positiv als schizophren deklariert
- Idealer Test
  - Sensitivität: 99%
  - Spezifität: 99%
  - ➔ 82% falsch positiv als schizophren deklariert

(Resch et al. 2002)

Lösungen?

- Kinder- und jugendpsychiatrische Kompetenz in der Früherkennung
- Untersuchung und Behandlung von Patienten mit Symptomen und Leidensdruck (indizierte Prävention)
- Mehrebenen-Diagnostik
- Pathogenetisches Verständnis

Ultra High Risk
EPPIC-Studie Melbourne

- Attenuierte psychotische Symptome
  (z. B. Beziehungsideen, paranoide Ideen, bizarre Gedanken, schizotype Symptome)
- Kurze intermittierende psychotische Symptome
  (BLIPS: brief limited intermittend psychotic symptoms; z. B. Halluzinationen, Wahnideen kürzer als 1 Woche)
- Psychose oder schizotype Persönlichkeit bei erstgradigen Verwandten + Leistungsknick seit 1 Monat

(McGorry et al, 2002, Arch Gen Psychiat)

Übergangsraten bei UHR Kriterien

Table 1. Summary of rates of transition to psychosis

Study	N	Rate	Follow-up
Bruderholz Study (Simon & Umbricht, 2010)	42	17%	12 months
CARE (Haroun et al., 2006)	50	15%	12 months
EDIE (Morrison et al., 2004)	23	22%	12 months
EPOS (Ruhrmann et al., 2010)	245	19%	18 months
NAPLS (Cannon et al., 2008)	291	35%	29 months
PACE (Yung et al., 2004)	104	35%	12 months
PRIME (Miller et al., 2002)	13	54%	12 months
RAP (Cornblatt et al., 2003)	34	27%	6 months

It has been suggested that some symptoms may be more transient in early adolescence, whereas they may represent more stable risk markers when observed in adults (Gee & Cannon, 2011)

Ultra High Risk
EPPIC-Studie Melbourne

- n = 59, Alter 14-30 J.
- Kognitiv-behaviorale Therapie + Risperidon
- Übergangsraten nach

	6 Mo	12 Mo
Kontrollen	36%	36%
Intervention	10%	19%
		n. s.

(McGorry et al, 2002, Arch Gen Psychiat)

PRIME-Studie

- McGlashan (2006) Am. J. Psychiat.
- n = 60, Alter ∅ 18 Jahre
- Olanzapin vs. Plazebo
- keine signifikanten Unterschiede der Übergangsrate

