



UNIVERSITÄTS
KLINIKUM
HEIDELBERG

Schizophrene Psychosen

Früherkennung und Frühintervention

Prof. Dr. med. univ. Franz Resch

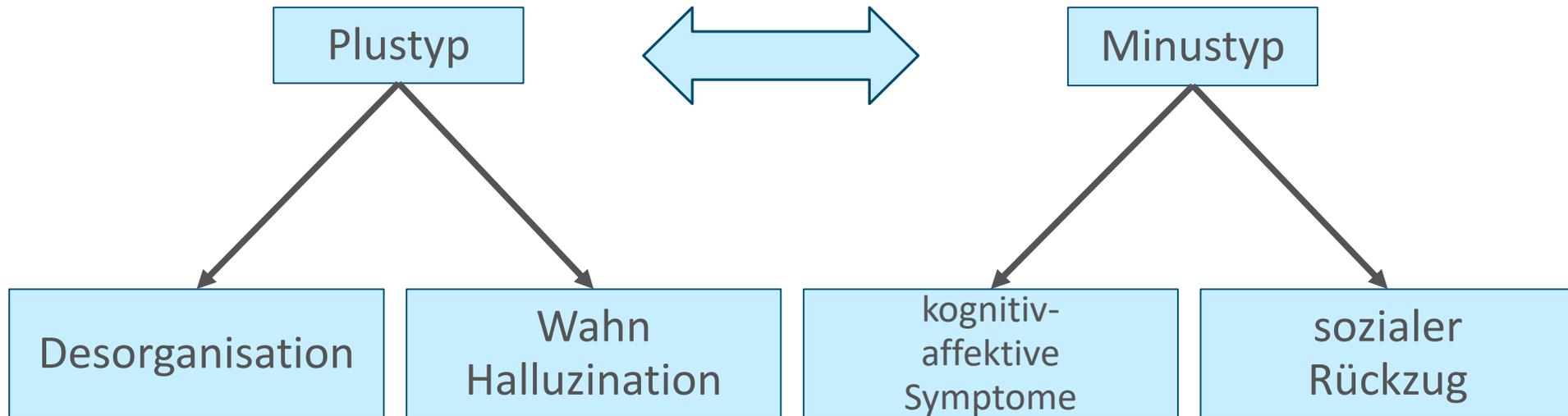
Zentrum für Psychosoziale Medizin
Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie

Januar 2022

Beziehungen zur Industrie

- Keine finanziellen Industriekontakte
- Drittmittelförderung durch BMBF, EU, Stiftungen, Stadt Heidelberg

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 seit >10 Jahren

Ein juveniler Erkrankungsbeginn soll assoziiert sein mit ...

- **ausgeprägteren prämorbidem Auffälligkeiten^{1,2}**
(Motorik, Sprache, Schulleistungen, psychosoziale Anpassung)
- **längeren DUP^{2,6}**
- **Möglicherweise höheren familiären Belastung³**
- **häufigerer perinatalen Hypoxie⁴**
- **mehr Negativsymptomatik bei Behandlungsbeginn²**
(Affektverarmung/ Sozialer Rückzug)
- **einem ungünstigeren Verlauf⁵**

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

⁶ Amminger et al (2011) Schizophr. Res.

Häufigkeit

- **Lebenszeitprävalenz Psychose** 3 – 3,48%
(Perälä 2007)
- **Lebenszeitprävalenz Schizophrenie** 0,87 - 1%
(Regier et al., 1993, Perälä 2007)
- **EOS** 0,23%
(Gillberg, 2001)

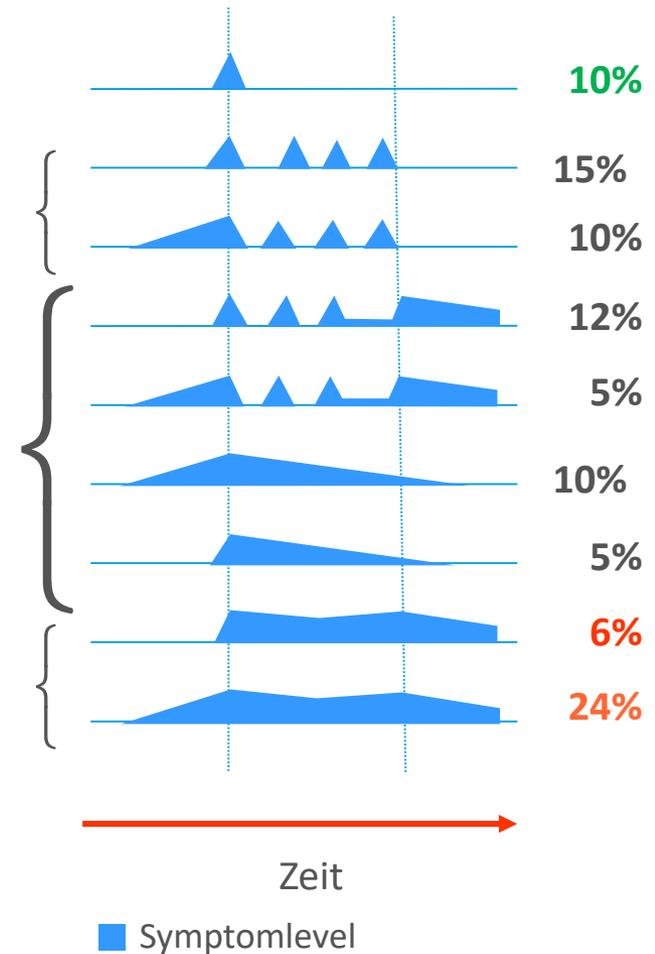
Schizophrenie: Langzeitverlauf

Komplette Remission: 10% (13)

Schübe mit Remission: 25% (20)

Schübe, inkompl. Rem.: 32% (44)

Chronisch-progredient: 30% (23)



(nach Ciompi et al. 1987, Schimmelmann & Resch 2014, Revier et al 2015)

Verlauf bei EOS

- n = 96, Alter \bar{x} 16 J., nach > 10 Jahren
-

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

- 57% sozial erheblich eingeschränkt
- 75% finanziell abhängig

(Blanz et al., 2004)

8-jahreskatamnese in EOS-Psychosis

n=63

Aktuelle psychiatrische Versorgung	74%
Aktuelle Medikation	70%
Rehospitalisierung	71%
Aktuell in Ausbildung / Job	51%
Liebesbeziehung / Partnerschaft	36%
Tod durch Unfall / Suizid	3%

(Remberk et al., 2015)

8-jahreskatamnese in EOS-Psychosis

- Prädiktive Faktoren für schlechten funktionellen Outcome
 - Kognitive Probleme
 - Gestörte Impulskontrolle
- Aber nicht Negativsymptome

(Remberk et al., 2015)

