



Univ.-Prof. Dr. med.
W. Gaebel
(Sprecher des
Kompetenznetzes
Schizophrenie)

Sehr geehrte Damen und Herren,
liebe Kolleginnen und Kollegen,
In diesem Newsletter möchten wir Ihnen zum einen über den aktuellen Stand der Projekte zur Bedeutung psychoseferner und psychosenaher Prodrome für die Früherkennung und -intervention berichten. In einem weiteren Beitrag präsentieren wir Ihnen erste Ergebnisse zur prodromgestützten Rezidivprädiktion und Frühintervention speziell bei erstmals schizophren Erkrankten sowie den aktuellen Status des Teilprojektes zu den neurobiologischen Grundlagen der Rezidivneigung. Die vorgestellten Projekte sind eng miteinander verzahnt und geben in der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Zwischenergebnisse Anlass für Optimismus, was die weitere Verbesserung der Lebenssituation Betroffener anbelangt.

Einen Überblick über wichtige psychiatrische Kongresse, die ab Sommer 2004 stattfinden, haben wir im Veranstaltungskalender für Sie zusammengestellt.

Ihr Univ.-Prof. Dr. med. W. Gaebel

Aktuell: Neuer Internetauftritt

Anfang April ist die Website des KNS auf ein Content-Management-System umgestellt worden. Hierdurch hat sich nicht nur das Erscheinungsbild der Homepage verändert, entscheidend verbessert haben sich auch die Möglichkeiten durch die Vergabe von Autorenrechten an die Projektleiter aktuelle Informationen aus der Schizophrenieforschung unmittelbar in das Netz zu setzen. Ein Besuch lohnt sich, schauen Sie doch mal rein:
www.kompetenznetz-schizophrenie.de

Frühintervention bei Personen mit erhöhtem Psychoserisiko

Der Erstdiagnose einer schizophrenen Psychose geht zumeist eine mehrjährige prodromale Phase mit selbstwahrnehmbaren kognitiven Denk- und Wahrnehmungsstörungen, Ängsten, depressiven Verstimmungen, Negativsymptomen sowie zunehmenden Leistungseinbrüchen und sozialen Behinderungen voraus. Mit Hilfe eines speziell entwickelten psychopathologischen Instrumentariums zur Früherkennung der Schizophrenie kann das Vorliegen einer Prodromalsymptomatik identifiziert und hinsichtlich eines frühen und späten Prodromalstadiums (EIPS bzw. LIPS – Early bzw. Late Initial Prodromal State) differenziert werden. Die Leitung des KNS-Projektes 1.1.2 „Entwicklung und Evaluation von psychologischen Frühinterventionsstrategien bei Risikopersonen mit psychosefernen Prodromen“ verantworten Professor Dr. Joachim Klosterkötter und Dr. Andreas Bechdorf, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität zu Köln, sowie Privatdozent Dr. Michael Wagner, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Bonn. Das KNS-Projekt 1.1.3 „Pharmakologische und psychologische Frühintervention bei Risikopersonen mit psychosenahen Prodromen“ steht unter der Leitung von Professor Klosterkötter, Dr. Stephan Ruhrmann, Köln, und Professor Dr. Wolfgang Maier, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Bonn.

Unter dem Prodrom leiden die Betroffenen erheblich. Nach neuesten wissenschaftlichen Erkenntnissen verschlechtert sich auch ihre Prognose gravierend, je länger diese Symptome unbehandelt bleiben. Nur ist eine dringend benötigte nachgewiesene wirksame Frühintervention bisher nicht verfügbar. Um diesem Mangel zu begegnen, wurden die beiden nachfolgend beschriebenen noch lau-

fenden Studien initiiert, in denen unterschiedliche Interventionsansätze bei Personen evaluiert werden, die die Kriterien für ein psychosefernes oder –nahes Prodrom erfüllen. Die vorläufigen Ergebnisse dieser Studien deuten bereits auf einen Nutzen der angewendeten Therapien hin.