Kölner Frühinterventionsprogramme

Prodrom der schizophrenen Psychosen

Psychosefern

Basissymptome

COgnitiv PERzeptive Störungen

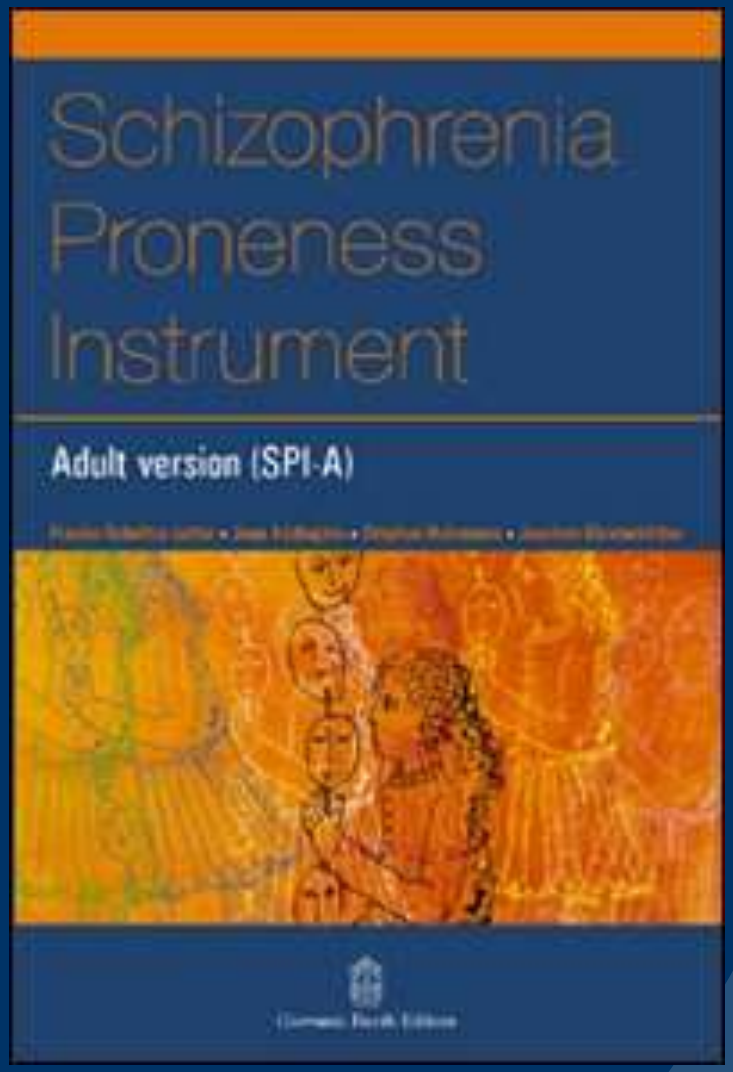
Psychosenahe

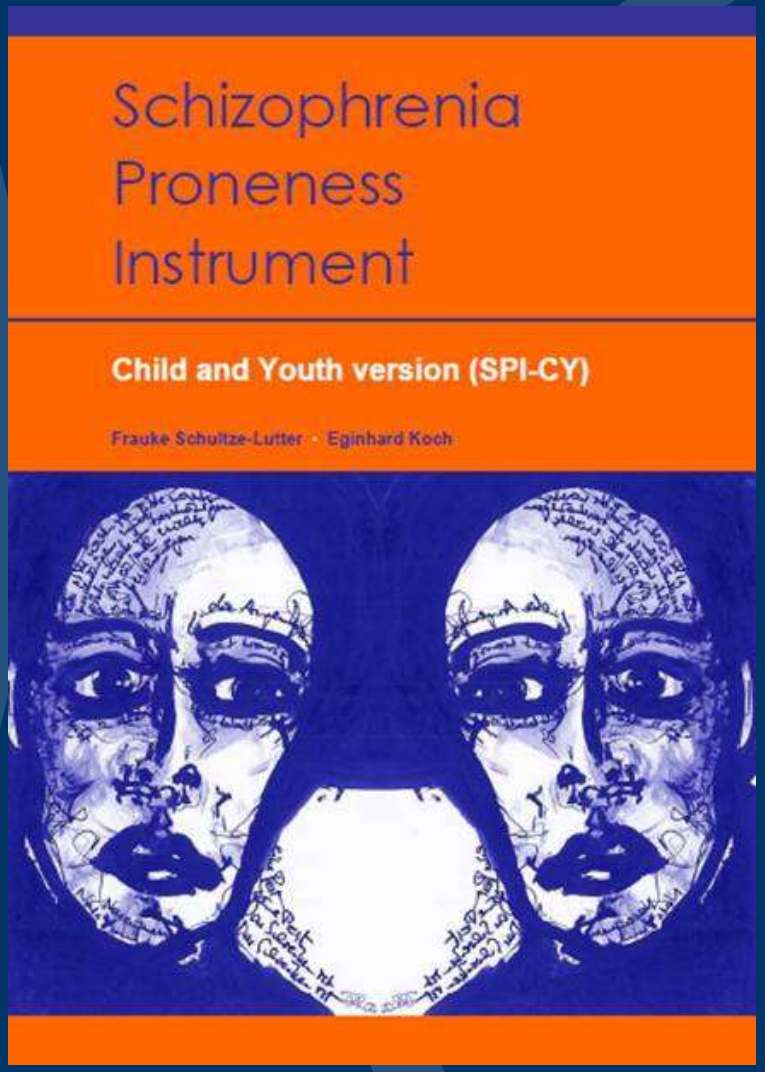
UHR

- attenuierte psychotische Symptome
- kurze, remittierende, psychotische Durchbrüche (BLIPS)
- Leistungsknick bei Risikokindern

Kölner Frühinterventionsprogramme
(Klosterkötter/Häfner)

- Präpsychotisches Syndrom
  Bechdolf et al. (2006, 2009)
  - Basissymptome
  - Intervention: CBT
  - „promising results“
- Frühpsychotisches Syndrom
  Ruhrmann et al. (2010)
  - UHR/state
  - Intervention: Amisulprid für 2 Jahre
  - „hoffnungsvoll“


Schizophrenia
Proneness
Instrument
Adult version (SPI-A)


Schizophrenia
Proneness
Instrument
Child and Youth version (SPI-CY)
Frauke Schultze-Lutter · Eginhard Koch

Psychosoziale Interventionen

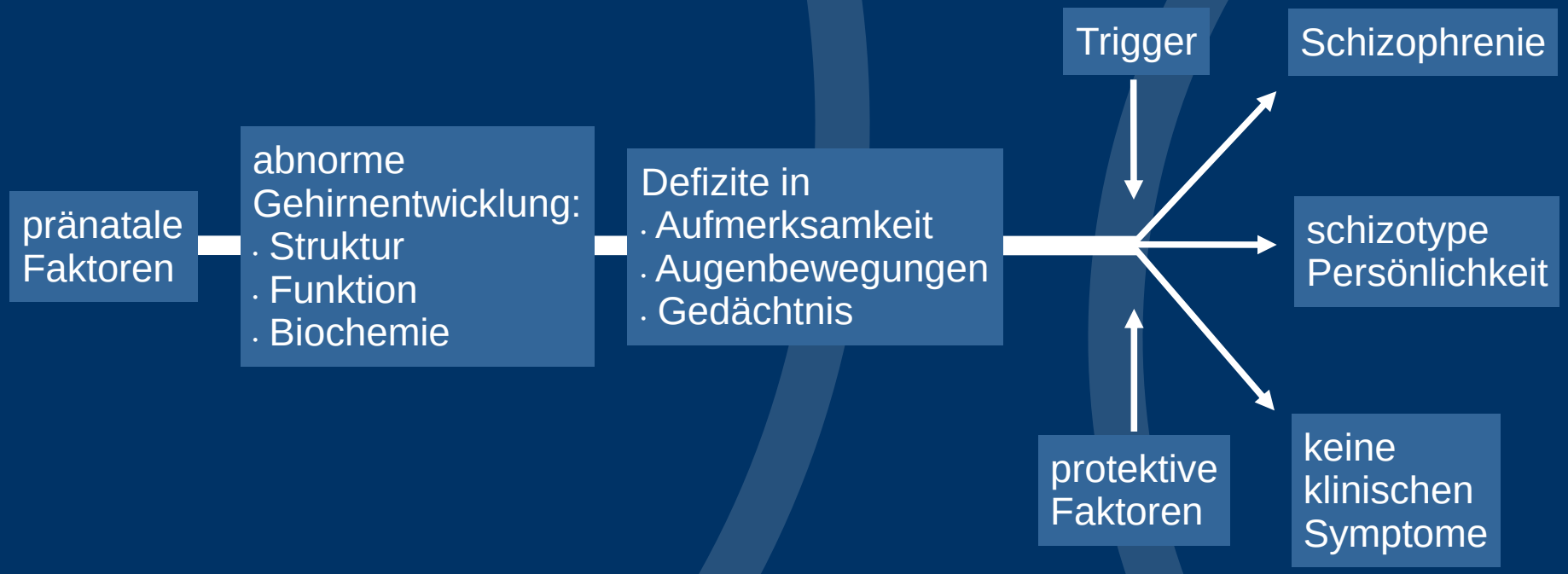
Prävention

oder

Verzögerung des Überganges?