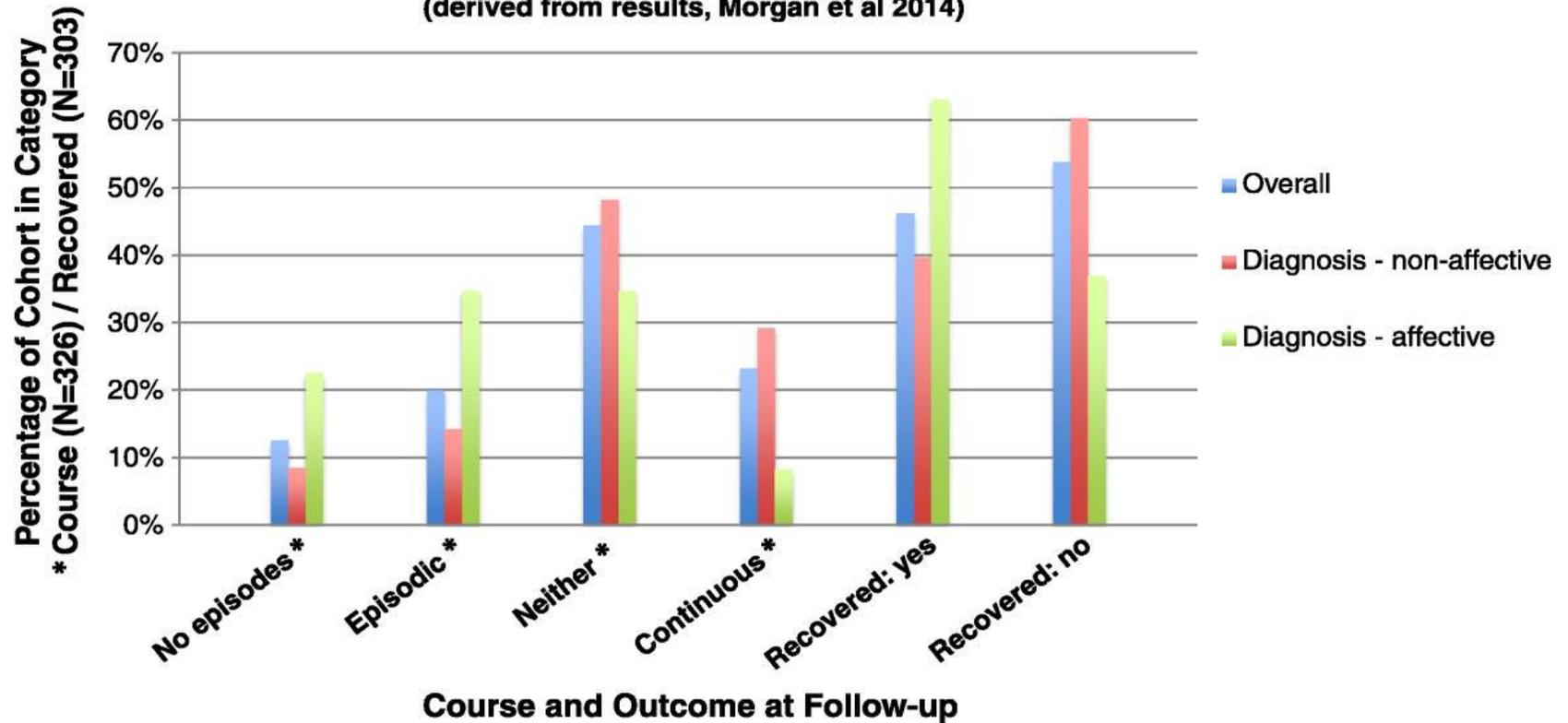
Verlauf unter optimaler Behandlung

- EOP besser als AOP
 - Krankheitsschwere
 - Psychotische Episoden
 - Ausbildung/Arbeit
 - Funktionsniveau

Amminger et al 2011

Replikation????

AESOP-10 Study Clinical Course and Outcome (derived from results, Morgan et al 2014)



Definition of Course and Outcome Terms:

No episodes - Does not meet criteria for episodic at any point from baseline to follow-up.

Episodic - Clinically significant psychotic symptoms lasting more than six months.

Neither - Does not meet criteria for episodic or continuous from baseline to follow-up.

Continuous - Psychotic symptoms present more or less continuously.

Recovered: yes - Sustained remission for two years or more at follow-up.

Recovered: no - Does not meet criteria for recovery (as defined by this study) at follow-up.

Prodromalphase

- Bei ca. 87% der Betroffenen vor Erstmanifestation
(Schultze-Lutter et al 2010)
 - 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

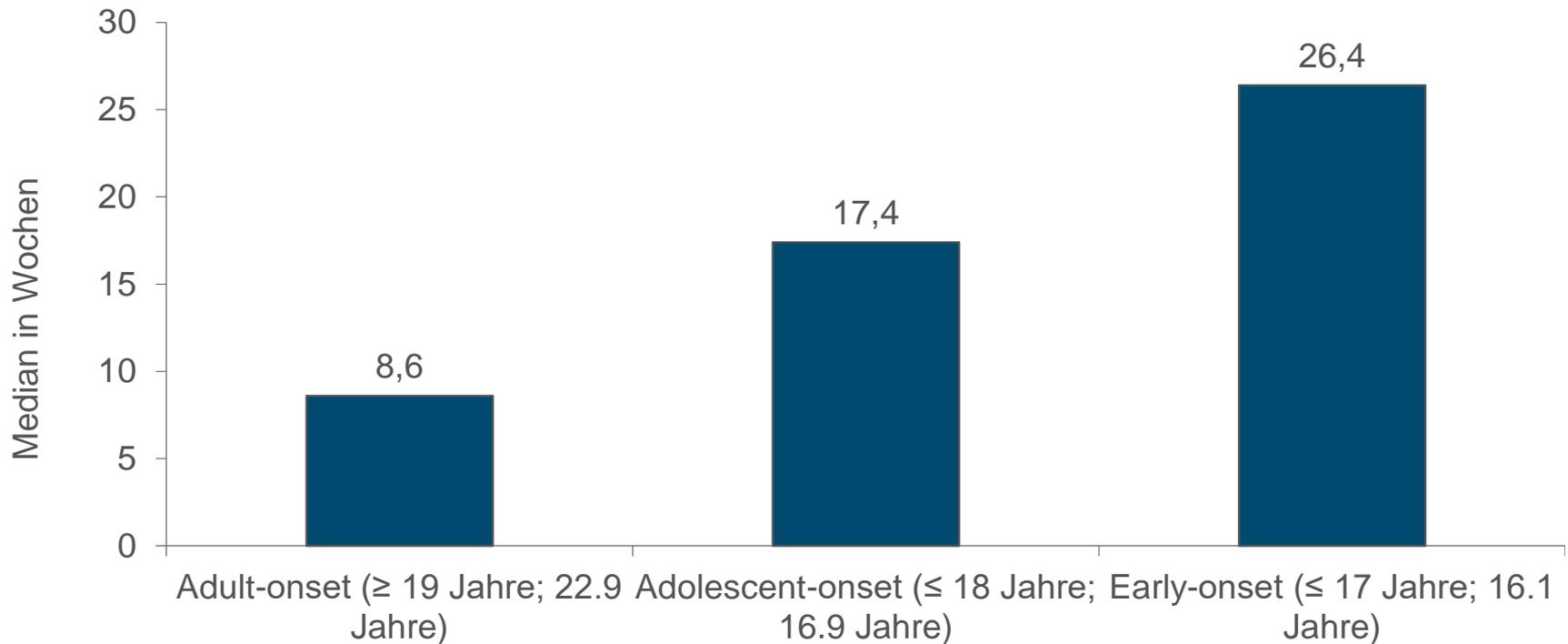
- Durchschnittliche Dauer DUP: 0.5 - 2 Jahre (60 Wochen)
(Keshavan & Schooler, 1992, Cascio et al 2012)
- 41% hatten während DUP Kontakt mit Gesundheitssystem, davon 13% > 9 Kontakte
(Johnstone et al, 1986)
- 20% waren während DUP selbst-, 13% fremdgefährdend
(Johnstone et al, 1986)
- Korrelation zwischen 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, Übersicht Schimmelmann&Resch 2014)

Chancen der DUP Reduktion

- Stoppen oder Verlangsamung des cerebralen Prozesses??
- 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)

Wodurch ist DUP verlängert?

- Schleichender Beginn der Plus-Symptomatik
 - Psychose typ und Psychosebeginn
 - Eher männliche Individuen
 - Präponderanz von Minussymptomen
- Mangelnde Früherkennung
 - Keine familiäre Unterstützung des Behandlungsbeginns
 - Mangelnde Kompetenz der Psychoseerkennung
 - Institutionelle Zuständigkeitsprobleme
 - Stigmatisierungsangst

