

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

Früherkennung der Schizophrenie und die Bedeutung für Verlauf und Outcome

Maurer K, Häfner H

Journal für Neurologie

Neurochirurgie und Psychiatrie

2007; 8 (2), 24-34

Homepage:

www.kup.at/

JNeurolNeurochirPsychiatr

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031117M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

76. Jahrestagung

Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie DGNC

Joint Meeting mit der Französischen
Gesellschaft für Neurochirurgie



2025
1.-4. Juni
HANNOVER

www.dgnc-kongress.de

Im Spannungsfeld zwischen
Forschung und Patientenversorgung

PROGRAMM JETZT ONLINE EINSEHEN!



Deutsche
Gesellschaft für
Epileptologie



64. JAHRESTAGUNG

der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie

10.-13. Juni 2026
Würzburg



Früherkennung der Schizophrenie und die Bedeutung für Verlauf und Outcome

K. Maurer, H. Häfner

Sofern wir in der Lage sind, Personen mit einem Schizophrenierisiko früher als üblich zu erkennen, besteht auch die Chance, diese Personen früher zu behandeln. Früherkennung erfordert verschiedene Voraussetzungen, wie z. B. das Wissen um psychotische Erkrankungen in der Bevölkerung sowie niederschwellige Angebote der Frühintervention. Eine weitere Voraussetzung sind reliable und valide Methoden der Früherkennung. Dazu zählen akzeptierte und valide Kriteriensets sowie Früherkennungsinventare. Weitgehend akzeptierte Diagnosekriterien wurden bisher nur für sogenannte „Ultra-High-Risk“-Personen festgelegt. Darüber hinaus existieren mehrere Früherkennungsinstrumente, deren Validierung allerdings noch aussteht. Die mit der Früherkennung und Frühintervention verbundene Erwartung, durch Kürzung der Dauer der unbehandelten Psychose („Duration of Untreated Psychosis“, DUP) oder der unbehandelten Erkrankung („Duration of Untreated Illness“, DUI) Verlauf und Ausgang günstig zu beeinflussen, folgt aus dem meist bei Erstepisodenstichproben gefundenen negativen Zusammenhang von DUP und Outcome. Der Vorbehalt, dieser Zusammenhang sei durch Konfundierung, z. B. mit prä-morbider Anpassung oder einer anderen, nicht direkt therapeutisch beeinflussbaren Variablen zu erklären, konnte durch statistische Kontrolle solcher Variablen weitgehend ausgeräumt werden. Doch der entscheidende Nachweis des Erfolgs der Frühintervention ist nur durch ein experimentelles (oder quasixperimentelles) Untersuchungsdesign zu leisten. Hierfür gibt es erste Hinweise in die erwünschte Richtung, doch sind die Ergebnisse – wegen von geringer Fallzahlen und zu kurzer Beobachtungszeit – noch nicht ausreichend überzeugend. Erst wenn der experimentelle Nachweis der Wirksamkeit der Frühintervention auf den Krankheitsverlauf erfolgreich ist, läßt sich die weitere Intensivierung und Etablierung der Frühintervention rechtfertigen.

Schlüsselwörter: Schizophrenie, Früherkennung, DUP, DUI, Verlauf

Early Recognition of Schizophrenia and the Importance of Its Impact on Course and Outcome. Detection of those at risk for the development of schizophrenia would enable early intervention in psychosis. Prerequisites for early detection include factors such as public awareness and knowledge of psychotic disorders but also the availability of suitable early-intervention treatment facilities. A further precondition is the existence of reliable and valid methods of early detection, such as valid criteria sets and inventories for early recognition. To date, widely accepted criteria sets have only been defined for “ultra-high-risk (UHR)” cases. Several other assessment instruments for early detection are currently available, but all require validation. The hope associated with early detection and early intervention is that, by shortening DUP (= duration of untreated psychosis) or DUI (= duration of untreated illness), course and outcome of the disorder will be positively influenced. The argument that pre-morbid adjustment and other variables are confounding factors which cannot be influenced by treatment is answered by the finding that the correlation of DUP and outcome remains significant after statistical control for such confounding factors. Proving the success of early intervention requires an experimental (or at least a quasi-experimental) research design. Some promising results have been obtained to date, but they are not totally convincing due to either small sample sizes or inadequate periods of follow-up. Some positive research results are necessary to justify more intensive efforts to establish early intervention centres. *J Neurol Neurochir Psychiatr* 2007; 8 (2): 24–34.

Key words: schizophrenia, early detection, DUP, DUI, course and outcome

Der Wunsch nach Erkennung einer Psychose oder – noch spezifischer – einer Schizophrenie im Beginn der Erkrankung oder nach Früherkennung eines bestehenden Psychose- bzw. Schizophrenierisikos, liegt in der Hoffnung begründet, mittels geeigneter therapeutischer Maßnahmen der Frühintervention dieses Risiko abzumildern, den Beginn zu verzögern oder in Einzelfällen sogar zu verhindern, oder – sofern die Krankheitsentwicklung nicht zu unterbinden ist – den Krankheitsverlauf günstig zu beeinflussen. Wir kennen heute eine Reihe von Faktoren, welche mit einem erhöhten Schizophrenierisiko assoziiert sind, wie z. B. familiäre Belastung oder Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen. Später an einer Schizophrenie erkrankte Personen weisen häufig Defizite und Verzögerungen in der frühkindlichen Entwicklung auf sowie Merkmale einer schizotypen Persönlichkeitsstörung. Bei vulnerablen Personen kann der Konsum von Alkohol oder Cannabis das Erkrankungsrisiko zusätzlich erhöhen. Risikopersonen weisen weiters – verglichen mit gesunden Personen – charakteristische Defizite neurokognitiver Funktionen auf, wobei sich die Funktion des präfrontalen Kortex mit dem Beginn der Psychose verschlechtert und im Verlauf weiter reduziert wird [1].

Doch diese „Trait“-Faktoren alleine rechtfertigen noch keine Frühintervention. Diese erscheint erst dann ange-

messen, wenn Risikopersonen wegen beginnender psychischer Symptome Hilfe aufsuchen. Von besonderer Bedeutung ist deshalb der Abbau von Schwellen für das Hilfesuchverhalten. Diese bestehen aufgrund der Stigmatisierung psychischer Krankheit und des fehlenden Wissens zu bestehenden Behandlungsmöglichkeiten. Deshalb besteht das Ziel von Aufklärungskampagnen neben dem Abbau von Stigma vor allem in einer Erhöhung des Bewußtseins („Awareness“) für bestehende Hilfsangebote [2, 3]. In einer Kölner Studie [3] hatten nur 31 % der Patienten während der Prodromalphase Hilfe gesucht. Eine Verbesserung dieser Situation erfordert natürlich auch die Schulung von Fachleuten in Methoden der Früherkennung und Frühintervention an speziellen Frühinterventionszentren sowie die Vermittlung von Wissen zur Bedeutung von Prodromalsymptomen und über Möglichkeiten der Frühbehandlung bei den in der Primärversorgung Tätigen [3].