In der einen randomisierten, kontrollierten Parallelgruppen-Studie mit Risikopersonen im frühen initialen Prodrom (Teilprojekt 1.1.2) wird eine eigens zu diesem Zweck neu entwickelte kognitiv-verhaltenstherapeutische Therapie (KVT) mit einer unspezifischen „Clinical Management“ Bedingung (CM) verglichen. Die Dauer der Interventionen beträgt 12 Monate; die Symptomatik der Teilnehmer wird unmittelbar vor und nach der Intervention, sowie nach 24 Monaten entsprechend dem speziellen Assessment überprüft. In der Studie zur pharmakologischen Intervention bei Risikopersonen mit den Symptomen eines späten initialen Prodroms (Teilprojekt 1.1.3), wird ein intensiviertes, auf den Bedarf fokussiertes Clinical Management (iCM) mit einer Behandlung verglichen, die dieses iCM mit dem atypischen Neuroleptikum Amisulprid kombiniert. Die Dauer dieser offen randomisierten, multizentrischen Phase-III-Parallelgruppen-Studie beträgt 24 Monate.

Die geprüften Behandlungsansätze zielen darauf ab, die prodromale Symptomatik zu bessern, sozialen Beeinträchtigungen vorzubeugen und den Übergang in eine Psychose zu verzögern oder ganz zu verhindern. Als Voraussetzung für die Rekrutierung von Studienteilnehmern wurde zunächst eine breite Fach- und Publikumsöffentlichkeit über die Möglichkeit der Psychose-Früherkennung informiert und für die Erkennungsmerkmale sensibilisiert. An den vier teilneh-



menden erwachsenenpsychiatrischen Universitätskliniken in Köln, Bonn, Düsseldorf und München wurden Früherkennungszentren z. T. neu etabliert und erfolgreich mit den lokalen Versorgungsstrukturen vernetzt.

Auf dieser vielfach vernetzten Basis wurden von Januar 2001 bis Januar 2004 insgesamt 1.627 Personen mit Verdacht auf ein Prodrom überprüft, von denen schließlich 236 Personen mit diagnostiziertem Prodrom für die Teilnahme an einer der beiden Studien rekrutiert werden konnten: 132 Personen für den Behandlungsvergleich im frühen initialen Prodrom (Projekt 1.1.2) und 104 Personen für den Behandlungsvergleich im späten initialen Prodrom (Projekt 1.1.3). Beide Studien verfügen somit bereits jetzt über die international größten Stichproben.

Nach der Initialphase wurden aus beiden Studien die Daten von bis zu 15 Teilnehmern einer Zwischenauswertung zugeführt, um im Hinblick auf Verträglichkeit und Durchführbarkeit über die Studienfortführung entscheiden zu können. Die dabei ermittelten vorläufigen Ergebnisse weisen auf eine Überlegenheit der KVT bzw. der pharmakologischen Behandlung hin: Nach der 12-monatigen KVT waren die prodromale Symptomatik sowie die schulische, berufliche und soziale Leistungsfähigkeiten bei den Personen mit frühem initialem Prodrom (EIPS) deutlich stärker gebessert als unter der unspezifischen CM-Behandlung. Außerdem kamen Übergänge in das psychosene Prodrom bzw. die Psychose deutlich seltener vor. Auch die pharmakologische Therapie plus intensiviertem Clinical Management (iCM) führte bei Personen mit spätem initialem Prodrom (LIPS) bereits nach 12 Therapiewochen zu einer deutlichen Verbesserung der Prodromsymptomatik wie auch des globalen Funktionsniveaus. Die abschließenden Ergebnisse dieser Studien werden 2005 erwartet.

Wie zuverlässig die aus der Früherkennung bekannten Prodrome in der Erkennung eines Rückfalls sind, wird im Rahmen der multizentrischen Longitudinalstudie des KNS zur Akut- und Langzeitbehandlung bei Patienten geprüft, die erstmals an Schizophrenie erkrankt sind (siehe nebenstehender Beitrag). In Kooperation mit dem Mannheimer Zentrum schließen sich vergleichende Analysen zur Prävalenz von Prodromen vor und nach Erstmanifestation einer schizophrenen Erkrankung an.