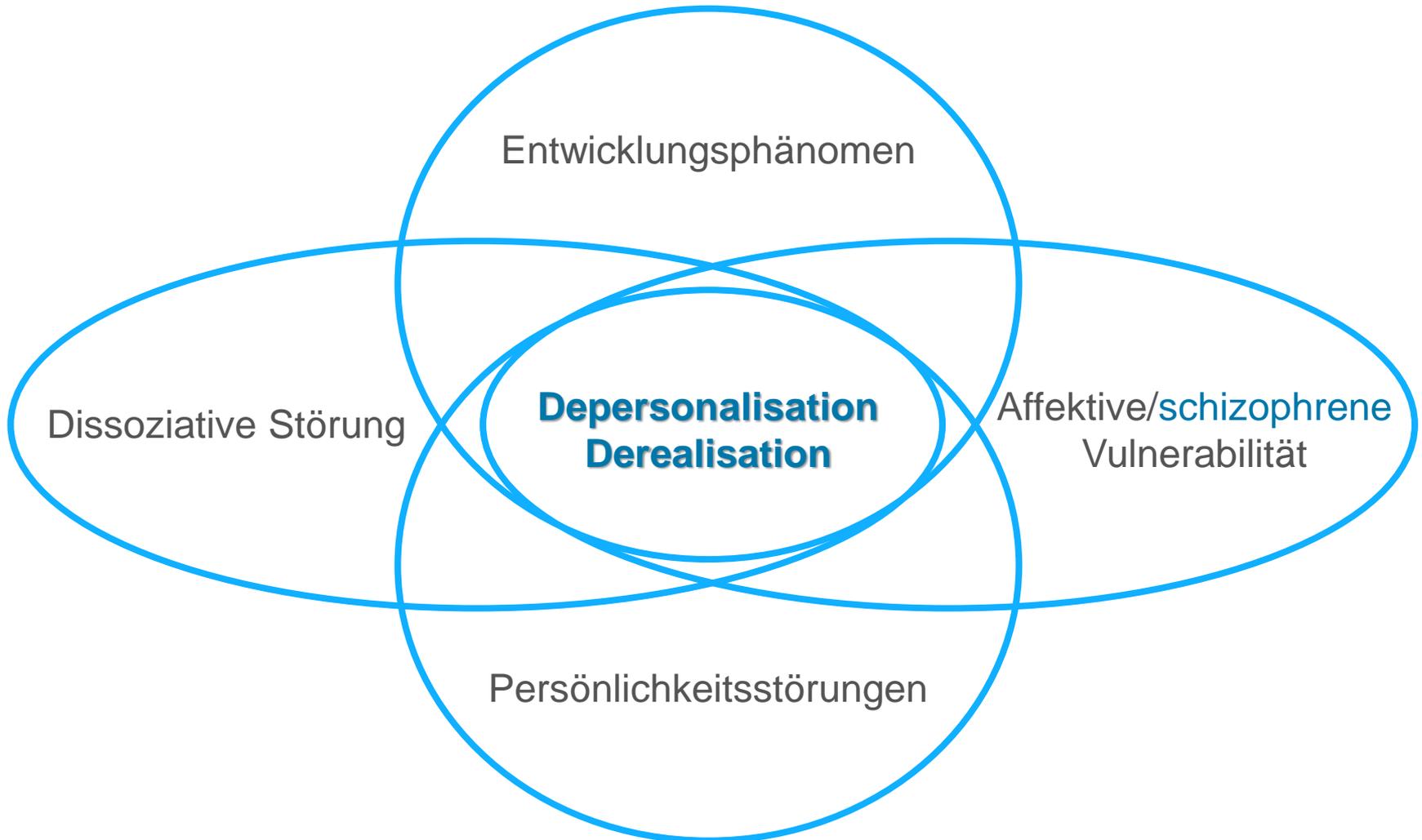
Sind kindliche Halluzinationen Vorläufersymptome für VEOS?

- **Nein** - wenn
 - Keine prämorbidem Entwicklungsauffälligkeiten
 - Nicht bizarre akustische Halluzinationen
 - Keine weiteren Wahrnehmungsstörungen
 - Kein Wahn
 - Normale Alltagsfunktion, schulische Kompetenz

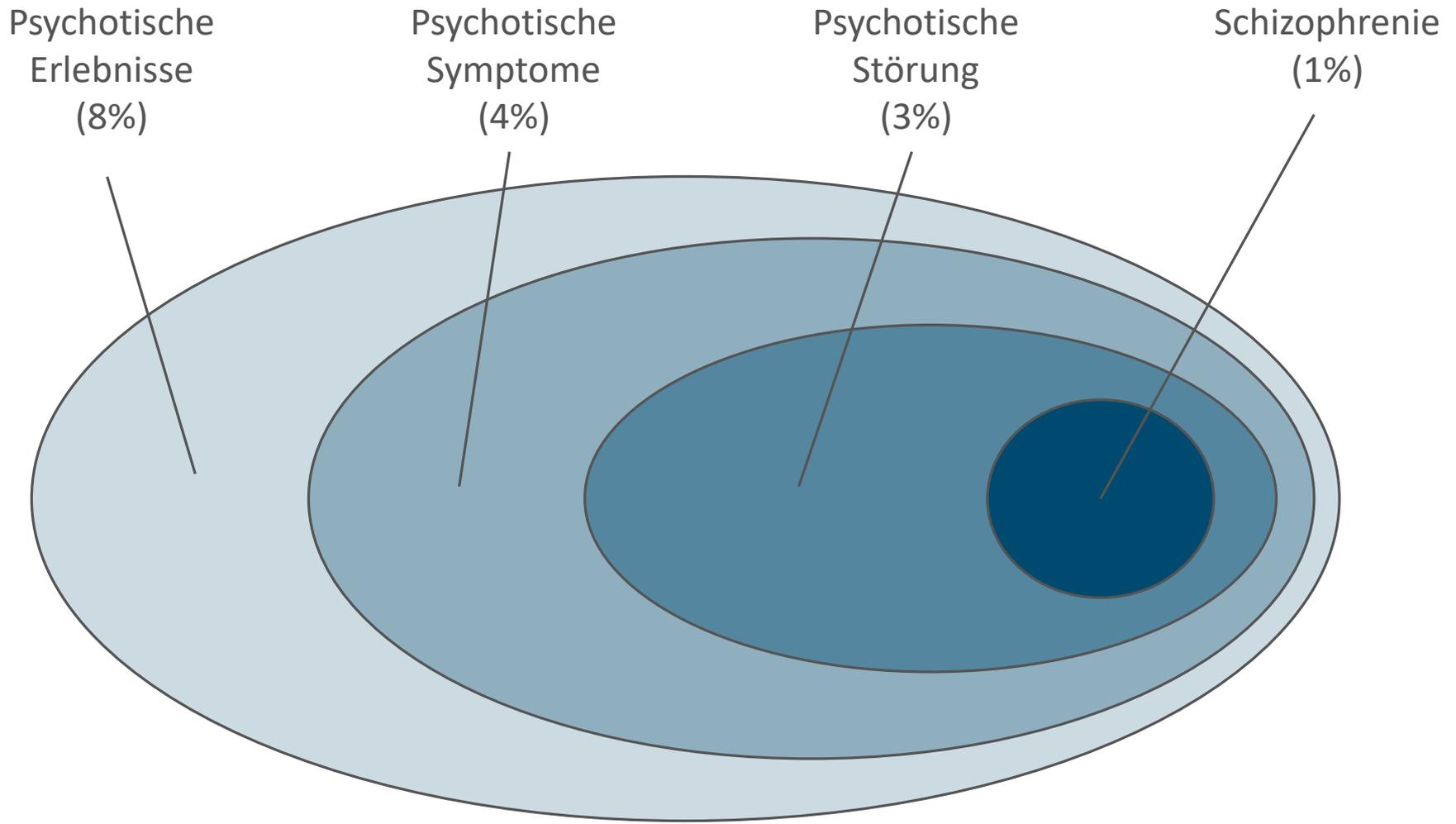
Sind jugendliche „Psychotic –Like Experiences“ (PLE’s) Vorläufersymptome für EOS?

- Phänomene als Erlebnisse des „Unwirklichen“
- 20% in Normalbevölkerung
- Bis zu 40% „Depersonalisation“ in klinischen Stichproben
 - Meist in posttraumatischem Kontext
 - Strukturellen Störungen (Borderline-Pers.störung)
 - Bei affektiven psychischen Störungen

Nach Abidi 2013



Kontinuum der Psychose



v. Os et al., 2008

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.