Früherkennung – eine notwendige Voraussetzung der Frühintervention

Wäre eine Psychose bereits im Frühverlauf diagnostizierbar, also im initialen Prodrom oder in der beginnenden ersten psychotischen Episode, könnte mit der Behandlung früher als üblicherweise erst in der voll ausgeprägten ersten Episode begonnen werden. Früherkennung selbst hat keinen direkten Einfluß auf Verlauf und Ausgang der Erkrankung, doch stellt sie indirekt über die Fallidentifikation eine notwendige Voraussetzung für Frühintervention dar. Früherkennung ohne Interventionsabsicht wäre ethisch nicht vertretbar. Von der Frühintervention aller-

Aus der Arbeitsgruppe Schizophrenieforschung am Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, Mannheim, Deutschland
Korrespondenzadresse: Dr. Kurt Maurer, Dipl.-Psych., Arbeitsgruppe Schizophrenieforschung, Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, D-68072 Mannheim, Postfach 12 21 20;
E-Mail: kurt.maurer@zi-mannheim.de

dings wird ein günstiger Einfluß auf den Verlauf erwartet. Um Personen mit akutem Psychoseerisiko zu identifizieren, müssen Früherkennungsinstrumente günstige positive und negative Prognosewerte aufweisen. Welche Informationen sollen zur Bestimmung des Psychoseerisikos erfaßt werden? Wird als Ergebnis der Früherkennung ein aktuelles Übergangrisiko mitgeteilt oder sollen diagnostische Kriterien einer beginnenden Psychose geprüft werden? Früherkennungsinventare helfen, Risikopersonen im initialen Prodrom oder in der beginnenden Psychose korrekt zu identifizieren. Doch sollen sie auch bereits prämorbid zur Erkennung von Risikopersonen beitragen, wenn noch kein aktuelles Psychose- oder Schizophrenierisiko besteht? Fehlurteile haben möglicherweise gravierende Folgen für die betroffenen Personen und verursachen unnötige Kosten für das Versorgungssystem. Nicht erkannten Personen mit vorhandenem Psychoseerisiko (Falsch-Negative) kämen die Vorteile der Frühintervention nicht zugute und sie hätten den mit einem standardmäßig üblichen verzögerten Behandlungsbeginn assoziierten Schaden einer weiteren Progression der Erkrankung und deren negative Folgen für den Verlauf zu tragen. Falsch-Positive hingegen, denen ein faktisch nicht vorhandenes Risiko zugeschrieben würde, verursachen einen Fehleinsatz von Ressourcen (Klinikplatz, Therapiekosten) und erfahren eine möglicherweise unnötige Beunruhigung und Stigmatisierung. Neben der Erfassung eines allgemeinen Erkrankungsrisikos wäre es auch wünschenswert, unterschiedliche Phasen des Frühverlaufs diagnostisch zu differenzieren, da die erforderliche Intervention ganz wesentlich vom erreichten Stadium des Frühverlaufs abhängt. Unter Experten besteht weitgehend Einigkeit darüber, daß die antipsychotische Medikation nicht vor dem Auftreten psychotischer Symptome erfolgen darf, somit nicht prophylaktisch zu verabreichen ist.

In der umfangreichen Literatur zur Frühintervention findet man relativ selten eine intensivere Beschäftigung mit den Methoden der Früherkennung, was den Eindruck vermittelt, daß Früherkennung problemlos zu bewerkstelligen sei. Dies hängt vielleicht damit zusammen, daß Hilfesuchende *per se* als die zu behandelnden Risikopersonen aufgefaßt werden. Zur Fallidentifikation wird häufig ein von der australischen Gruppe um McGorry entwickelter Kriterienatz zur Klassifikation von „Ultra-High-Risk“-Personen angewandt [4]. Folgende Bedingungen zeigen demnach ein hohes Psychoseerisiko an:

1. kurze psychotische Symptome im vergangenen Jahr, die max. 7 Tage dauern und ohne Behandlung von selbst remittieren („Brief Limited Intermittent Psychotic Symptoms“, BLIPS) oder
2. milde Formen psychotischer Symptome (attenuierte psychotische Symptome, APS), wie sie in der Internationalen Klassifikation der Krankheiten (ICD-10) als Symptome der schizotypen Störung genannt sind, und schließlich
3. die Reduktion der sozialen Anpassung, operationalisiert als Reduktion des GAF-Scores („Global Assessment of Functioning“) um mindestens 30 Punkte vom prämorbidem Leistungsniveau aus für mindestens einen Monat Dauer, sofern zusätzlich eine familiäre Belastung (aufgrund Verwandter ersten Grades mit einer Psychose oder schizotypen Persönlichkeitsstörung) oder eine schizotype Persönlichkeitsstörung bei der Risikoperson selbst vorliegt.

Diese Kriterien sind relativ leicht zu prüfen, doch auch sie bedürfen der Validierung, denn zumindest die Kriterien für die Bedingungen (1) und (2) legen ausschließlich den

Beginn psychotischer Symptome fest. Eine Frühintervention im initialen Prodrom läßt sich mit diesen Kriterien nicht begründen, höchstens bei der 3. Gruppe mit genetischem Risiko oder der schizotypen Persönlichkeit bei bestehender sozialer Funktionseinbuße. Doch damit ließe sich nur ein geringer Anteil der Risikopersonen im initialen Prodrom erfassen.

Früherkennungsinstrumente

Neben den oben genannten Melbourne-Kriterien [4], welche in abgewandelter Form auch in Deutschland im Kompetenznetz Schizophrenie (KNS) als Einschlußkriterien Verwendung finden [5] und mittels einer „Inclusion Criteria Checklist“ (ICC) erhoben werden, existieren verschiedene Früherkennungsinstrumente, die im folgenden kurz charakterisiert werden [6]:

CAARMS: Das Instrument „Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States“ (CAARMS) stammt von der Gruppe McGorry [7] und dient der Erfassung unterschwelliger psychotischer Symptome in Gruppen mit hohem Psychoseerisiko. Es handelt sich um ein semistrukturiertes Interview aus acht Subskalen, welches für jedes Item Beispielfragen anbietet und Dauer, Häufigkeit und Symptommuster erfragt.

SIPS und SOPS: Das „Structured Interview for Prodromal Symptoms“ (SIPS) wurde von der Gruppe McGlashan (New Haven) [8] entwickelt und dient der Erfassung von Prodromalsymptomen, welche hinsichtlich ihres Schweregrades mittels der „Scale Of Prodromal Symptoms“ (SOPS) kodiert werden. Die Schweregraddefinitionen reichen bei den positiven Symptomen von den mildesten Formen bis zur manifesten Psychose.

BSABS und SPI-A: Die von Gross et al. [9] veröffentlichte „Bonner Skala für die Beurteilung von Basissymptomen“ (BSABS) ist auch ein Instrument zur Erfassung des präpsychotischen Prodroms oder eines Vorpostensyndroms. Die SPI-A (Schizophrenia Prediction Instrument – Adult Version) [10] basiert auf der BSABS. Basissymptome werden hier in sechs Symptomgruppen und einer heterogenen Restkategorie angeordnet. Die Itemreduktion und die Einführung der Schweregradskala stellen sichtbare Verbesserungen der SPI-A hinsichtlich Durchführbarkeit und Auswertbarkeit dar.

IRAOS und ERIRAOS: Neben einer Sektion zur sozialen Entwicklung und zur Behandlungsgeschichte enthält das „Interview for the Retrospective Assessment of the Onset of Schizophrenia“ (IRAOS) [11, 12] einen Anzeichenteil zur Erfassung des Symptombeginns und Verlaufs für 128 Symptome einer beginnenden Psychose. Darauf aufbauend wurde das ERIRAOS – das „Early Recognition Inventory basierend auf IRAOS“ [13, 14] – für das Kompetenznetz Schizophrenie erstellt, welches ca. 70 % der IRAOS-Anzeichen übernommen hat, aber diesen Itemsatz vor allem um attenuiert psychotische Symptome (gemäß Schizotypiekriterien) und um Basissymptome [15] ergänzt.