Prodromgestützte Vorhersage von Rückfällen und Frühintervention bei erstmals schizophrenen Kranken

Für Therapeuten, Patienten und Angehörige ist das wichtigste Ziel nach der erfolgreichen Behandlung der ersten schizophrenen Episode die Verhinderung eines Rückfalles. Als effektivster Schutz hat sich die längerfristige Einnahme von Antipsychotika / Neuroleptika (begleitet von psycho- und soziotherapeutischen Maßnahmen) erwiesen, die sog. Erhaltungstherapie oder Rückfallverhütung. Bei Patienten nach der ersten schizophrenen Episode wird diese für mindestens ein bis zwei Jahre empfohlen. Bei anhaltend stabilem Zustand wird danach ein Absetzen der Medikamente erwogen. Bei Anzeichen eines drohenden Rückfalles wird die medikamentöse Behandlung jedoch wieder aufgenommen, um eine vollentwickelte schizophrene Episode zu vermeiden. Diese sogenannte „Intervalltherapie mit Frühintervention“ setzt voraus, dass es zuverlässige „frühe Anzeichen“ (Prodrome) eines Rückfalles gibt und das erneute Ansetzen der Behandlung mit einem raschen Ansprechen der Symptomatik einhergeht. Wie frühere Untersuchungen gezeigt haben, trifft dies am ehesten bei Patienten nach einer ersten, nicht jedoch nach wiederholten Krankheitsepisoden zu (Gaebel et al. 2002; Schizophr Res 53).

Nach dem derzeit verbreitetsten Krankheitsmodell, dem **Vulnerabilitäts-Stress-Coping (VSC)-Modell** (Abb. 1), entsteht eine schizophrene Episode dann, wenn bei Personen mit einer angeborenen oder frühkindlich erworbenen Prädisposition oder Vulnerabilität

(=Verletzlichkeit) eine zu starke psychische Beanspruchung auftritt (psychischer Stress), die sie mit ihren vorhandenen Fähigkeiten zur Stressverarbeitung nicht mehr ausreichend bewältigen können (unzureichendes Coping). Das psychische System gerät aus dem Gleichgewicht und nach außen sichtbar werden zunächst sogenannte Vorläufersymptome (Prodrome) wie z. B. Konzentrations- oder Schlafstörungen, Angespanntheit, Nervosität oder Unruhe oder dass sich die Personen von ihren Mitmenschen vermehrt zurückziehen. Diese Symptome sind eher unspezifisch und kommen auch im Rahmen anderer Erkrankungen vor. Erst bei weiterhin bestehendem Stress und/oder weiterhin unzureichender Bewältigungsmöglichkeit entsteht dann die eigentliche schizophrene Symptomatik mit Denkstörungen, Halluzinationen oder Wahnerleben. Nach diesem Modell gehen unspezifische Vorläufersymptome oder Prodrome damit der eigentlichen Erkrankung voraus und können somit als „Frühwarnzeichen“ zur Steuerung der Frühintervention benutzt werden. Ob dies in jedem Fall so ist und ob sich darin eine spezielle Rückfallvulnerabilität, belastende Lebensumstände, verminderte bzw. nachlassende Stressbewältigungsmöglichkeiten oder eine Wechselwirkung aller drei VSC-Komponenten widerspiegeln, wird derzeit im Rahmen des Kompetenznetzes Schizophrenie in einer Langzeitstudie an Patienten nach einer ersten schizophrenen Episode geprüft. Die aus mehreren Teilprojekten bestehende mul-

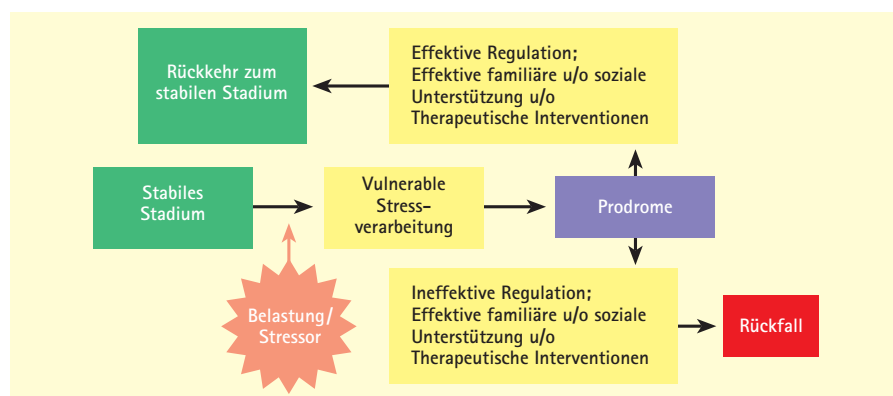


Abb. 1: Die Stellung von Prodromen im Vulnerabilitäts-Stress-Coping-Modell der Schizophrenie