(Morrison, 2004; Häfner,2004)

Vulnerabilitätsmodell



(modifiziert nach Ciompi 1992; Cornblatt et al. 1999)

Prämorbid ↓ **early onset** **Prognose ↓**

Perinatal ↓ Prämorbid ↓ early onset Prognose ↓

Kognitive Defizite

(McNeil 1988)

Das Three-Hit Modell

- „Critical windows of vulnerability“
- Integriert verschiedene Modelle:
  - Prä-/perinatale Auffälligkeiten, Entwicklungsstörung (Weinberger) (Thompson und Levitt 2010)
  - Auffälligkeiten in Adoleszenz, gestörtes Pruning (Feinberg) (Paus et al. 2008)
  - neurodegenerative Prozesse („Dementia praecox“, Kraepelin) (Reichenberg 2010)

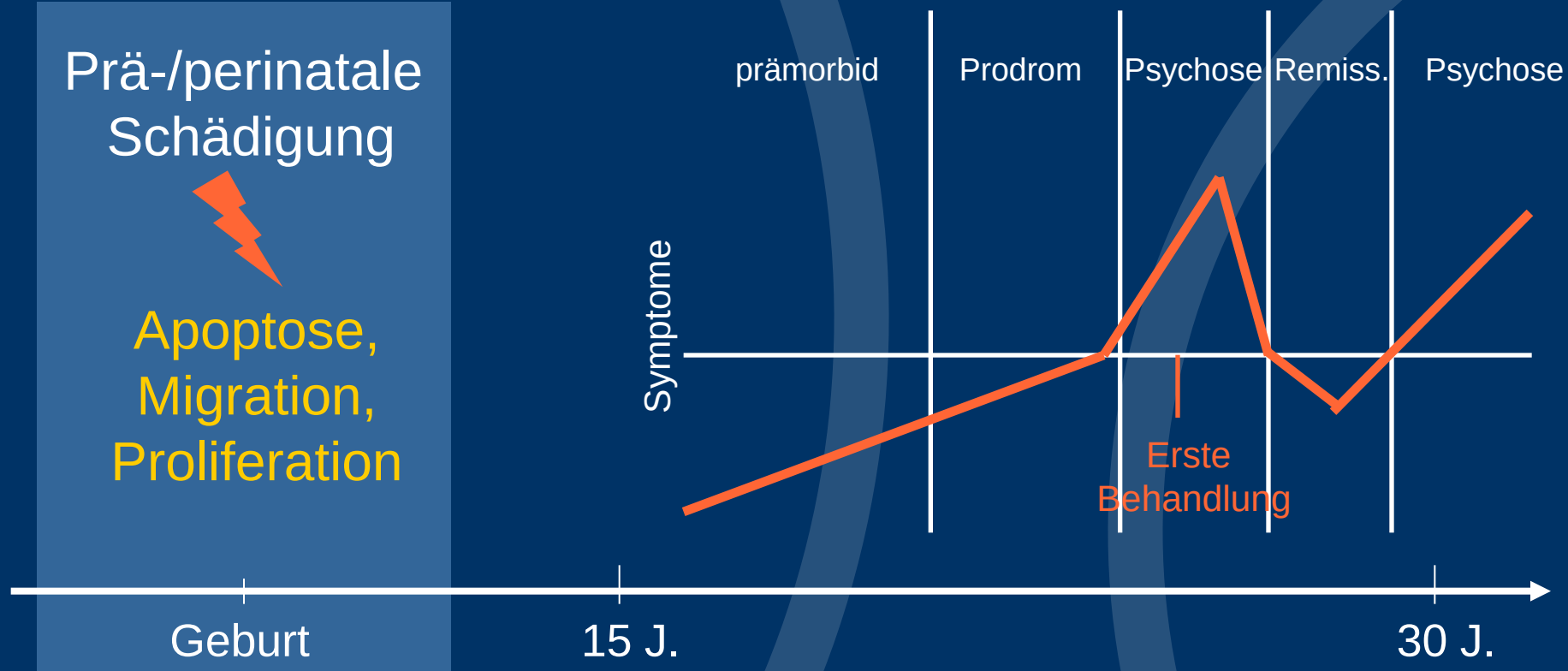
(nach Keshavan 1999)