Chapman-Skalen: Es handelt sich um mehrere Skalen zur Erfassung des Konstrukts „Psychoseneigung“ („psychosis proneness“) [16]: die „Perceptual Aberration Scale“ (35 Items), die „Magical Ideation Scale“ (30 Items), die „Impulsive Nonconformity Scale“ (51 Items) und die „Social Anhedonia Scale“ (40 Items).

Zusammenfassend kann man festhalten, daß bisher keines der vorliegenden Früherkennungsinstrumente ausreichend hinsichtlich seiner Vorhersagevalidität untersucht worden ist. Zwar gelten hohe Übergangsraten für die mit CAARMS und SIPS/SOPS untersuchten „Ultra-High-Risk“-Personen, doch kommen diese dadurch zustande, weil sich die Risikopersonen zum Untersuchungszeitpunkt schon im Übergang in die Psychose befinden, also in einer Phase, in der die beginnende Psychose bereits relativ sicher zu diagnostizieren ist. Hingegen bereitet die Früherkennung einer psychotischen Störung bereits im initialen Prodrom nach wie vor erhebliche Probleme. Die Basissymptome mit hoher Vorhersagekraft, die von Klosterkötter et al. [15] an einem Sample gewonnen wurden, welches zur Abklärung eines Psychoseverdachts untersucht worden war, entspricht nicht genau der Klientel, welche heute an Früherkennungszentren in frühen Phasen der Erkrankung Hilfe sucht, sodaß die Generalisierbarkeit der Ergebnisse noch nachzuweisen wäre. Weitere Angaben zu Früherkennungsinstrumenten unter besonderer Berücksichtigung von Screeningverfahren sind dem Reviewartikel von Olsen und Rosenbaum [17] zu entnehmen.

Dauer des initialen Prodroms und Dauer der psychotischen Frühphase

Aus einer großen Zahl von Studien ist bekannt, daß eine schizophrene Psychose meist nicht akut und ohne jedes Vorzeichen beginnt. Meistens dauert der Frühverlauf schon mehrere Jahre, bevor fachliche Hilfe aufgesucht und in Anspruch genommen wird. In der Regel ist dies der Fall, wenn die Psychose bereits voll ausgeprägt ist und massive Probleme in der Familie oder am Ausbildungs- bzw. Arbeitsplatz aufgetreten sind, welche psychiatrische Hilfe unumgänglich machen. Wie lange ist der Behandlungsbeginn bei der Psychose verzögert? Die Schätzungen für die unbehandelte psychotische Frühphase liegen zwischen einem Jahr und 4,4 Jahren. Doch für die Mehrzahl der Personen ist von einer noch bedeutend längeren präpsychotischen Prodromalphase auszugehen. Für diese Phase unspezifischer – meist depressiver und negativer – Symptome wird in verschiedenen Studien eine Dauer von zwei bis fünf Jahren mitgeteilt [18–27]. Bei diesen Werten handelt es sich um Gruppenmittelwerte oder Mediane, welche bei einzelnen Patienten wegen der positiv schiefen Verteilungen beträchtlich höher ausfallen können. In der von Rowlands [28] untersuchten Gruppe schizophrener Spektrumsstörungen beträgt der Median der Dauer der unbehandelten Psychose nur drei Monate, doch für einzelne Patienten umfaßt diese Phase bis zu zehn Jahre.

Nicht alle Patienten können ein initiales Prodrom berichten. Aus der Mannheimer ABC-Schizophreniestudie [29] ist bekannt, daß bei 73 % der untersuchten Erstepisodenschichtprobe (n = 232 Patienten) die Erkrankung mit präpsychotischen Prodromalsymptomen beginnt. Die häufigsten Symptome des Beginns sind Ruhelosigkeit, depressive Stimmung, Angst, Störungen des Denkens und des Konzentrationsvermögens, Sorgen, mangelndes Selbstvertrauen, Energieverlust und Verlangsamung, Verringerung der Arbeitsleistung und sozialer Rückzug. Psychotische Symptome kennzeichnen nur in 7 % der Fälle den Erkrankungsbeginn. In 20 % des ABC-Samples treten unspezifische und psychotische Symptome zeitgleich – d. h. innerhalb eines Monats – auf.

In der internationalen Literatur hat sich für die Zeit vom Beginn des ersten psychotischen Symptoms bis zum Beginn der (neuroleptischen) Behandlung die Bezeichnung „Duration of Untreated Psychosis“ (= DUP, Dauer der unbehandelten Psychose) etabliert, und die Zeit vom unspezifischen Beginn des initialen Prodroms bis zum Behandlungsbeginn wird „Duration of Untreated Illness“ (= DUI, Dauer der unbehandelten Erkrankung) genannt.

Ist der Zusammenhang von DUI/DUP und Outcome/Verlauf durch andere Faktoren konfundiert?

Dem Früherkennungsansatz liegt die theoretisch plausible und empirisch begründete Vorstellung zugrunde, daß ein früherer Behandlungsbeginn mit einem günstigeren Outcome und Verlauf assoziiert ist [30–33]. Bei DUP handelt es sich um einen direkt beeinflussbaren, von McGorry et al. [34] und Harrigan et al. [30] als „formbar“ („malleable“) bezeichneten Verlaufsprädiktor. Dies trifft für die meisten anderen Verlaufsprädiktoren (Geschlecht, Erkrankungsalter, prämorbid soziale Anpassung) nicht oder nicht in gleichem Maße zu.

Aus der negativen Korrelation von DUP/DUI und Outcome/Verlauf zu folgern, daß eine durch Frühintervention erreichte DUP-/DUI-Reduktion direkt einen günstigen Einfluß auf den Krankheitsverlauf hat, interpretiert einen korrelativen Zusammenhang auf unzulässige Weise kausal. So erhoben z. B. Verdoux et al. [35] oder Warner [36] den Einwand, daß dieser Zusammenhang nach Kontrolle konfundierender Faktoren verloren gehen könnte. Diese Faktoren – z. B. eine ungünstige prämorbid Persönlichkeit oder die Häufung weiterer Krankheitsrisiken – weisen ebenfalls einen negativen Zusammenhang mit dem Verlauf auf. Doch Harrigan et al. [30] konnten zeigen, daß der postulierte Zusammenhang von DUP und Outcome auch bei Berücksichtigung weiterer verlaufsdeterminierender Faktoren in einem hierarchischen Regressionsmodell nicht verlorengeht. So spricht dieses Ergebnis dafür, daß der Zusammenhang wesentlich durch den verzögerten Behandlungsbeginn bedingt ist, und DUP nicht nur als „Proxy-Variable“ für ein Bündel weiterer Faktoren steht, die alleine den Zusammenhang mit dem Outcome erklären können. Aufgrund des Konfundierungseinwands ist es zum Standard geworden, in Regressionsanalysen den Zusammenhang von DUP und Outcome bei gleichzeitiger Kontrolle weiterer signifikanter Einflußfaktoren zu bestimmen.

Weitere, die DUP beeinflussende Faktoren sind ein eingeschränktes soziales Netzwerk und damit verbunden ein stärkerer sozialer Rückzug, was zu einer verzögerten Inanspruchnahme von Hilfsangeboten führt [37]. Vor allem soziale Faktoren wie Arbeitslosigkeit, alleine leben und Obdachlosigkeit führen zu einem verzögerten Zugang zu psychiatrischen Diensten und nicht klinische oder neuropsychologische Funktionen, hinsichtlich derer zwischen Personen mit kurzer und langer DUP kein Unterschied besteht [38]. Somit hängt DUP von Faktoren ab, die das Hilfesuchverhalten beeinflussen: mangelnde Krankheitseinsicht, soziale Defizite beim Betroffenen und in seinem sozialen Umfeld [31]. Auch die Einstellung zur Krankheit und deren Behandelbarkeit beeinflussen DUP und Outcome [39]. Sie ist bei schizophrenen Patienten und Diabetespatienten ähnlich und unterscheidet sich von den Angaben einer gesunden Kontrollgruppe.