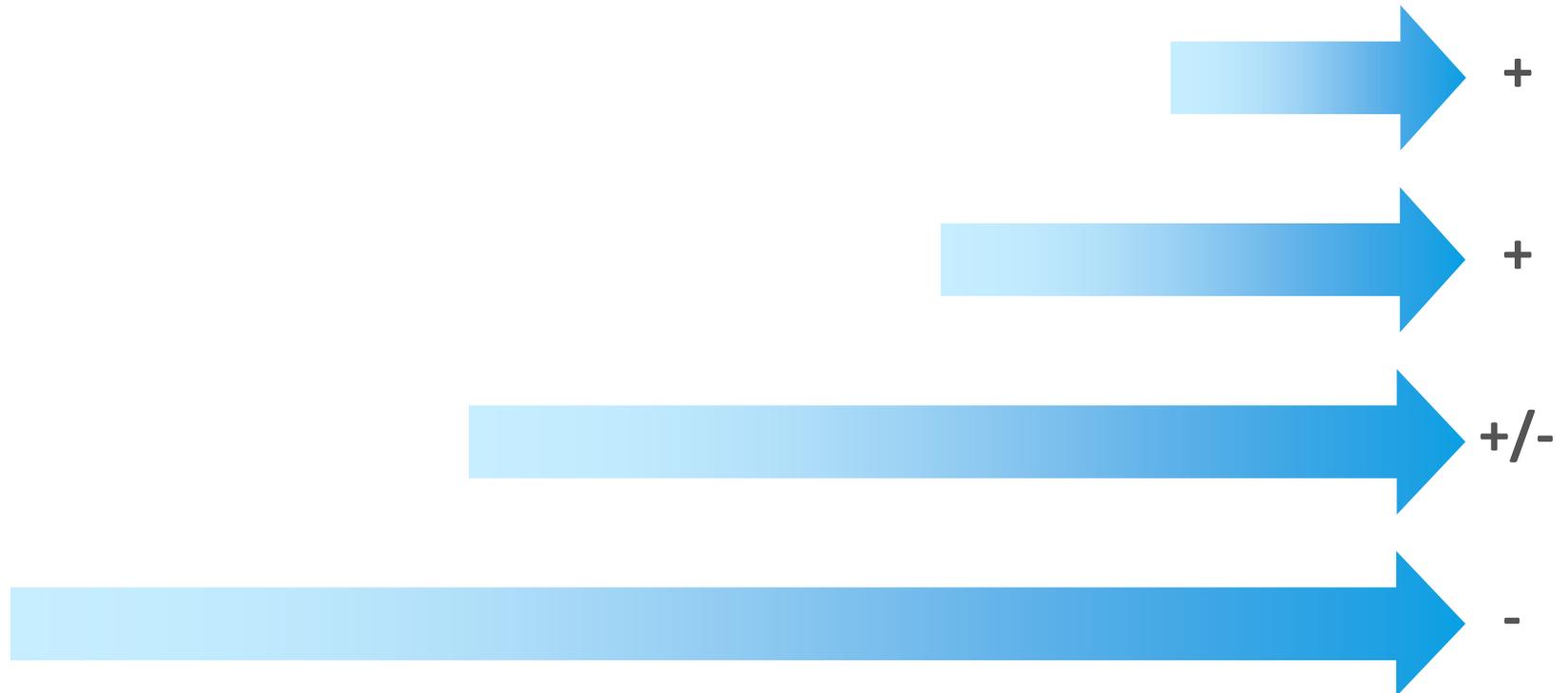
Psychopathologische Übergangsreihe

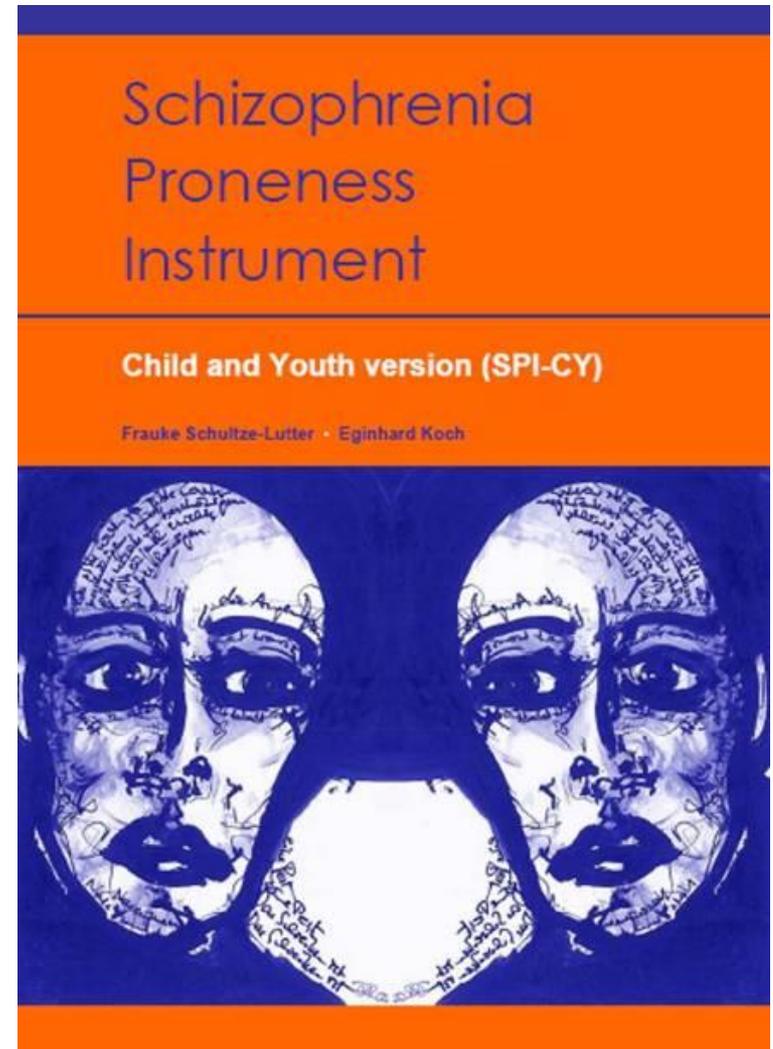
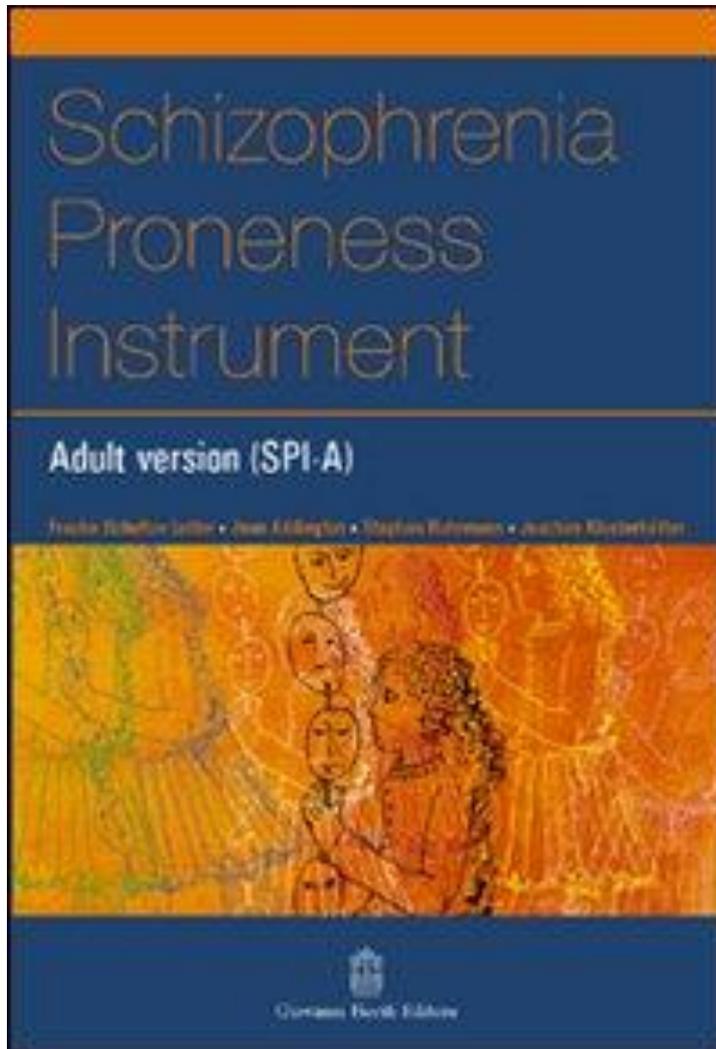
Basissymptome 1

Basissymptome 2

Irritation

Psychose





Spezifität von Basissymptomen in der Adoleszenz

- Inanspruchnamepopulation Wien-Heidelberg:
- 36 schizophrene Patienten, 75 nicht-psychotische Patienten
- Gedankeninterferenz: OR = 36,9
- Störungen der rezeptiven Sprache: OR = 18,3
- Sensationen der motor. Schwäche: OR = 14,8
- Gedankendrängen: OR = 14,8
- Bei zwei oder mehr dieser Basissymptome
 - Sensitivität: 74,2%
 - Spezifität: 89,3%