Schizophrenie: „first hit“

Prä-/perinatale Schädigung

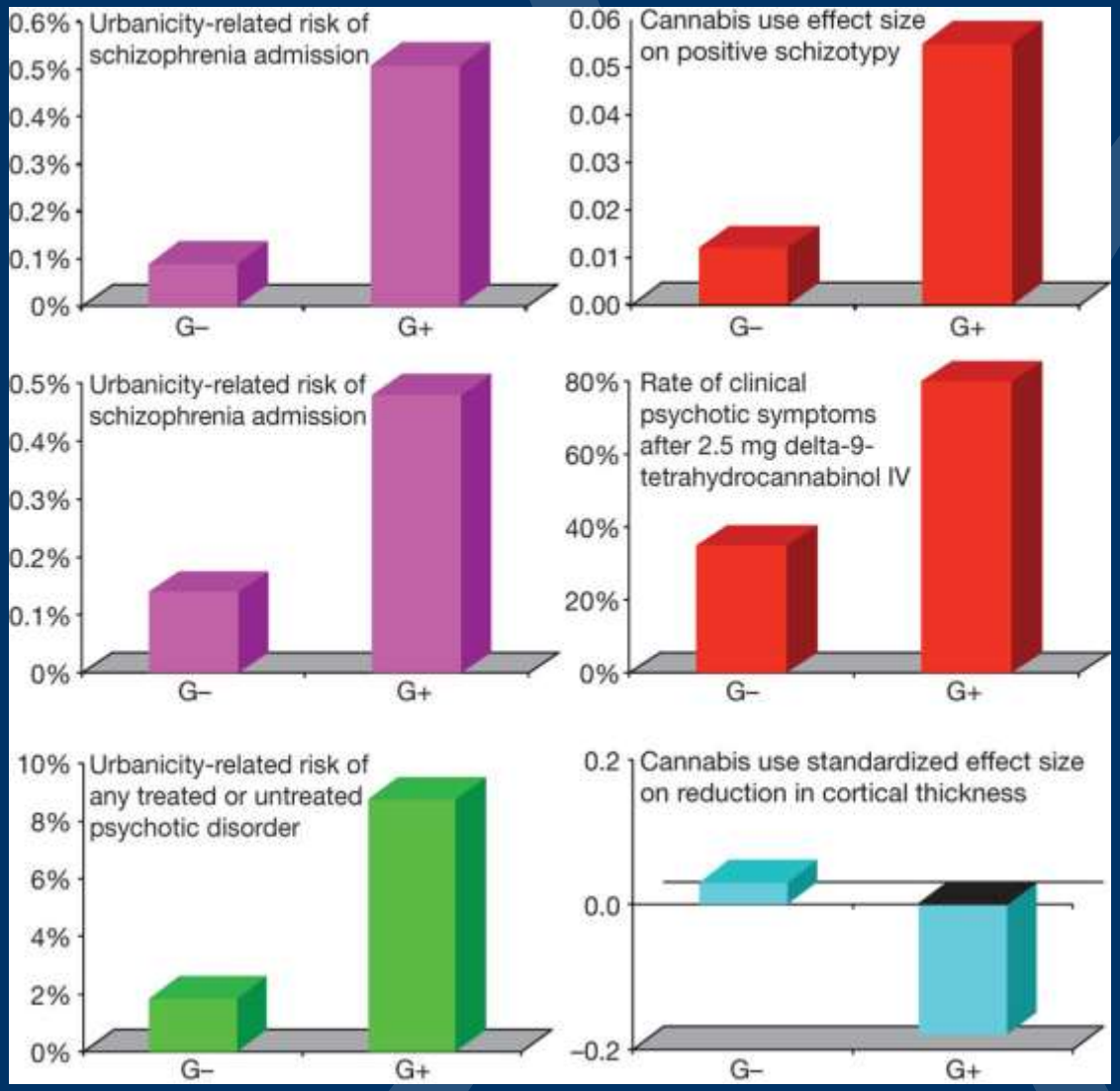
Apoptose, Migration, Proliferation

Prämorbide neurokognitive Defizite



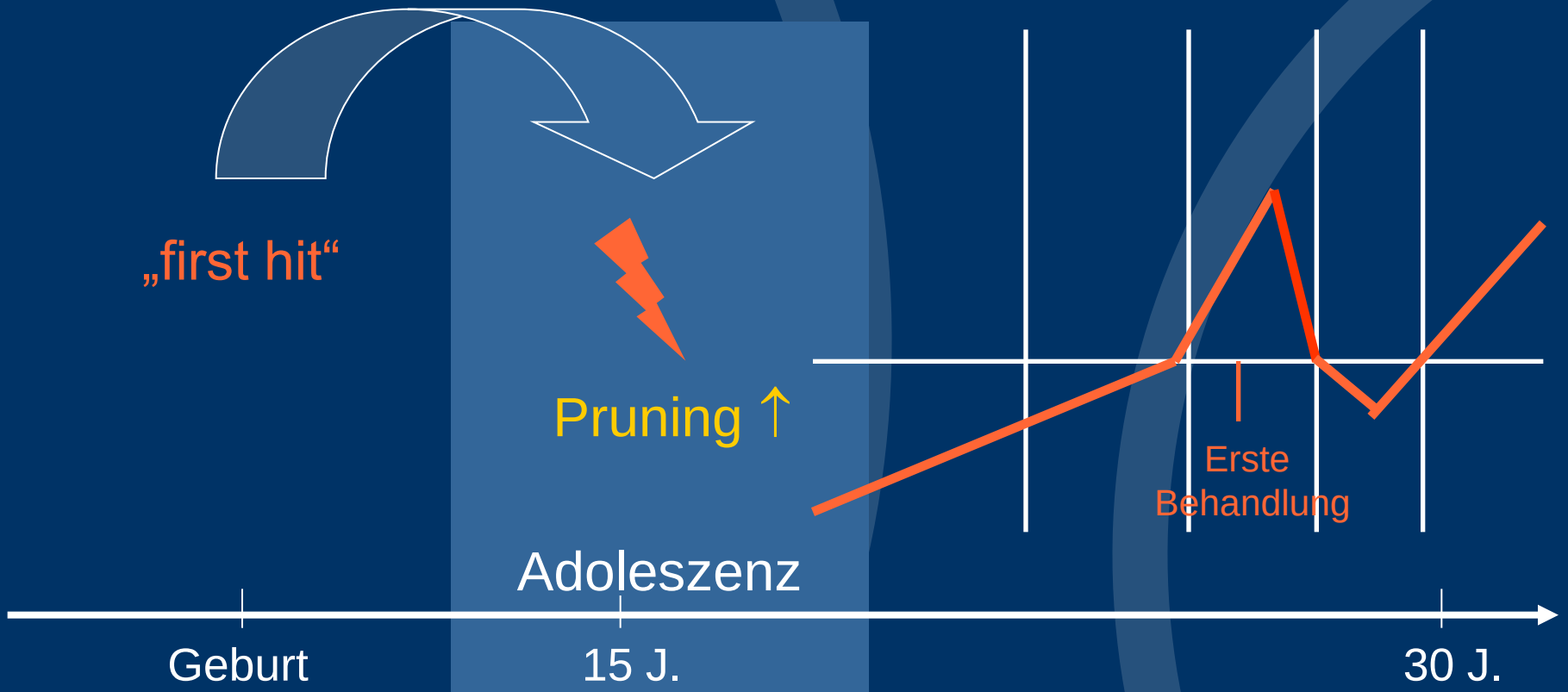
(nach Keshavan 1999)

Evidence for vulnerable subgroups and gene–environment interaction using proxy measures of genetic risk.