tizentrischen Untersuchung wird geleitet von Professor Dr. Wolfgang Gaebel, Dr. Wolfgang Wölwer und Dipl.-Psych. Matthias Riesbeck, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Rheinische Kliniken Düsseldorf. Der klinische Status der Patienten und die Ausprägung der Vulnerabilität, der Stressbelastung und der Bewältigungskompetenzen werden erstmals nach Entlassung der Patienten aus der stationären Therapie erhoben, ein Jahr nach pharmakotherapeutischer und psychologischer Therapie sowie nach einem weiteren Jahr, in der an den bis dahin klinisch stabilen Patienten versucht wird, die Medikation schrittweise abzusetzen. Der Neueinschluss von Patienten in die Studie wird im Juni 2004 abgeschlossen, jedoch wird die gesamte Studie aufgrund der bis zu zweijährigen Verlaufsuntersuchungen bis mindestens Juni 2005 laufen. Doch schon jetzt liegen erste vorläufige Ergebnisse basierend auf Daten von etwa 150 Patienten vor, die kürzlich im Rahmen eines Symposiums anlässlich der internationalen Kongresses der World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) in Sydney, Australien, vorgestellt wurden.

Wie zuverlässig sind Prodrome in der frühzeitigen Erkennung eines Rückfalls? ■

Da Rückfälle entsprechend der vordefinierten Kriterien im 1. Jahr der Langzeitbehandlung unter der Behandlungskombination aus niedrig dosiertem Antipsychotikum und Psychotherapie bislang ausgesprochen selten aufgetreten sind (nur bei ca. 4% der Patienten) wurden auch kritische klinische Verschlechterungen in die Betrachtungen aufgenommen. In den Zwischenauswertungen wurde deutlich, dass sich solche Verschlechterungen aufgrund einzelner Prodrome nur sehr unzuverlässig vorhersagen ließen. Fasst man jedoch mehrere Prodrome zu einem Gesamtindex zusammen, ließen sich dadurch immerhin 75% der Verschlechterungen im Vorfeld erkennen (=Sensitivität). Allerdings waren auch bei 42% der Kontakte zum Patienten Prodromalsymptome vorhanden, bei denen der sonstige klinische Zustand stabil geblieben war, so dass die Spezifität der Prodrome bei 58% lag. In der Verlaufsbeobachtung zeigte sich, dass die Prodromalsymptomatik unmittelbar vor einer kritischen klinischen Verschlechterung stärker anwuchs als

die Schwankungen, die häufig auch bei klinisch stabilem Zustand zu beobachten waren.

Verbesserung der Vorhersage durch Berücksichtigung anderer Informationen. ■

Hierzu wurde zunächst das Ausmaß an Vulnerabilität herangezogen. Dies lässt sich mit Hilfe psychologischer Testverfahren zur Leistungsfähigkeit in bestimmten kognitiven Leistungsbereichen (z. B. komplexe Aufmerksamkeit, mittelfristiges verbales Gedächtnis, kognitive Flexibilität) relativ zuverlässig einschätzen. Es zeigte sich, dass Patienten, die

Nutzung von Prodromalsymptomatik und Vulnerabilität ca. 89% der klinischen Verschlechterungen richtig vorhersagen (= Sensitivität) bei einer Spezifität von 65%. Entsprechend scheint es bei Patienten mit ausgeprägter Vulnerabilität nach den derzeitigen Ergebnissen sinnvoll, bereits bei leichter Prodromalsymptomatik mit einer Anpassung der Therapie zur Rückfallverhütung zu reagieren, während bei Patienten mit weniger ausgeprägter Vulnerabilität erst bei stärkerer Prodromalsymptomatik interveniert werden muss. Bislang sind die ebenfalls erhobenen Daten zur Stressbelastung und zur Bewältigungskompetenz der Patienten noch unbe-