Tabelle 1: Übersicht über Studien zum Zusammenhang der Dauer der unbehandelten Psychose (DUP) und Outcome/Verlauf

Studie	n	Diagnose	Follow-up	DUP Mittelwert/ Median	Zusammenhang DUP/Outcome	Outcome- Dimension	Kontrollvariable/ Kovariate	Eigenständiger Anteil von DUP
Drake et al., 2000 [31]	248	Erstaufnahmen Schizophrenie	Bei Aufnahme 6–12 Wochen nach Erstinterview	38 Wochen/ 12 Wochen	Ja Ja Nein Ja Ja Ja Ja	Allg. Symptomatik Positivsymptomatik Negativsymptomatik Soziale Funktionen Allg. Symptomatik Soziale Funktionen Remission	Geschlecht, Alter bei Beginn, Drogenkonsum, Einsicht, Coping	Ja
Barnes et al., 2000 [38]	53	Erstepisoden Schizophrenie	Bei Aufnahme	59 Wochen/ 26 Wochen	Nein Nein Nein Nein Nein	Negativsymptomatik Positivsymptomatik Disorganisation Soziale Variablen Reaktion auf Medikation	–	–
de Haan et al., 2000 [40]	205	Schizophrenie	10 Jahre	DUP lang* 5,5 Jahre DUP kurz 14 Tage	Nein (p < 0,10) Nein Nein	Negativsymptomatik Andere Symptome Soziale Aktivitäten	–	–
Altamura et al., 2001 [41]	67	DSM-III-R- Schizophrenie	Mindestens 4 Jahre	7,0 Monate (Monoepisoden) 23,6 Monate (Multiepisoden)	Ja	Episodenzahl (eine vs. multiple Episoden)	Symptomatik vor Behand- lungsbeginn	Ja
Linszen et al., 2001 [42]	76	Erstepisoden Schizophrenie	15 Mon. (nach Intervention) 5 Jahre	5,4 Monate	Ja Ja Nein	Rückfall Zeit bis zur Remi- sion Rückfall	Expressed Emotions (EE), Cannabiskonsum	Keine Information
Verdoux et al., 2001 [35]	65	Erstaufnahmen mit Psychose	2 Jahre	22,7 Monate/ 3 Monate	Ja Nein	Klinischer Outcome Sozialer Outcome (Berufstätigkeit, finanzielle Unab- hängigkeit, Lebens- situation)	Prämorbid Anpas- sung; Soziales Funktions- niveau; Symptomatik; Lebensqualität (QoL)	Reduziert, aber signifikant
Black et al., 2001 [32]	19	Nicht-afektive psychotische St. (schizophren; schizoaffektiv; schizophreni- form)	Baseline 6 Monate	DUP lang* 11,3 Wochen/ 8,3 Wochen DUP kurz 147,8 Wochen/ 116,6 Wochen	Nein Nein Ja Ja Ja	Positivsymptomatik PANSS-Gesamt Negativsymptomatik Positivsymptomatik GAF-Score	–	–
Bottlender et al., 2002 [43]	196	Erstepisoden Schizophrenie und schizoaffek- tive Psychose	Baseline	Keine Angabe (DUP-Kategorien)	Ja	GAF-Score bei Entlassung	Prämorbid Anpas- sung	Ja
Malla et al., 2002 [44, 45]	106	Erstepisoden Schizophrenie	1 Jahr	44,6 Wochen	Nein Ja Ja Nein Nein Ja	Remissionsrate Remissionsgrad Positivsymptomatik Negativsymptomatik Depressive Sympto- matik Angstsymptomatik	Dauer des Prodroms; Ja Erkrankungsalter; Geschlecht; Prämorbid Anpas- sung; Diagnose	Ja
Amminger et al., 2002 [46]	42	Erstepisoden Schizophrenie o. schizophreni- forme Störung	Baseline	246 Tage 77 Tage	Ja	Kognitive Verschlech- terung	Geschlecht; Prämorbid IQ; Alter bei Aufnahme	Ja
de Haan et al., 2003 [47]	88	Konsequente Aufnahmen beginnender Schizophrenien	1 Jahr 6 Jahre	8,6 Monate/ 3 Monate	Nein Ja Ja Ja Nein	Negativsymptomatik Sozialer Outcome Psychot. Rückfall Negativsymptomatik Sozialer Outcome Psychot. Rückfall	Erkrankungsalter; Geschlecht; DIPT = verzögerter Beginn psycholog. Behandlung	Nein
Bottlender et al., 2003 [33]	58	Erstepisoden Schizophrenie (nach DSM-III-R)	15 Jahre	Keine Angabe (DUP-Kategorien)	Ja Ja Ja Ja	Negativsymptomatik Positivsymptomatik Allg. Symptomatik Globale soziale Fkt.	Ja	Ja
Harrigan et al., 2003 [30]	354	Erstepisoden Psychose	1 Jahr	180,9 Tage/ 49,5 Tage	Ja Ja Ja	Positivsymptomatik Negativsymptomatik Lebensqualität	Prämorbid Anpas- sung Geschlecht; Diagnose affektive Störung; Behandlung bei EPPIC	Ja
Malla et al., 2004 [48]	71	Erstepisoden Psychose	1 Jahr	Gruppe I**: 47,1 Wo./15 Wo. Gruppe II: 109,2 Wochen/ 56,6 Wochen	Ja Ja	Primäre Negativsym- ptomatik Remissionsquote	Prämorbid Anpas- sung Affektverflachung (Baseline)	Ja, für DUP und prämorbid Anpassung Unabhängige Assoziation
Perkins et al., 2004 [49]	191	Erstepisoden Schizophrenie	2 Jahre	15,8 Monate/ 8 Monate	Ja Ja Nein Ja Nein Nein	Remission Gesamtsymptomatik Positivsymptomatik Negativsymptomatik Depressive Sympto- matik Soziale Funktion	Prämorbid Anpas- sung Antipsychotische Behandlung	Ja, für DUP und prämorbid Anpassung Unabhängige Assoziation

Fortsetzung siehe nächste Seite

Tabelle 1 (Fortsetzung): Übersicht über Studien zum Zusammenhang der Dauer der unbehandelten Psychose (DUP) und Outcome/Verlauf