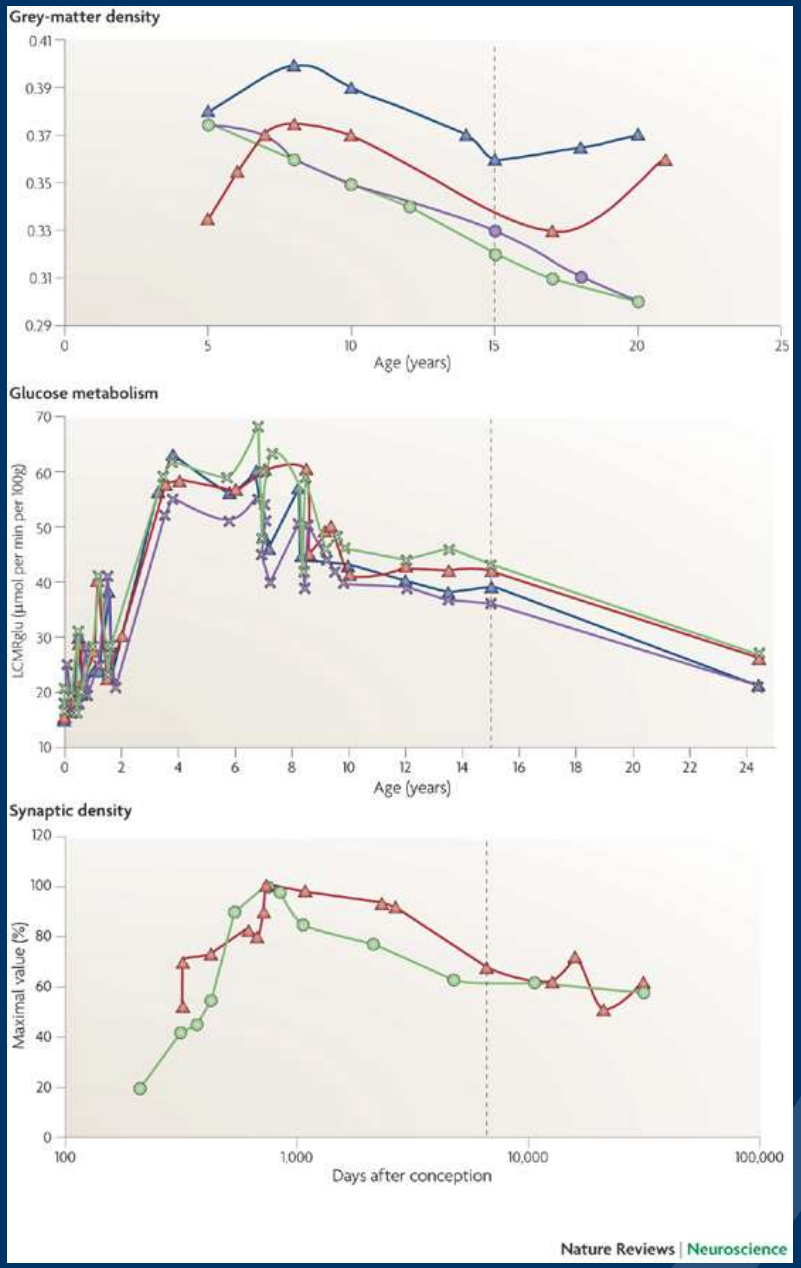
JV Os *et al. Nature* **468**, 203-212 (2010)

Schizophrenie: „second hit“



Kognitive u. psychosoz. Funktionen ↓

(nach Keshavan 1999)