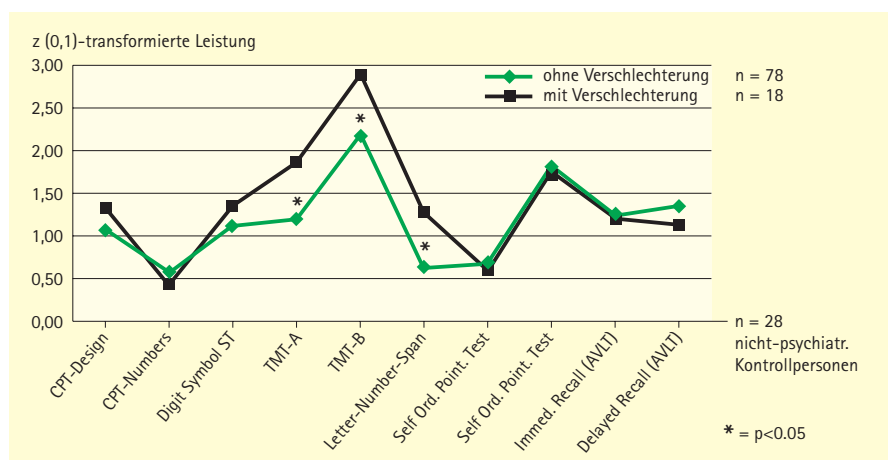


Abb. 2: Neurokognitive Leistung als Vulnerabilitätsindikator zu Beginn der Langzeitbehandlung bei Patienten mit vs. ohne spätere klinische Verschlechterung (höhere z-Werte indizieren schlechtere Leistung)

sich irgendwann einmal im ersten Jahr nach der stationären Akutbehandlung klinisch in kritischem Ausmaß verschlechterten, bereits zu Beginn der Langzeitbehandlung ausgeprägtere Beeinträchtigungen in einzelnen kognitiven Leistungen aufwiesen – was auf eine höhere Vulnerabilität schließen lässt – als stabile Patienten (Abb. 2). Die Vorhersage, welche Patienten ein erhöhtes Risiko für eine klinische Verschlechterung haben, war aufgrund des Vulnerabilitätsstatus zu Beginn der Langzeitbehandlung bereits in ähnlichem Maße (Sensitivität: 73%; Spezifität: 63%) möglich, wie mit der im Verlauf erhobenen Prodromalsymptomatik – allerdings lässt sich nur über die Prodromalsymptomatik auch der Zeitpunkt eines drohenden Rückfalls vorhersagen.

Die Kombination aus Vulnerabilität als eine Art „Basisrisiko“ und der im Verlauf erhobenen Prodromalsymptomatik erhöht die Vorhersage von klinischen Verschlechterungen beträchtlich: so konnte eine kombinierte

rücksichtigt. Vom Einbezug dieser Variablen ist eine weitere Verbesserung der Vorhersage klinischer Verschlechterung zu erwarten. Darüber hinaus bleibt abzuwarten, ob diese Zwischenauswertung an der Teilgruppe von Patienten, die bereits eine genügend lange Beobachtungszeit in der Langzeitstudie durchlaufen haben, sich auch an der vollständigen Stichprobe bestätigt. Mit der Endauswertung ist jedoch nicht vor Mitte 2005 zu rechnen.

Generell ist die Beantwortung solcher Detailfragen, die für die Therapie schizophrener Kranker in hohem Maße relevant sind, nur möglich durch eine enge Vernetzung einzelner Teilprojekte und der daran beteiligten 10 Zentren, die intensiv und auf der Basis einheitlicher Qualitätsstandards miteinander kooperieren. Und nur unter solchen Voraussetzungen lässt sich das Gesamtziel der umfassenden multizentrischen Verlaufsstudie, die Optimierung der Akut- und Langzeittherapie schizophrener Patienten, tatsächlich erreichen.



Informationen aus dem Vorstand

Die Erstellung dieses Newsletters fiel in die letzte Phase der Antragstellung für die dritte Förderphase des Kompetenznetzes Schizophrenie. Die entsprechende Ausschreibung des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) richtet sich ausschließlich an die neun Kompetenznetze in der Medizin, die – wie das KNS – im Rahmen der ersten Ausschreibungsrunde bereits seit 1999 gefördert werden. Mit der dritten Förderphase soll insbesondere die Nachhaltigkeit der Netzwerkstrukturen gefördert und der Wissenstransfer von der Forschung in die Ver-