(Resch et al. 2002)

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)

Prodrom der schizophrenen Psychosen

Psychosefern

Basissymptome

COgnitiv PERzeptive
Störungen

Psychosenahe

UHR

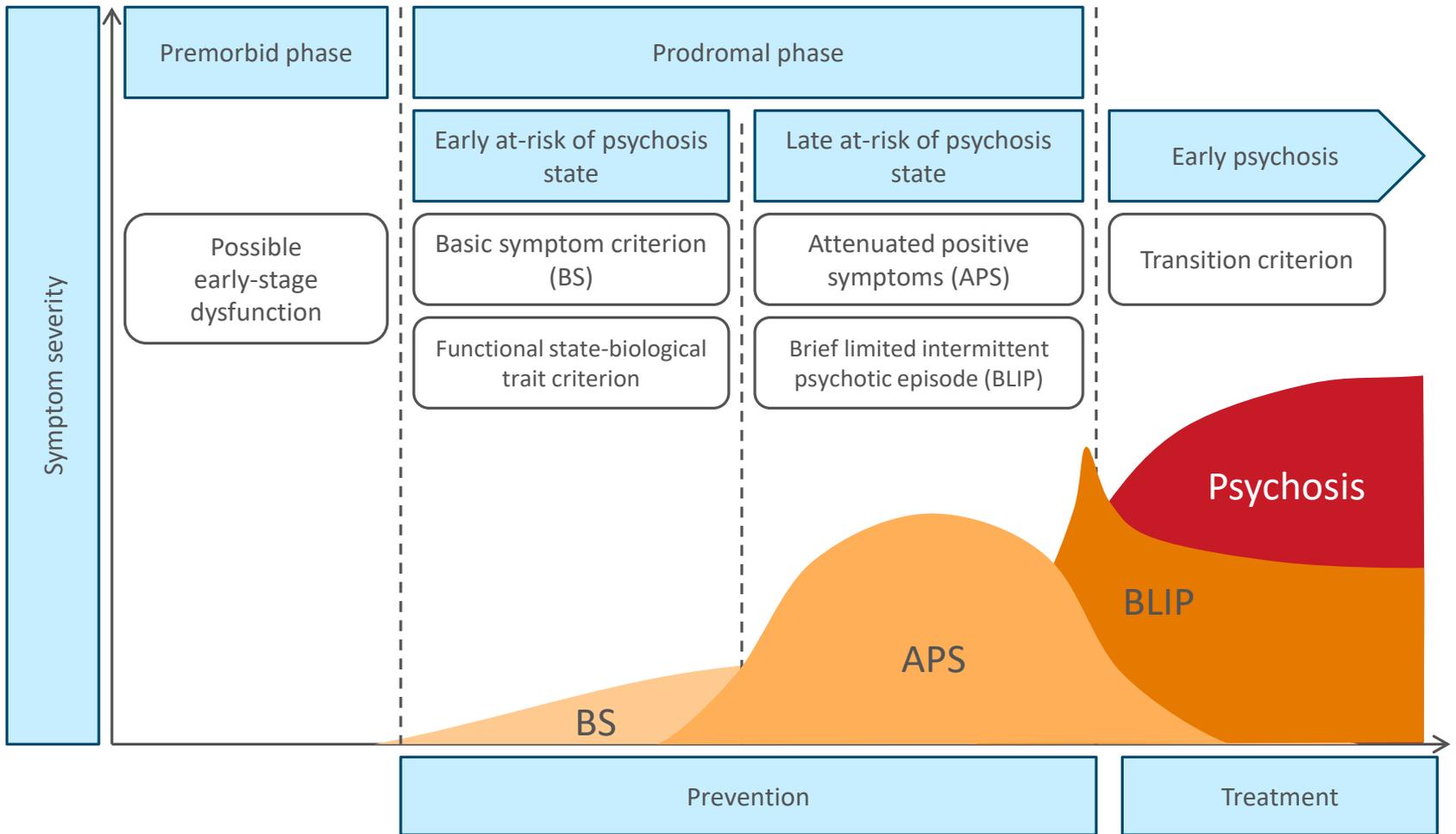
- attenuierte psychotische Symptome
- kurze, remittierende, psychotische Durchbrüche (BLIPS)
- Leistungsknick bei Risikokindern

Ultra High Risk

EPPIC-Studie Melbourne

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

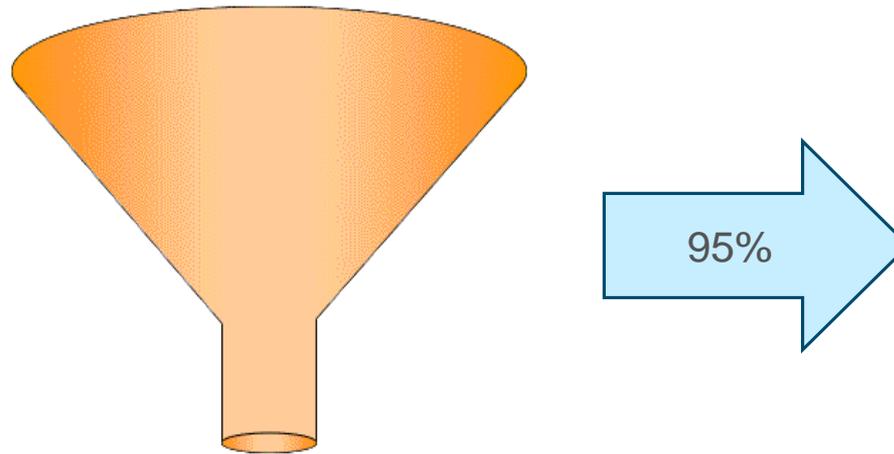
(McGorry et al, 2002, Arch Gen Psychiat)



(Fusar-Poli et al., 2013)

Identifikation von prodromalen Risikosyndromen bei Jugendlichen

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



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

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)

ABER...

- Prädiktoren der Psychoseentwicklung aus UHR
 - Desorganisierte Kommunikation
 - Starkes Misstrauen
 - Abnehmende soziale Funktionslevel
 - Kognitive Störungen (Gedächtnisfunktion)
- Bei jungem Alter (12-14 Jahre) keine Psychoseübergänge in 4 Jahren
- N=101, 12-22 Jahre

Metaanalyse von RCT-Trials bei HR Patienten

Quelle	Behandlung	Kontrollgruppe	RR (95% CI)	p-Wert
McGorry et al., 2002	Risperidon + CBT (n=31)	NBI (n=28)	0.541 (0.225 – 1.297)	.17
Morrison et al., 2004	CT (n=37)	Monitoring (n=23)	0.263 (0.057 – 1.205)	.09
McGlashan et al., 2006	Olanzapin (n=31)	Placebo (n=29)	0.425 (0.168 – 1.075)	.07
Amminger et al., 2010	ω -3 PUFA (n=41)	Placebo (n=40)	0.175 (0.041 – 0.746)	.02
Yung et al., 2011	Risperidon + CT (n=43)	CT + Placebo (n=44) ST + Placebo (n=28)	-	n. s.
Addington et al., 2011	CBT (n=27)	ST (n=24)	0.128 (0.007 – 2.350)	.17
Bechdolf et al., 2012	IPI (n=63)	SC (n=65)	0.178 (0.039 – 0.799)	.02
Gesamt	273	281	0.335 (0.219 – 0.575)	<.001

(Fusar-Poli et al., 2013)

Psychosoziale Interventionen

Prävention

oder

Verzögerung des Überganges?