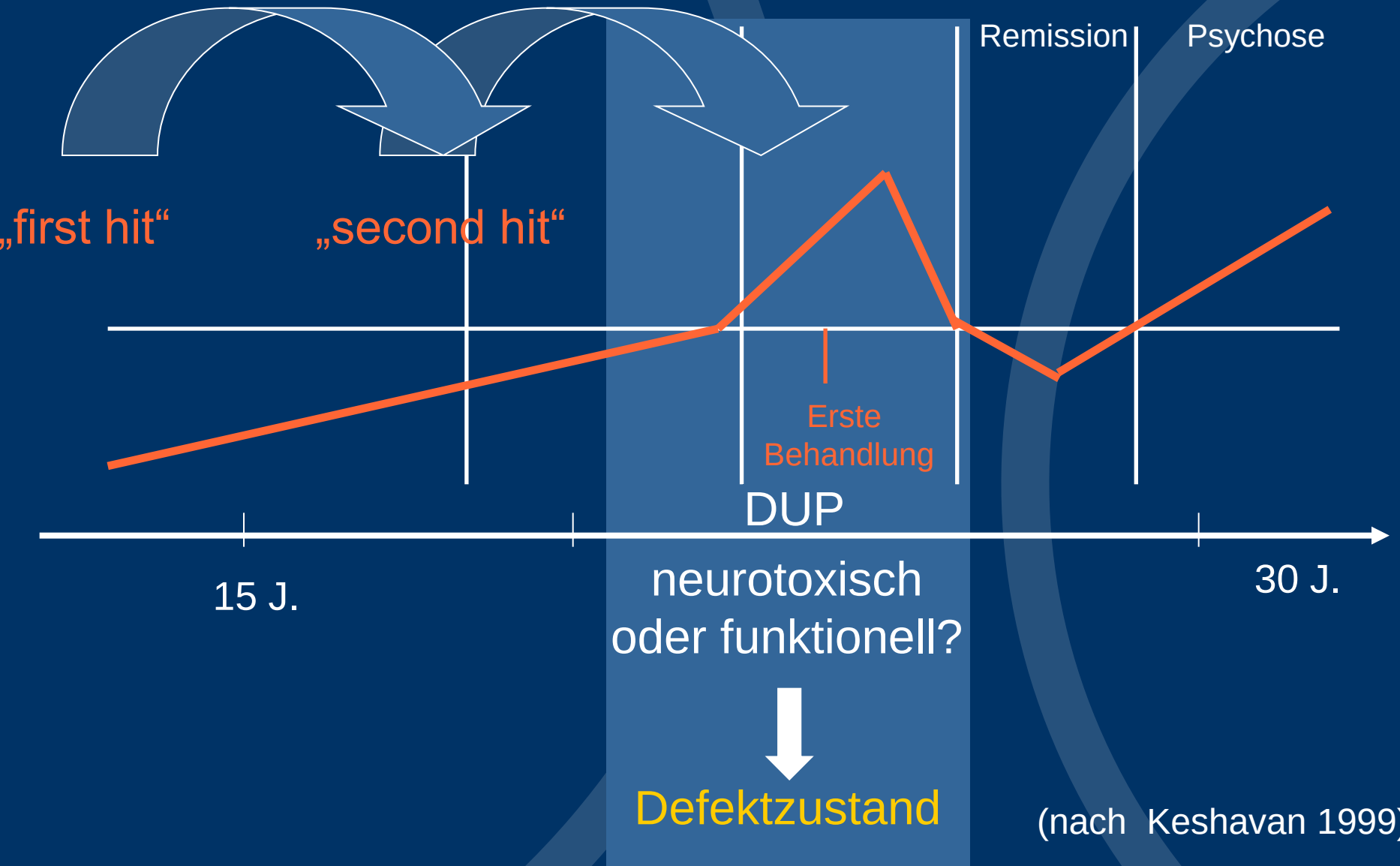


Grey matter density by age

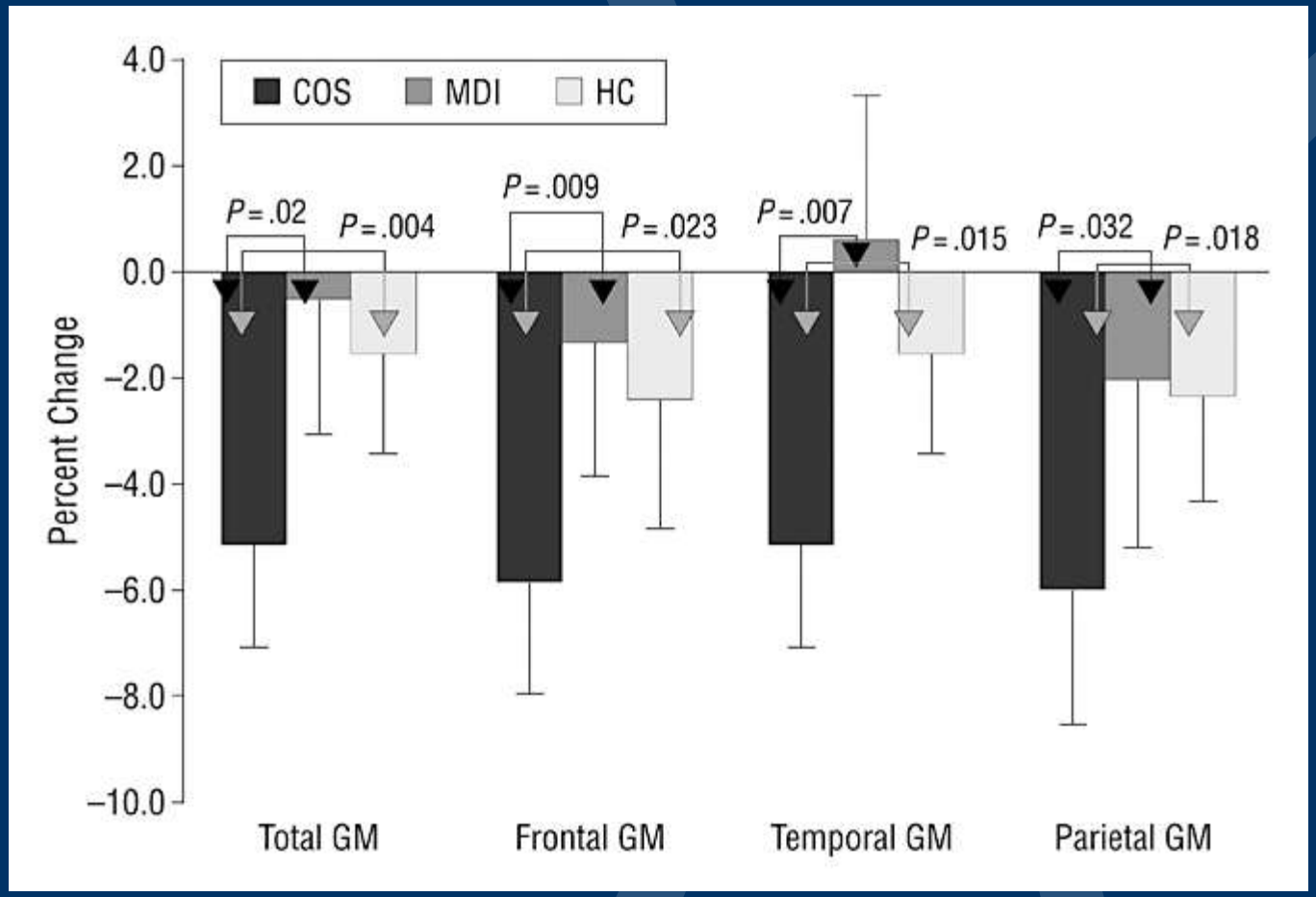
Rot: dorsolateraler präfrontaler Cortex
Blau: gyrus angularis
Violett: Temporalcortex
Grün: Occipitalpol

Paus T, Keshavan M, Giedd JN (2008) Why do many psychiatric disorders emerge during adolescence? Nat Rev Neurosci 9 (12):947-957.