Studie	n	Diagnose	Follow-up	DUP Mittelwert/ Median	Zusammenhang DUP/Outcome	Outcome- Dimension	Kontrollvariable/ Kovariate	Eigenständiger Anteil von DUP
Addington et al., 2004 [50]	200	Erstepisoden	0 (initial) 1 Jahr 2 Jahre	84,2 Wochen/ 28 Wochen	Ja Nein Ja Ja	Positivsymptomatik Negativsymptomatik Lebensqualität Kognitive Fkt.	Prämorbid Anpassung; Substanzmißbrauch	Ja, reduzierter Einfluß
Fuchs und Steinert, 2004 [51]	50	Stationäre Erstaufnahmen	6 Monate 1 Jahr	62 Wochen/ 8 Wochen	Ja Ja Nein	Positivsymptomatik Soziale Behinderung Negativsymptomatik	Keine	–
Üçok et al., 2004 [52]	97	Erstepisoden Schizophrenie	0 (bei Entlassung)	8,6 Monate/ 6 Monate	Ja Ja Nein	Allg. Symptomatik Positivsymptomatik Negativsymptomatik	Prämorbid Anpassung	Prämorbid Anpassung und Outcome unkorreliert
Emsley et al., 2004 [53]	66	Erstepisoden Schizophrenie	1 Jahr	371 Tage	Nein: DUP und NES unkorreliert; jedoch für NES motor. Score und DUP: $p = 0,02$	Neuropsychologische Auffälligkeiten bei Baseline	Keine	–
Alptekin et al., 2004 [54]	382	DSM-IV-Schizo- phrenie (meist chronisch)	1 Jahr	0,93 Jahre	Ja (multiple Regres- sion) Nein (log. Regres- sion)	Soziale Behinderung (WHO Brief Disability Questionnaire, BDQ)	Multiple Regression: für DUP $p < 0,05$	Weiterer signi- fikanter Prädik- tor: Negativ- symptomatik
Chen et al., 2005 [55]	93	Erstepisoden (FEP)	Stabilisierung nach 1. Episode	474 Tage	Ja: Teilgruppe mit kurzer DUP mit weniger „Soft Signs“	Neurologische „Soft Signs“	Nein	–
Galinska et al., 2005 [56]	30	Erstepisoden (FEP)	Erstkontakt	31,3 Wochen	Nein Nein	Klinische Symptome Neurokognitive Funk- tionen	–	–
Gunduz-Bruce et al., 2005 [57]	118	Erstepisoden Schizophrenie	5 Jahre	61 Wochen (Pat. mit Wahn) 77 Wochen (Pat. mit Halluzin.)	Ja: Pat. mit Wahn: $r = 0,39$; $p < 0,02$ Nein: Pat. mit Hal- luz.: $r = 0,17$; n. s.	Zeit bis zur Wirksam- keit der Behandlung	Multiple Regression: z. B. Geschlecht, Symptomatik bei Baseline	DUP war einziger signifikanter Prädiktor
Harris et al., 2005 [58]	318	Erstepisoden (FEP)	8 Jahre	DUP: 168,8 Tage/ 40,5 Tage; Prodrom: 387,7 Tage/ 125,5 Tage	Ja Ja Ja Nein	Lebensqualität und „Social Functioning“ Positive und negative Symptomatik	Prämorbid Anpassung, Alter, Geschlecht, Diagnose u. a.	Ja (nur solche Effekte wurden mitgeteilt)
Melle et al., 2005 [59]	282	Erstepisoden (FEP)	Ende der Index- episode (ca. 3 Monate)	Median: 9 Wochen Range: 0–555	Ja	Lebensqualität	Ja, durch hierarchi- sche multiple Re- gressionsanalyse	Ja
Üçok et al., 2006 [60]	79	Erstepisoden mit Schizophrenie	1 Jahr	7 Monate (Median)	Ja Nein Nein Nein Nein	Zeit bis Wiederauf- nahme Rückfallrate Wiederaufnahmerate Verschiedene Symptommaße	In Regressionsana- lyse zur Vorhersage des GAF-Scores	Nein, Einfluß von DUP bleibt nicht signifikant
Malla et al., 2006 [61]	107	Erstepisoden (FEP)	2 Jahre	DUP: 57,3 Wo./ 23,4 Wochen DUI: 227,3 Wo./ 154,9 Wochen	DUP: nein DUI: Status ja; Dauer nein	Remissionsstatus; Zeit bis zur Remission	Ja (Alter, Geschlecht, prämorbid Anpassung; Substanzmiß- brauch; Medikation)	Ja, für DUI und Remissions- status
Flyckt et al., 2006 [62]	153	Erstepisoden (FEP)	ca. 5 Jahre	14,4 Monate Median: 0,7 Mon.	Ja	Outcome rating unter Bezug auf GAF-Score	Ja, log. Regression	Nein

* lange DUP > 57 Wochen; kurze DUP < 57 Wochen (Medianhalbierung); ** Gruppe I: Negativsymptomatik nur bei Einschluß; Gruppe II: persistierende Negativsymptomatik; FEP: First-episode Psychosis; NES: Neurological Evaluation Scale

Der Zusammenhang von DUP und Outcome

In Tabelle 1 werden 28 zwischen 2000 und 2006 publizierte Studien, nach Jahrgängen geordnet, zusammengefaßt. Zwar präsentieren alle das Thema DUP und Outcome, doch sind sie hinsichtlich der Outcomekriterien, der Dauer der unbehandelten Psychose, der Falldefinitionen und der Fallzahlen sehr heterogen.

Die Stichprobenumfänge betragen zwischen $n = 19$ und $n = 382$, wobei 13 Studien über 100 und 13 weitere Studien 50–99 Patienten untersuchen konnten. Nur zwei Studien mit weniger als 50 Patienten finden Berücksichtigung. Auch die Zeiträume zwischen Fallidentifikation und Outcomemessung variieren beträchtlich. In acht Studien wird der Outcome bereits bei bzw. kurz nach der Erstaufnahme erhoben und bei weiteren neun Studien innerhalb eines Jahres nach Studienbeginn. Bis zu fünf Jahreszeiträume werden in sieben Studien berücksichtigt, noch längere Zeiträume bis zur Erfassung des Krankheitsausgangs finden

wir nur in vier Studien. Außer variierenden Nachbeobachtungszeiten wird auch eine hohe Variabilität hinsichtlich der Dauer der unbehandelten psychotischen Frühphase sichtbar. Diese wird, wegen der durchgängig gefundenen Schiefe der Verteilung, meist als Mittelwert und als Median mitgeteilt. Einige der Studien beschränken sich auf einen Kennwert der zentralen Tendenz, wobei die Mitteilung beider Statistiken informativ und sinnvoll wäre. Der Range der Mittelwerte der DUP umfaßt 22–84 Wochen, für die Mediane 3–32 Wochen. Die Angabe der DUP erfolgte in unterschiedlichen Zeiteinheiten und wurde hier für die quantitative Angabe in Wochen umgerechnet und ganzzahlig gerundet.

Ein weiterer wichtiger Aspekt zur Unterscheidung der Studien ist das gewählte Outcomekriterium, wobei sich grob vier Gruppen von Outcomemaßen unterscheiden lassen: Symptommaße (meist unterschieden in Positiv- [11 Studien, einschließlich solcher mit Unterteilung der positiven Symptome in Wahn und Halluzinationen] und Negativ-

symptomatik [15 Studien] sowie allgemeine Symptomatik [10 Studien]) einschließlich Berücksichtigung weiterer Differenzierungen in depressive Symptomatik oder Angstsymptomatik. Der zweite wesentliche Bereich betrachtet den sozialen Outcome, operationalisiert über verschiedene Maße der sozialen Funktionsfähigkeit, der sozialen Behinderung oder der Lebensqualität (15 Studien). Darüber hinaus werden auch Einzelaspekte wie z. B. Arbeitsfähigkeit betrachtet. Ein beliebtes Maß stellt der GAF-Score dar, der jedoch eine Symptom- und eine Funktionskomponente enthält, die sich im Rating nicht trennen lassen. Eine weitere wichtige Gruppe von Outcomemaßen sind an der Behandlung orientierte Kriterien wie die Zeit bis zur Remission bzw. bis zum ersten Rückfall bzw. der psychotische Rückfall als dichotome Variable, sowie die Zeit bis zur Wirkung der Medikamente (12 Studien). Schließlich ist die kognitive bzw. neuropsychologische Leistungsfähigkeit als letzte Outcomegruppe berücksichtigt (5 Studien). Eine Studie [62] versucht, ein prognostizierbares globales Outcome-Rating zu definieren, das Symptomatik, Behandlungsbedarf und Selbständigkeit der Lebensführung integriert.