(Morrison, 2004; Häfner, 2004)

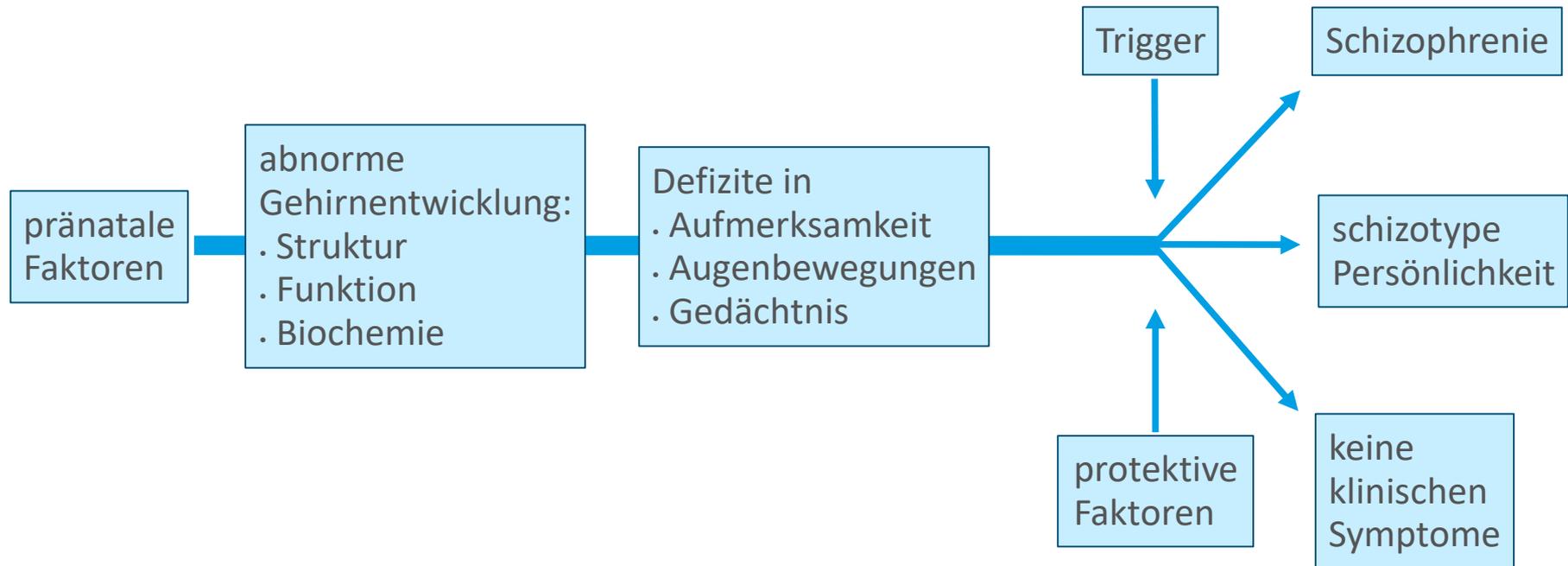
UHR – Langzeitverlauf bis 14 Jahre

Social and Occupational Functioning (SOFAS)

- Funktionseinschränkungen im Verlauf:
 - Kindliche Traumatisierung („Maltreatment“)
 - Übergang in Psychose
- 2 Wege der Einschränkung?
 - Trauma
 - Neurokognitive Störung
 - Interaktion?

N=268, Alter 15-30 Jahre; Yung et al Psychol.Med. 2015

Vulnerabilitätsmodell



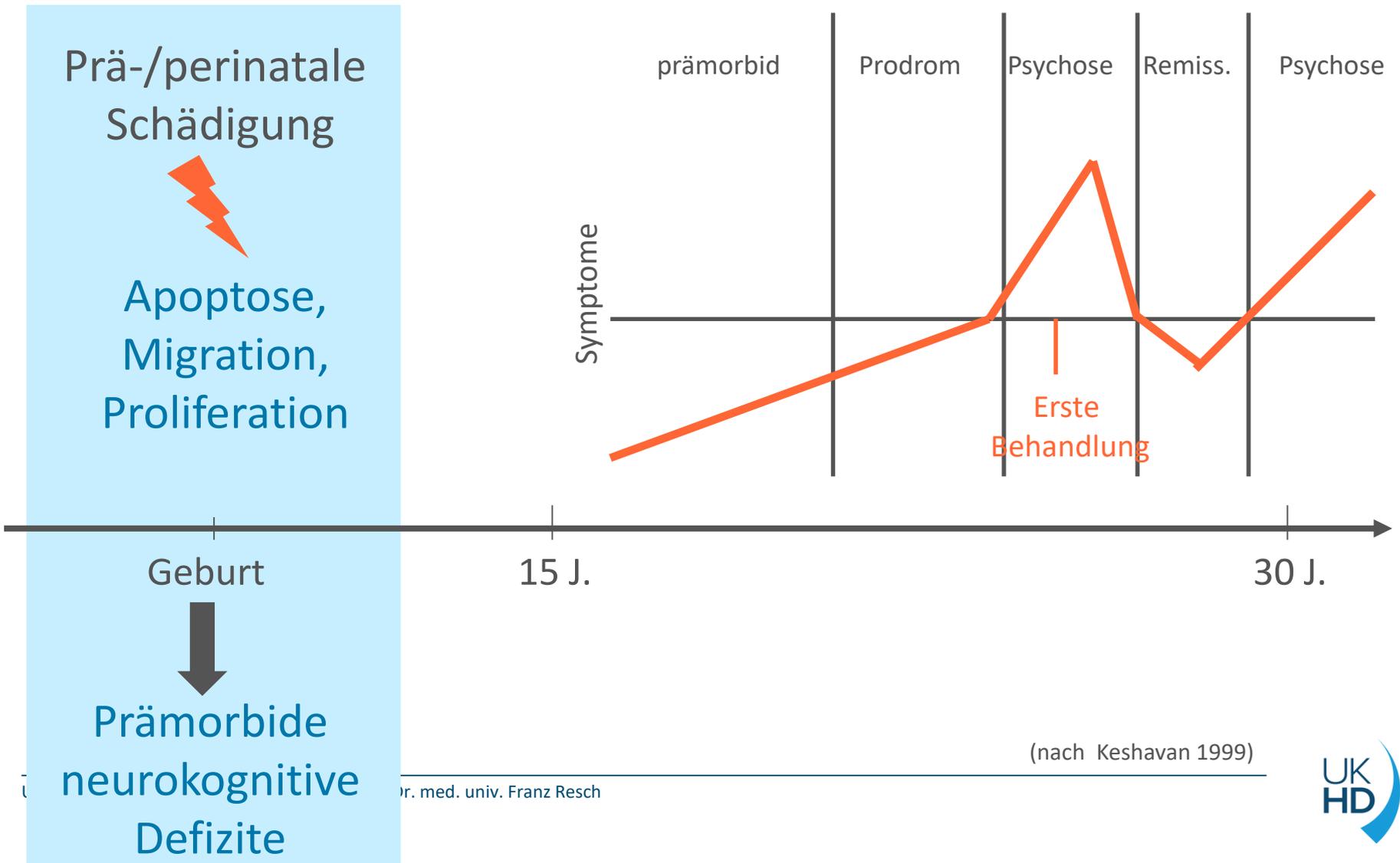
(Resch & Schimmelmann 2014 modifiziert nach Ciompi 1992; Cornblatt et al. 1999)