sorgung ausgebaut werden. Forschungsprojekte im engeren Sinn sind dagegen nicht mehr Gegenstand dieser dritten Förderperiode, die lediglich den Übergang in die angezielte Eigenfinanzierung erleichtern soll. In seinem Antrag schlägt das KNS verschiedene sogenannte „Transfer-Module“ aus den Bereichen Früherkennung und Frühintervention, Akut- und Langzeitbehandlung Ersterkrankter, Qualitätsmanagement in der Versorgung und Öffentlichkeitsaufklärung zur Förderung vor. In diesen Modulen sollen die Erkenntnisse des Netzes mit dem in der Literatur publizierten Wissen zu den jeweiligen Themen so aufbereitet werden, dass eine

schnelle Nutzung in der Versorgung möglich wird. Begleitet wird dies durch den Aufbau thematisch spezialisierter „Kompetenz- und Servicezentren“. Darüber hinaus wurden Mittel zur die Aufrechterhaltung und Pflege der KNS-Material- und Datenbanken sowie für den Fortbestand der Kernstruktur der Netzwerkzentrale beantragt. Der Antrag wird zunächst am 13. und 14. Mai 2004 von dem international besetzten Fachbeirat begutachtet. Anfang Juli folgt dann eine Jury-Sitzung mit Beiratsvertretern aller neun Kompetenznetze der ersten Stunde, auf der über die kompetitive Verteilung der Fördervolumens an die einzelnen Netze entschieden wird.

Veranstaltungskalender

- | | |
|----------------------------|---|
| 1. – 6. Mai 2004 | Annual Meeting of the American Psychiatric Association, New York/USA, www.psych.org |
| 17. – 20. Juni 2004 | 2. Deutscher Neurologen- und Psychiatertag mit Jahreshauptversammlung des BVDN, Berlin, www.bvdn.de |
| 18. – 19. Juni 2004 | 3. Deutscher Kongress für Versorgungsforschung, Bielefeld www.uni-bielefeld.de:8081/gesundhw/kongress2004/ |
| 20. – 24. Juni 2004 | XXIVth Congress of the Collegium International Neuro-Pharmacologicum (CINP), Paris/Frankreich, www.cinp2004.com |
| 23. – 26. Juni 2004 | 12th European Symposium Determinants and Consequences of Psychiatric Illness, Mannheim www.AEP-Epidemiology2004.de |
| 3. – 5. September 2004 | 6th International Congress: Inclusion and Mental Health in the new Europe (ENMESH) www.enmesh2004.org/ |
| 28. Sep. – 3. Oktober 2004 | 4th International Early Psychosis Conference, Vancouver/Kanada, www.venuewest.com |
| 6. – 10. Oktober 2004 | 77. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN), Düsseldorf www.dgn.org |
| 10. – 13. November 2004 | WPA, Treatment in Psychiatry: an update, Florence, www.wpa2004florence.org |
| 24. – 27. November 2004 | Kongress der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN), Berlin. www.dgppn-kongress2004.de |

Impressum

Netzwerksprecher: Univ.-Prof. Dr. med. W. Gaebel, Düsseldorf
Herausgeber: Kompetenznetz Schizophrenie, Netzwerkzentrale: Psychiatrische Klinik der Heinrich-Heine-Universität Rheinische Kliniken Düsseldorf, Bergische Landstraße 2, D-40629 Düsseldorf, Tel.: +49 (0)211 / 922-2770, Fax: +49 (0)211 / 922-2780, E-Mail: kompetenznetz.schizophrenie@uni-duesseldorf.de, internet: www.kompetenznetz-schizophrenie.de
PsychoseNetz e.V. – Verein zur Förderung der Ziele im Kompetenznetz Schizophrenie, c/o Rheinische Kliniken Düsseldorf: www.psychosenetz.de, Konto-Nr. 6 358 675, BLZ 300 700 24, Deutsche Bank AG
Konzept, Redaktion: OgilvyHealthcare GmbH & Co. KG, Geleitsstraße 14, 60599 Frankfurt/Main
Gestaltung: Impressum PR, Hamburg
Druck: Pucher & Beppler Produktionsservice GmbH, Frankfurt/Main
Auflage: 20.000 © Kompetenznetz Schizophrenie, Düsseldorf, April 2004, Newsletter No. 11

Das Kompetenznetz Schizophrenie wird gefördert vom



Die Herstellung dieses Newsletters wird durch freundliche Unterstützung von Pfizer Neuroscience ermöglicht.