Sprechen die Studien insgesamt für den negativen Zusammenhang von DUP und Outcome?

In einer großen Zahl von Studien konnten Zusammenhänge von DUP mit verschiedenen Outcomemaßen bestätigt werden, häufig auch bei Kontrolle weiterer Einflussfaktoren. Teilweise konnte dieser Zusammenhang nur für bestimmte Bedingungen (begrenzte Zeiträume, ausgewählte Verlaufsdimensionen) nachgewiesen werden. Nur in einigen wenigen Studien ist dieser Nachweis nicht gelungen. Craig et al. [63] untersuchten unterschiedliche Diagnosegruppen mit psychotischen Symptomen (Schizophrenie, schizoaffektive Psychose, bipolare und depressive Störung) und fanden keinen Zusammenhang von DUP und Krankheitsverlauf bzw. -outcome über 24 Monate. Auch bei der Prüfung der Neurotoxizitätshypothese durch Ho et al. [64] erwies sich DUP als nicht prognostisch bedeutsam für einen ungünstigen Verlauf und Outcome (Abb. 1).

Sprechen die Ergebnisse insgesamt für den erwarteten Zusammenhang von DUP und Outcome? Auf der Ebene der paarweisen Zusammenhänge bzw. des Gruppenvergleichs wird die Hypothese 25mal bestätigt. Nur in drei Studien kam der Zusammenhang bzw. Gruppenunterschied nicht zustande. Zur Prüfung des Konfundierungseinwandes wur-

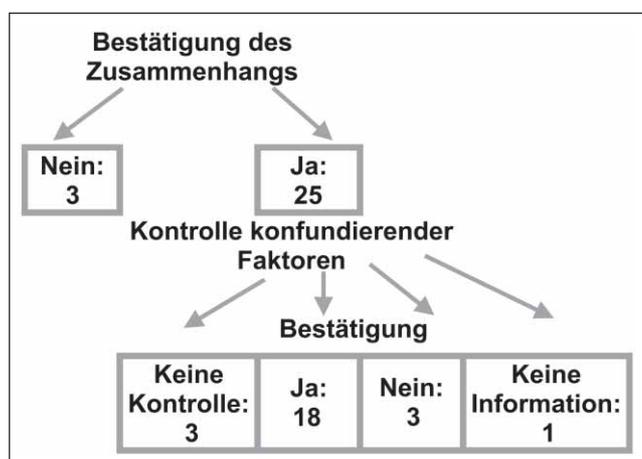


Abbildung 1: Bestätigung des Zusammenhangs von DUP und Outcome

de fast immer – d. h. für 21 Studien – der Einfluß möglicher „Confounders“ berücksichtigt. Die gefundenen Zusammenhänge bzw. Unterschiede fallen zwar etwas geringer aus, doch bleiben sie 18mal signifikant. Deshalb wird der behauptete Zusammenhang von DUP und Outcome von der überwältigenden Mehrzahl der Studien auch unter Berücksichtigung des Konfundierungseinwandes überzeugend nachgewiesen.

Wirksamkeit der Frühintervention

Auch wenn die Befunde in ihrer Gesamtheit für den geprüften Zusammenhang von DUP und Outcome und nur vereinzelt gegen ihn sprechen, so sind die Wirkmechanismen, welche ihn verursachen, weiterhin nur unvollständig geklärt. Die günstige Wirkung der Frühintervention auf den Krankheitsverlauf kommt wahrscheinlich dadurch zustande, weil die Therapie einsetzt und wirkt, bevor die Psychose ihre negativen Folgen voll entfalten kann.

Die bisher berichteten Studien haben lediglich den zwischen DUP und Outcome bestehenden Zusammenhang als Argument für die Frühintervention gedeutet, da dieser Zusammenhang relativ robust und auch bei Kontrolle des Einflusses weiterer Prädiktoren, bei multiplen Outcomekriterien und variablen Zeiträumen nachweisbar ist. Jedoch ersetzen all diese Studien nicht den direkten Nachweis eines positiven Effekts der Frühintervention auf den Krankheitsverlauf im experimentellen bzw. quasiexperimentellen Untersuchungsdesign. Beeindruckende Remissionsraten (70 %), geringe Rückfallraten (20 %) und eine signifikante Reduktion sämtlicher Symptommaße für die Patienten eines Frühinterventionsprogramms [44] bleiben ohne den Vergleich mit einer „Kontrollgruppe“ – die z. B. unter verzögerter oder traditioneller Klinikbehandlung medikamentös behandelt wurde – nur wenig aussagekräftig. Trotz der vielfältigen Hinweise auf den Zusammenhang von DUP und Outcome sind verlässliche Angaben zur Effizienz der Frühintervention, gewonnen in kontrollierten Studien, bis heute rar geblieben.

Marshall und Lockwood [65] konstatieren aufgrund einer Metaanalyse, daß es trotz weltweiter Etablierung der Frühintervention immer noch unklar bleibt, ob die Effektivität ihrer Maßnahmen (Früherkennung, phasenspezifische Frühbehandlung, Einsatz von Frühinterventionsteams) aufgrund randomisierter Kontrollstudien zu untermauern ist. Eine Übersichtsarbeit von Olsen und Rosenbaum [66] berichtet 23 prospektive Frühinterventionsstudien, von denen die meisten als „naturalistisch“ bezeichnet werden, da die Wirksamkeit der Frühintervention nicht im Kontrollgruppendesign geprüft wird. Nur vier Studien mit Interventionsgruppe und randomisierter Kontrollgruppe liegen vor [67–71], und zwar aus dem nordamerikanischen PRIME-Projekt (Prevention through Risk Identification, Management, and Education), dem australischen EPPIC- und PACE-Programm (Early Psychosis Prevention and Intervention Centre; Personal Assessment and Crisis Evaluation), dem englischen EDIE-Projekt (Early Detection and Intervention Evaluation) und dem deutschen KNS-Projekt (Kompetenznetz Schizophrenie, Teilverbund I: Früherkennung und Frühintervention).

In der randomisierten Doppelblindstudie des PRIME-Projekts zum Vergleich von Olanzapin vs. Placebo [67] führt das Medikament zu einer schnelleren Symptomreduktion mit tendenziellen Unterschieden zur Placebogruppe ab

der 6. und signifikanten Unterschieden ab der 8. Woche. Patienten mit Olanzapin zeigten eine höhere Gewichtszunahme. Extrapyramidale Symptome waren jedoch in beiden Gruppen nur in geringer Ausprägung vorhanden und unterschieden sich nicht signifikant voneinander.

Die randomisierte Studie der McGorry-Gruppe konnte nur für das erste halbe Jahr einen signifikanten Effekt von Risperidon und kognitiver Verhaltenstherapie nachweisen, der zum Einjahreszeitpunkt nicht mehr signifikant ausfiel [68].

Frühintervention durch kognitive Verhaltenstherapie erwies sich im randomisierten Kontrollversuch über 12 Monate im EDIE-Projekt [69] als erfolgreich hinsichtlich der Symptomreduktion, der Reduktion der Wahrscheinlichkeit der neuroleptischen Behandlungsnotwendigkeit bzw. des Übergangs in die Psychose.