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“



Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci

Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium*

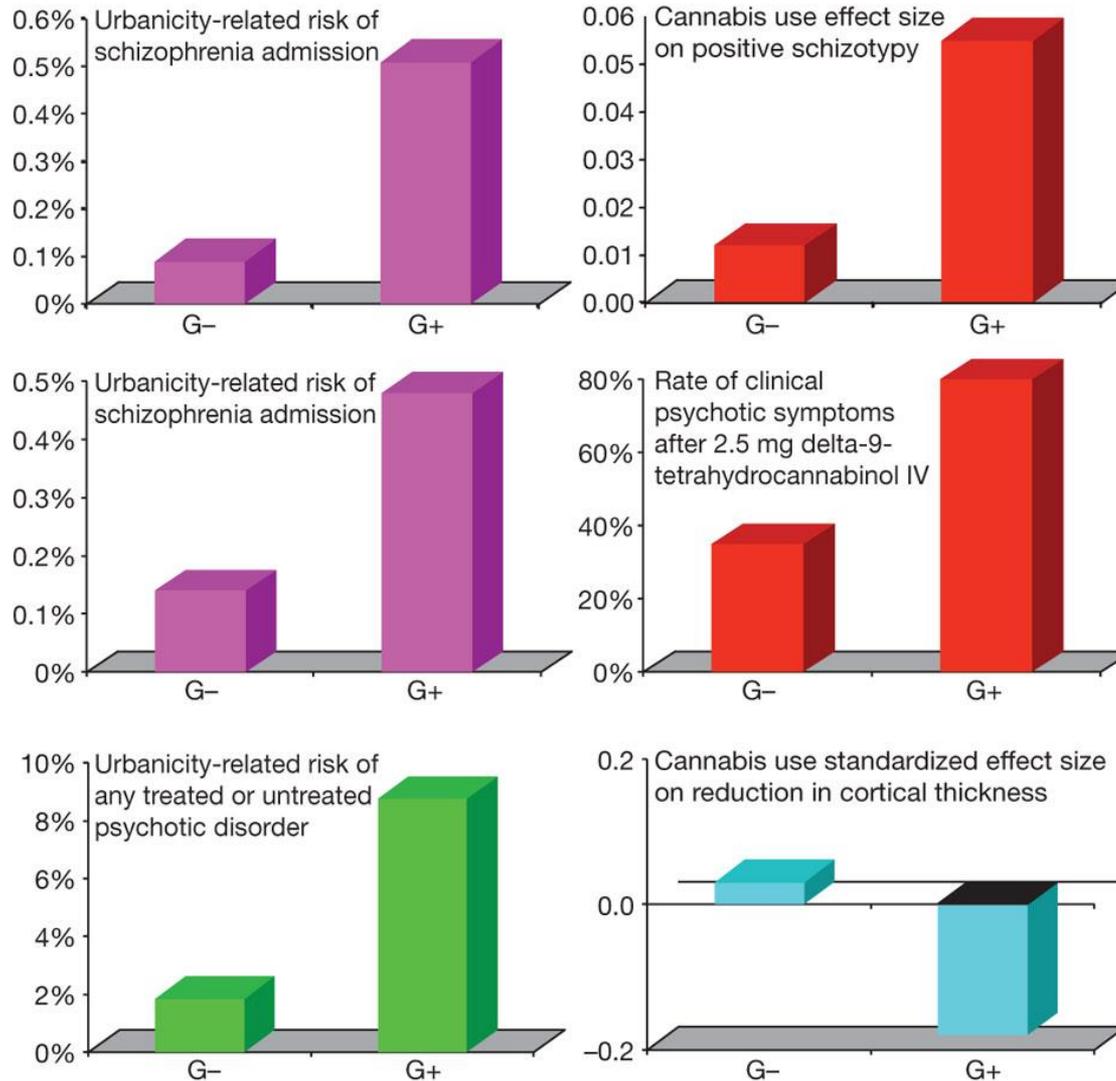
Schizophrenia is a highly heritable disorder. Genetic risk is conferred by a large number of alleles, including common alleles of small effect that might be detected by genome-wide association studies. Here we report a multi-stage schizophrenia genome-wide association study of up to 36,989 cases and 113,075 controls. We identify 128 independent associations spanning 108 conservatively defined loci that meet genome-wide significance, 83 of which have not been previously reported. Associations were enriched among genes expressed in brain, providing biological plausibility for the findings. Many findings have the potential to provide entirely new insights into aetiology, but associations at *DRD2* and several genes involved in glutamatergic neurotransmission highlight molecules of known and potential therapeutic relevance to schizophrenia, and are consistent with leading pathophysiological hypotheses. Independent of genes expressed in brain, associations were enriched among genes expressed in tissues that have important roles in immunity, providing support for the speculated link between the immune system and schizophrenia.

Psychosoziale Risiken

- Großstädtisches Umfeld
 - soziale Fragmentierung?
- Migration
 - ethnische Minderheit? Diskrimination?
- Unterprivilegierung
 - social defeat Hypothese
 - social drift Hypothese
- Trauma
- Cannabis

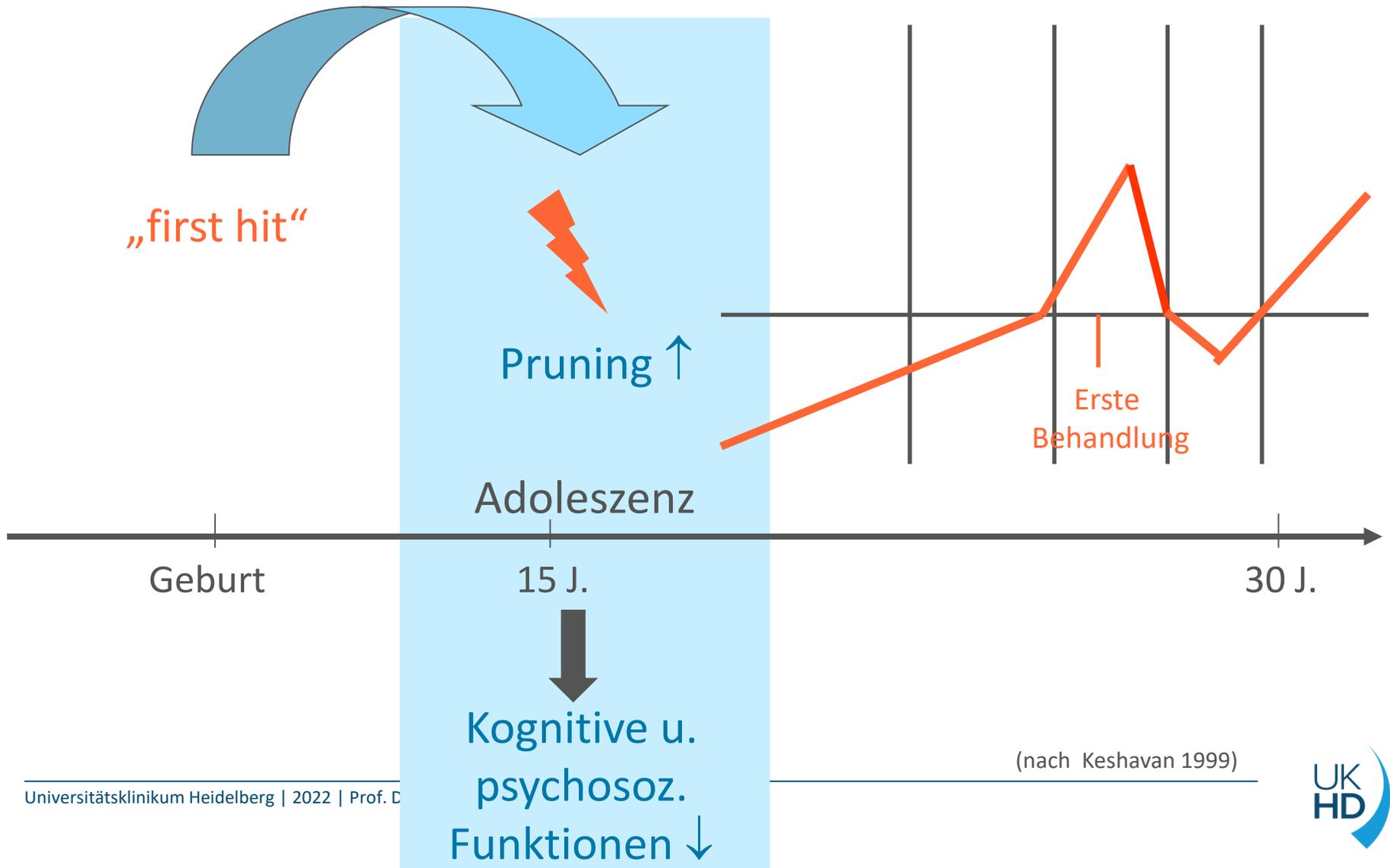
(Van Os et al 2010 Nature)

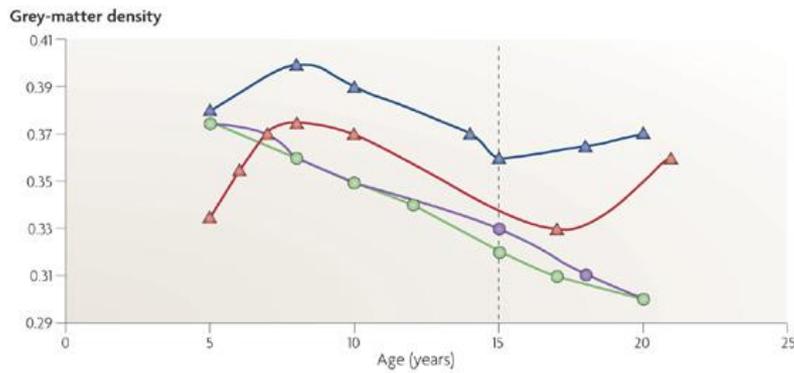
Evidence for vulnerable subgroups and gene–environment interaction using proxy measures of genetic risk.