Schizophrenie: „third hit“

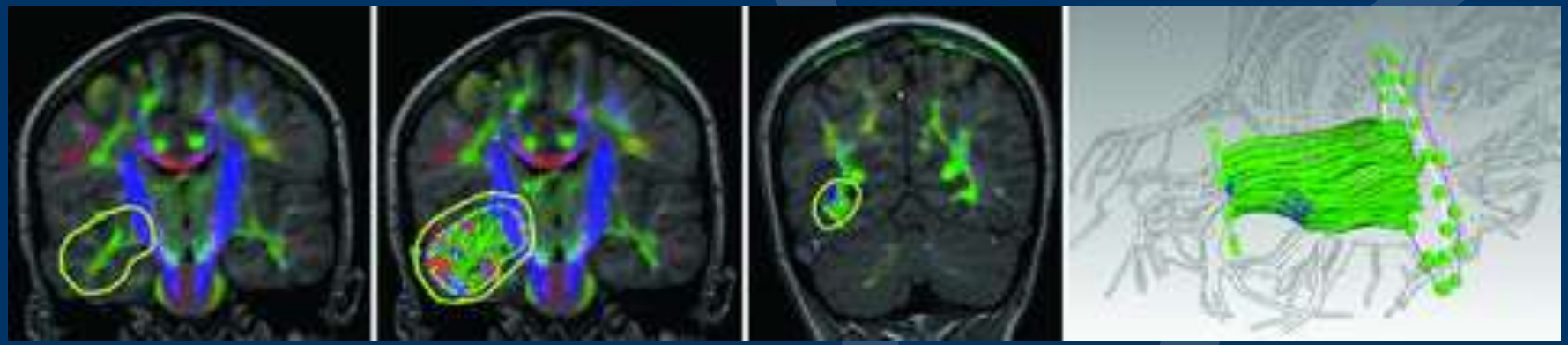


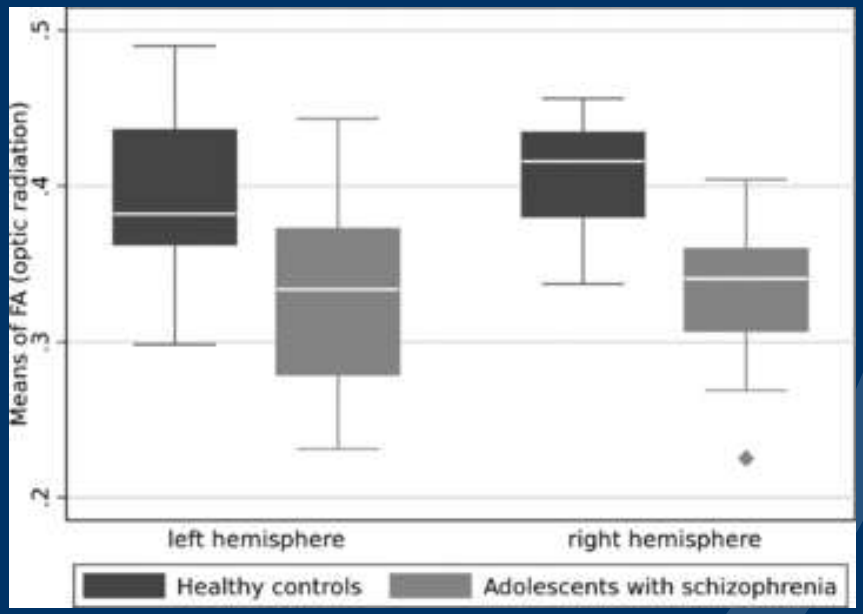
(nach Keshavan 1999)



Gogtay et al. (2004) Comparison of Progressive Cortical Gray Matter Loss in Childhood-Onset Schizophrenia With That in Childhood-Onset Atypical Psychoses (2.5 years). Arch Gen Psychiatry 61 (1):17-22

The Optic Radiation and the Cerebellar Peduncles in Adolescents with First-Admission Schizophrenia —A Diffusion Tensor Imaging Study