Im deutschen Kompetenznetz Schizophrenie (KNS) wird seit dem Jahr 2000 ebenfalls eine randomisierte Kontrollstudie zum Nachweis des Erfolgs von Frühintervention [5, 70, 71] durchgeführt. Die Risikopersonen werden im „psychosefernen“ (mindestens eines von zehn psychoseprädictiven Basissymptomen oder die Reduktion des GAF-Scores um 30 Punkte innerhalb des letzten Jahres, sofern ein weiterer Risikofaktor – familiäre Belastung oder prä-/perinatale Komplikationen – vorliegt) und im „psychosenahen“ Prodrom (attenuiert psychotische Symptome [APS] oder kurze remittierende psychotische Symptome [BLIPS]) identifiziert. An der Studie beteiligt sind die Frühinterventionszentren in Bonn, Düsseldorf, Köln und München. Die Intervention im psychosefernen Prodrom besteht in einer kognitiven Verhaltenstherapie (KVT). Unter der Kontrollbedingung erfolgt klinisches Management (KM) bei 12monatiger Studiendauer. Insgesamt sollten 200 Patienten rekrutiert werden. Die vorläufigen Ergebnisse – 5,3 % Übergänge in das psychosenahen Prodrom bzw. die Psychose unter KVT und 14,8 % unter KM – sprechen für eine erfolgreiche Frühintervention. Die Intervention im psychosenahen Prodrom (APS oder BLIPS) besteht unter der Kontrollbedingung in einem klinischen Management (Krisenintervention, Familienberatung), unter der Interventionsbedingung wird KM ergänzt durch ein niederdosiertes atypisches Neuroleptikum (Amisulprid, 50–800 mg). Eine vorläufige Auswertung, basierend auf 15 Personen der Interventionsgruppe, zeigt eine signifikante Symptomreduktion (positiver, negativer und Gesamtscore der PANSS). Doch werden keine Werte für die Kontrollgruppe berichtet, sodaß derzeit keine Aussage zum Gruppenunterschied getroffen werden kann. Des weiteren wäre zu beachten, daß Atypika möglicherweise Nebenwirkungen zeigen, wie z. B. das Auftreten von Angstsymptomatik nach erfolgreicher schneller Reduktion der Positivsymptomatik in einer mit Risperidon behandelten Patientengruppe [72]. In der KNS-Studie zeigte die Medikation jedoch keine negativen Effekte.

Eine in Norwegen und Dänemark durchgeführte Studie berichtet erfolgreiche Früherkennung mit Reduktion der DUP um ca. 1,5 Jahre [73]. In dem Sample von 1993 bis 1994, welches vor Einrichtung des Frühinterventionszentrums TIPS untersucht wurde, beträgt die DUP durchschnittlich 114 Wochen (Median: 26 Wochen), in den Jahren 1997–1998 nach Einrichtung des TIPS hingegen durchschnittlich 26 Wochen (Median: 5 Wochen). Wissensvermittlung über die beginnende Psychose in der Öffentlichkeit, in Schulen und im Gesundheitswesen beeinflusste

Tabelle 2: Vergleich beginnender Psychosen unter Standardbehandlung und bei Behandlung an einem Frühinterventionszentrum (nach [75])

Variable	Standardbehandlung in psychiatrischer Klinik	Frühinterventionszentrum EPPIC
Dauer der unbehandelten Psychose (DUP)	15 Monate	6 Monate
Stationäre Aufnahme erforderlich	81 % (davon 22 % auf geschlossener Station)	64 % (davon 10 % auf geschlossener Station)
Durchschnittliche Aufenthaltsdauer	46,5 Tage	12,9 Tage
Polizei bei Einweisung involviert	40 % der stationär Behandelten	3,8 % der stationär Behandelten

das Hilfesuchverhalten und erleichterte so den Zugang zum Frühinterventionszentrum. Hierbei ist es tatsächlich gelungen, durch Frühintervention die DUP zu reduzieren. Ob es dadurch auch zu einer Verbesserung des Outcomes kommt, war zu diesem Zeitpunkt noch nicht prüfbar. Doch selbst die zu erwartende Reduktion der DUP in Frühinterventionssamples im Vergleich zur Standardbehandlung ist nicht zwingend, da möglicherweise Selektionsmechanismen bei der Rekrutierung von Frühinterventionssamples zur Behandlung von Personen mit langen DUPs führen, die dadurch im Vergleich zur traditionellen Behandlung im Mittel längere DUPs präsentieren [2, 74].

Yung et al. [75] hatten mittels quasiexperimentellem Design Patienten mit einer beginnenden Psychose unter Standardbehandlung eines psychiatrischen Krankenhauses und an der speziellen Frühinterventionsklinik EPPIC verglichen. Aufgrund von Krankenakten wurden die Patienten der Kontrollgruppe innerhalb der ersten zwei Jahre nach Erkrankungsbeginn als Personen mit einer beginnenden Psychose identifiziert und hinsichtlich einer Reihe von Variablen aus veröffentlichten EPPIC-Daten verglichen. Dazu zählten die Aufenthaltsdauer, der Aufenthalt auf einer geschlossenen Station, die Beteiligung der Polizei bei der Einweisung, die durchschnittliche neuroleptische Dosis und die DUP.

Die Ergebnisse der Tabelle 2 demonstrieren eindrucksvoll die Vorteile der speziellen Frühinterventionsstrategie. Die Unterschiede werden darauf zurückgeführt, daß die übliche Standardbehandlung zu sehr auf chronische Patienten ausgerichtet ist und nicht den Bedürfnissen von Patienten in der beginnenden ersten Episode entspricht und für die betroffene Altersgruppe inadäquat sei. Das Personal traditioneller psychiatrischer Dienste verfügt nicht über genügend Kenntnisse, um den Bedürfnissen dieser Patienten zu entsprechen und um beginnende Psychosen angemessen zu behandeln. Für die etwa 8 % Risikopersonen, die an der psychiatrischen Klinik behandelt wurden, ist auch unter Kostengesichtspunkten der Behandlung an einem speziellen Frühinterventionszentrum der Vorzug zu geben.

Es stellt sich die Frage, ob sich mit der Frühintervention eine spätere Nachbehandlung erübrigt, d. h. ob kurzfristig bestehende Vorteile auch über eine längere Zeit anhalten. Linszen et al. [42] können nach schneller Intervention in der ersten Episode nach 15 Monaten auf eine vergleichsweise niedrige Rückfallrate von nur 15 % hinweisen. Doch ließ sich dieser günstige Effekt nicht bis zur Nachuntersuchung nach fünf Jahren aufrechterhalten. Bis dahin hatte über die Hälfte der Patienten mindestens einen psychotischen Rückfall und ein Viertel eine chronische Positivsymptomatik entwickelt. Die meisten Patienten waren auf Unterstützung durch die Eltern angewiesen. Nur wenige

konnten ihren Lebensunterhalt selbst verdienen. Demnach führt die Verkürzung der DUP höchstens kurzfristig zu einem positiven Resultat. Einer kontinuierlichen Nachsorge dürfte für den Krankheitsverlauf mehr Bedeutung zukommen als der alleinigen Reduktion der DUP.

Insgesamt reichen die Studien, welche den Einfluß der Frühintervention auf Outcome und Verlauf unter kontrollierten Bedingungen untersuchen, noch nicht aus, weder in ihrer Anzahl noch in ihrer Aussagekraft. Dies hängt damit zusammen, daß einzelne Zentren lange Einschlußphasen benötigen, um hinreichend große Patientengruppen zu rekrutieren, und daß im Anschluß an die Frühintervention mehrere Jahre umfassende Nachbeobachtungszeiten erforderlich sind, um genügend Übergänge für den Gruppenvergleich bzw. für die Identifikation von Prädiktoren eines Übergangs in die Psychose registrieren zu können. Diese Zeit ist seit Beginn der aktuellen Interventionsstudien noch zu kurz.