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

Schizophrenie: „second hit“





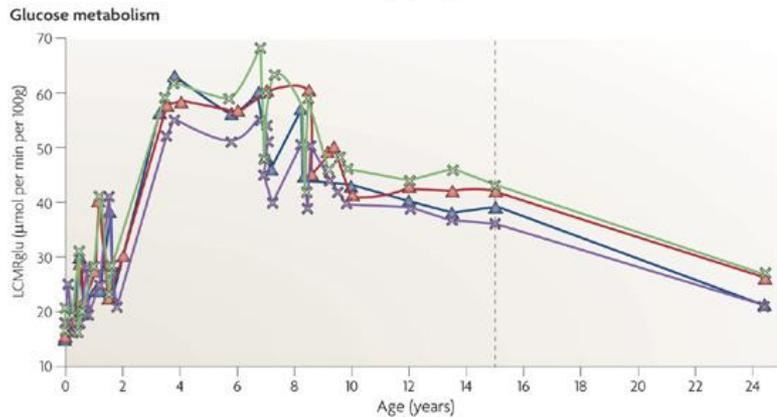
Grey matter density by age

Rot: dorsolateraler präfrontaler Cortex

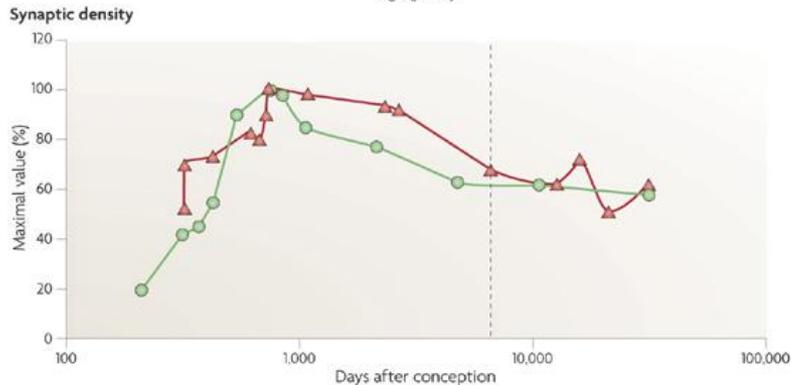
Blau: gyrus angularis

Violett: Temporalcortex

Grün: Occipitalpol

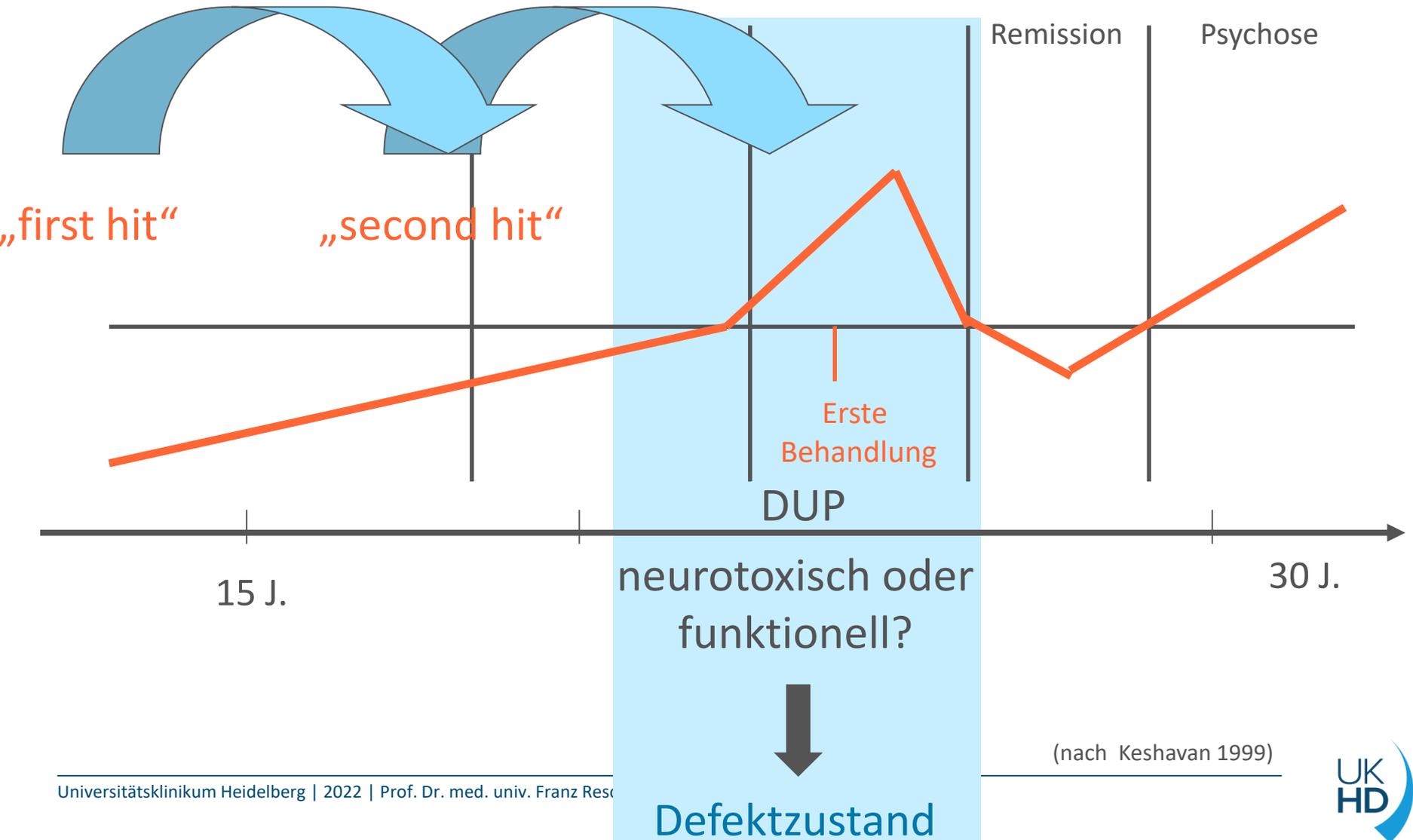


Paus T, Keshavan M, Giedd JN (2008) Why do many psychiatric disorders emerge during adolescence?
 Nat Rev Neurosci 9 (12):947-957.



Nature Reviews | Neuroscience

Schizophrenie: „third hit“



5 Empfehlungen der EPA

- Kriterien für „hohes klinisches Risiko“
 - Attenuierte Psychose
 - Kurze intermittierende Psychose
 - Basissymptome COGDIS
 - Positive FA ist kein Kriterium!
- Soziale Anpassungsverschlechterung per se kein Kriterium
- Anwendung nur bei Hilfesuche
- Vorsicht im Kindes- und Jugendalter
- Trainierte Spezialisten

Fazit Früherkennung

- **Indizierte Prävention:** Früherkennung von (belastenden) Symptomen und psychotischen Erlebnissen
- „Prodrom“ als **Entwicklungsrisiko** symptomatisch behandeln!
- Pathogenetisches **Verständnis** entwickeln
- Progredienz **kognitiver Dysfunktion** beachten

Frühbehandlung – EPA Empfehlungen für Erwachsene

- Umfassende Intervention
 - Nicht nur symptomatisch
 - Auch soziale und Entwicklungsprobleme
- Voraussetzung ist Früherkennung
- Psychologische und Pharmakologische Interventionen wirksam
- Beginn mit Psychotherapie – bei psychotischen Symptomen auch Medikation, keine Langzeitbehandlung
- Beachtung komorbider Störungen
 - Z.B. Depression, Angst

EPA Guidance Schmidt S.J. et al 2015

Frühbehandlung – EPA Empfehlungen für Kinder und Jugendliche

- Primärpräventive Maßnahmen nicht empfohlen
 - Evidenzmangel für Übergang
- Behandlungsplan mit symptomorientierten Interventionen

Fazit Frühintervention

- Bei **Hilfesuche** Therapie und Begleitung
- Bei **definierter Störung** CBT und soziotherapeutische Maßnahmen
- Bei **psychotischen Symptomen** antipsychotische Therapie

Danke