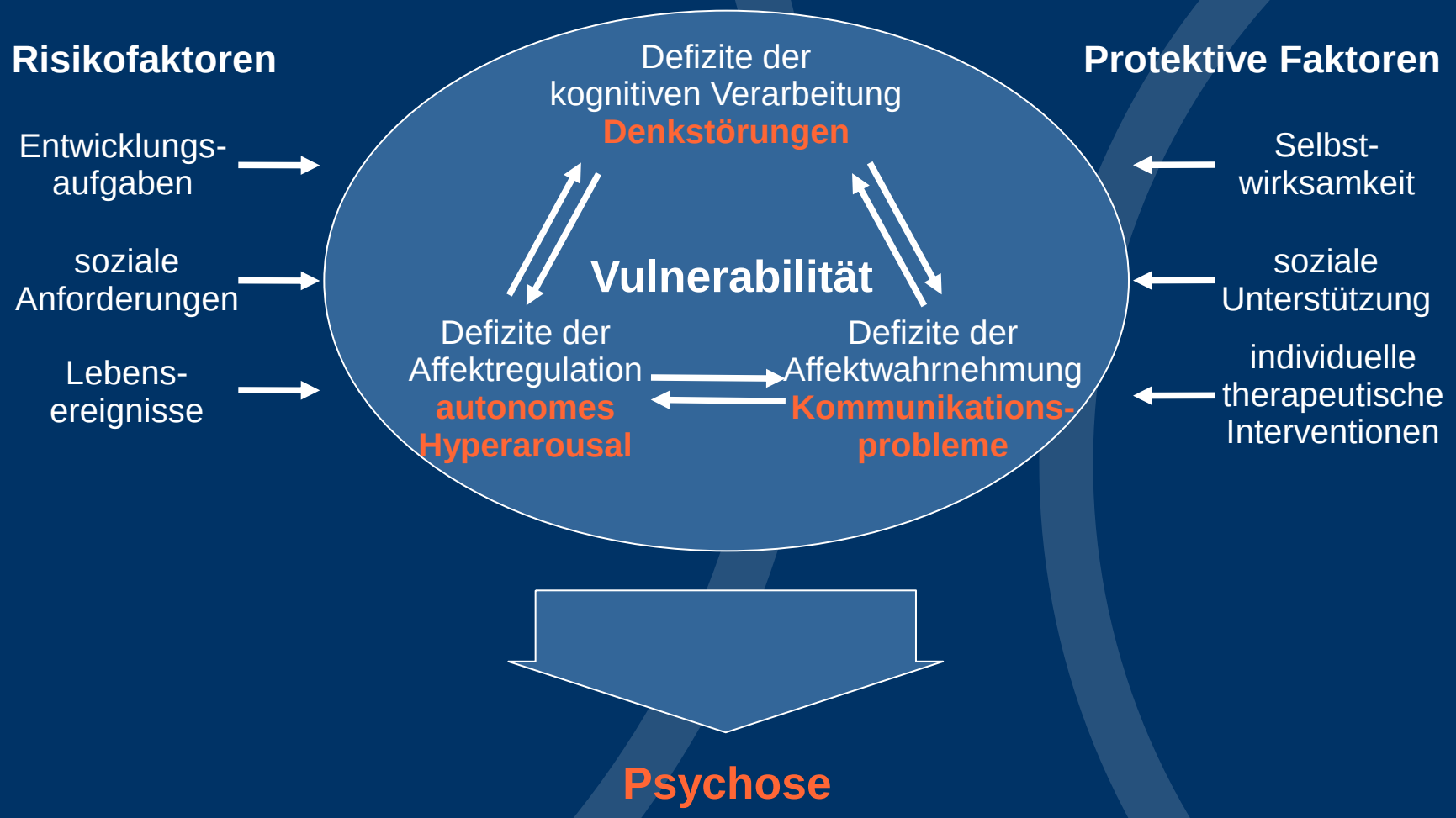




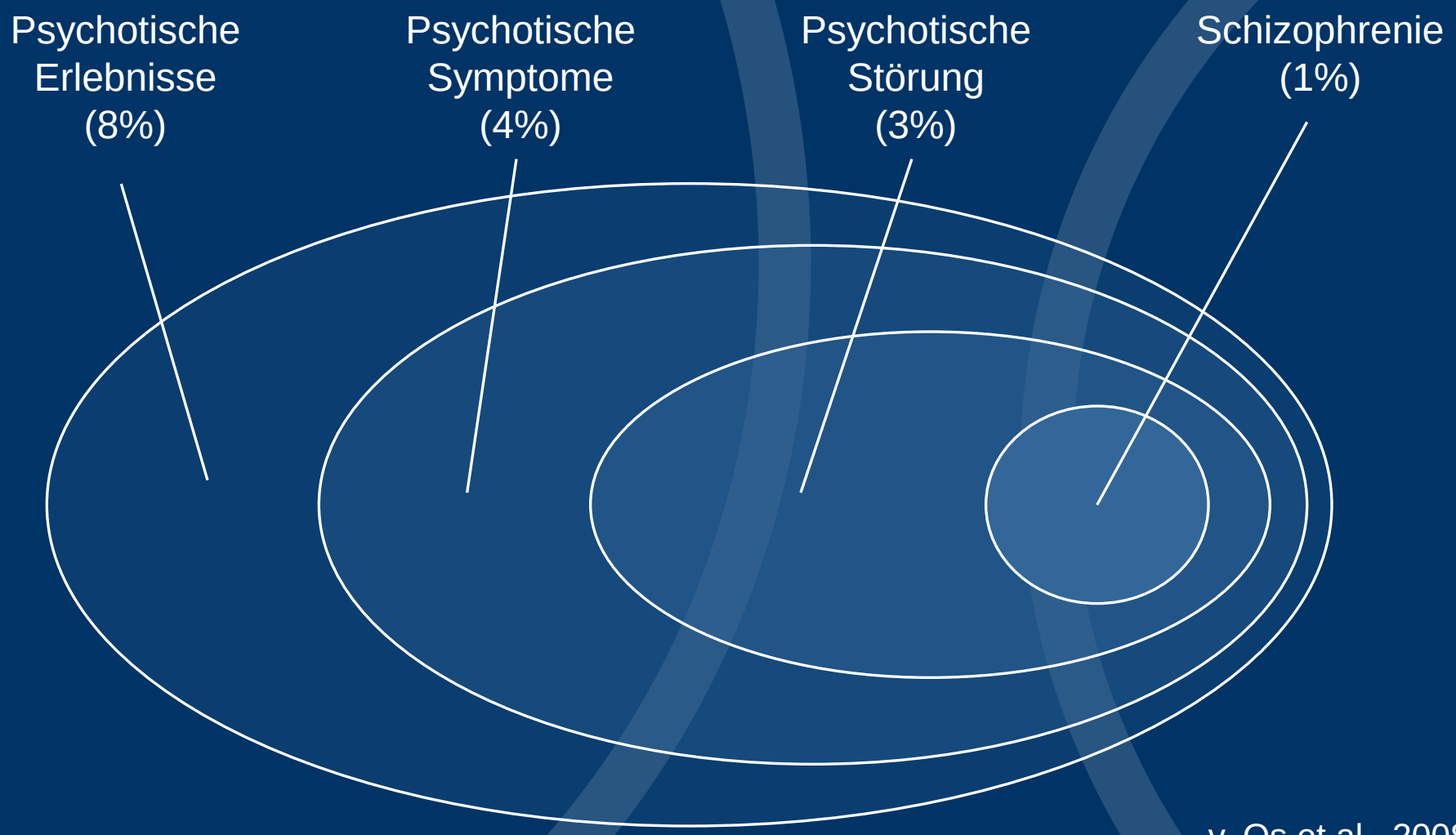
Henze R, Brunner R, Thiemann U, Parzer P, Klein J, Resch F, Stieltjes B (2012) Journal of Neuroimaging

FA: Maß für die Faserintegrität

Risikostatus ist ein Prozess



Kontinuum der Psychose



v. Os et al., 2008

Subklinische psychotische Erlebnisse sind häufig, aber 75-90% sind vorübergehend und klingen wieder ab!

v. Os et al.,2008

Schizophrenie

Plus-Symptome ➔ Kontinuität (normal – psychotisch)

Sozialer Verlauf
Minus-Symptome! ➔ Diskontinuität (normal // psychotisch)