Diskussion

Ob sich Früherkennung inkl. Frühintervention günstig auf Verlauf und Outcome auswirken, wird in der Literatur weitgehend nur indirekt begründet. Der gesicherte Zusammenhang von kurzer DUP und besserem Verlauf und Ausgang führt im Umkehrschluß zu der Folgerung, daß eine Verkürzung der DUP als Ergebnis der Frühintervention unmittelbar zu einer Verbesserung des Outcomes führen müsse. Kritiker des Früherkennungs- und Frühinterventionsansatzes [35, 36] weisen darauf hin, daß der Zusammenhang von DUP und Outcome durch weitere Prädiktoren eines günstigen Outcomes konfundiert sein könnte. An dieses Argument anknüpfend wurde vor allem der Einfluß der prämorbidten Anpassung bei der statistischen Analyse berücksichtigt, doch erwies sich der Einfluß der „Confounders“ auf den Verlauf als nicht ausreichend, um den der DUP zu eliminieren. Das heißt, daß der Einfluß der Dauer der unbehandelten Psychose auch nach Kontrolle weiterer Einflußfaktoren auf den Outcome bestehen bleibt, wenn auch in reduziertem Ausmaß, sodaß die Ergebnisse eher zur Stärkung der Position der Frühintervention als zu deren Schwächung führten.

Auch wenn die empirischen Befunde den Zusammenhang von DUP und Outcome insgesamt stützen [76, 77], so werden dennoch hin und wieder diskrepante Ergebnisse mitgeteilt. Zu deren Erklärung weisen Addington et al. [50] auf methodische Differenzen hin, wie z. B. unterschiedliche Stichprobengrößen und Selektionseffekte, die Art der durchgeführten Behandlung, Unterschiede in der Messung von DUP und Outcome und unterschiedliche Zeiten bis zum Follow-up. Friis et al. [78] führen Unterschiede in den Ergebnissen verschiedener Studien auf methodische Fallstricke zurück, hauptsächlich bedingt durch Unterschiede in der Stichprobendefinition (Ausschlußkriterien, Verweigerung, Verlust bei Follow-up), den Meßmethoden (Reliabilität und Validität der Skalen) sowie der Datenanalyse (Nichtbeachtung möglicher Schwelleneffekte der DUP, unzulängliche Kontrolle der Baselinewerte und konfundierender Variablen). Diskrepante Ergebnisse zum Zusammenhang von DUP und Einjahres-Outcome werden von Malla et al. [44] durch konfundierende Faktoren und unterschiedliche Outcomemaße erklärt. In der Übersichtsarbeit zum Konzept DUP halten Norman und Malla [79] kritisch fest, daß ein früher Behandlungsbeginn die Beseitigung der psychotischen Symptomatik zwar erleichtert, daß

jedoch Hinweise auf eine Reduktion der Rückfallwahrscheinlichkeit fehlen. Zusammenhänge zu anderen Indikatoren des Langzeitverlaufs wie Negativsymptomatik oder kognitive Beeinträchtigung seien unzureichend untersucht worden. Der Einfluß möglicher konfundierender Faktoren sollte mit größerer Sorgfalt untersucht bzw. kontrolliert werden, was bei den Publikationen neueren Datums allerdings erfolgt ist.

Ein weiterer Übersichtsartikel zusammen mit einer Metaanalyse zum Thema „Beziehung zwischen DUP und Outcome bei „First-episode Psychosis“- (FEP-) Patienten“ wurde von Perkins et al. [77] präsentiert und folgendermaßen zusammengefaßt:

1. Eine längere psychotische Phase vor dem Beginn der antipsychotischen Behandlung ist mit einem geringeren Grad der Wiederherstellung nach der ersten Episode assoziiert (auf den Ebenen der Symptomatik und der sozialen Funktionsfähigkeit). Dieser Effekt besteht unabhängig vom zusätzlichen Einfluß weiterer Variablen.
2. DUP scheint vom neurokognitiven Funktionsniveau beim ersten Behandlungskontakt unabhängig zu sein.
3. DUP ist mit der Schwere negativer Symptome zur Zeit des Erstkontakts assoziiert, nicht jedoch mit der Schwere positiver Symptome bzw. der allgemeinen Psychopathologie.
4. Aufgrund der vorliegenden Studien besteht kein Zusammenhang zwischen DUP und Hirnmorphologie.
5. Die Befunde zum Zusammenhang von DUP und psychotischem Rückfall reichen nicht aus, um daraus schon Schlußfolgerungen zu ziehen.

Dennoch handelt es sich bei fast allen Analysen um *Post-hoc*-Auswertungen von Befunden, die nicht direkt den Einfluß der Frühintervention auf den Verlauf zum Gegenstand hatten. Experimentelle oder quasiexperimentelle Prüfdesigns haben bis heute Seltenheitswert. Personen mit stark erhöhtem aktuellem Risiko (Ultra-High Risk, UHR) sind über klar definierte und international akzeptierte Kriterien identifizierbar, welche zuerst durch die Gruppe von McGorry in Melbourne [4, 80] festgelegt wurden. Doch UHR-Personen mit Übergängen in die voll entwickelte Psychose befinden sich aufgrund von BLIPS oder APS bereits im Frühstadium der Psychose und nicht mehr im initialen Prodrom. Kriterien zur Früherkennung von Prodromalpatienten mit vergleichbarer Akzeptanz stehen noch aus und sind – z. B. aufgrund entsprechender Übergangsraten – noch nicht überzeugend demonstriert worden. Auch die von Klosterkötter et al. [15] präferierten Basissymptome mit hohem Prognosewert sind aus einem Sample mit hohem Psychoserisiko gewonnen und enthalten Vorläufer psychotischer Denkstörungen, Wahrnehmungsstörungen und Wahnvorstellungen, die eher den Beginn der Psychose charakterisieren als das initiale Prodrom. Unspezifische Indikatoren eines initialen Prodroms werden weit weniger einheitlich gehandhabt als die der beginnenden Psychose. Auch ist es nur schwer möglich, den Zeitpunkt des Übergangs in die Psychose oder in einen psychosenahen Risikozustand vorherzusagen, denn es existiert keine phasenspezifische Frühdiagnostik. Möller [81] bemängelt die Fixierung auf die Dauer der unbehandelten Psychose unter Vernachlässigung inhaltlicher Aspekte. Bei Betrachtung der Entwicklungslinien von 19 ersten Episoden mit DSM-IV-Schizophrenie beobachtet er für Kernsymptome der Psychose attenuierte Vorläufer mit kontinuierlicher Entwicklung, während Symptome, die nicht zum Kern der Störung gehören, eher fluktuieren. Der Aspekt der Veränderung von Symptomen, des Entwick-

lungsgradienten als Risikoindikator, findet sich in den Melbourne-Kriterien höchstens in der Reduktion des GAF-Scores.

Sofern wir in der Lage sind, psychotische Störungen oder ein bestehendes Psychoseerisiko früher zu erkennen und zu behandeln, und nicht erst beim Vollbild einer schizophrenen Psychose und nach der Aufnahme in ein psychiatrisches Krankenhaus, besteht die Hoffnung, daß sich die an die Früherkennung anschließende Frühintervention günstig auf den weiteren Krankheitsverlauf auswirkt. Die meisten Frühinterventionsprogramme zielen darauf ab, die DUP zu verkürzen, also die Patienten möglichst im Beginn der psychotischen Phase zu behandeln, oder auch im Übergang vom Prodrom in die Psychose. Ungleich schwieriger erscheint hingegen eine prodromale Früherkennung, z. B. weil eine Differenzierung des schizophrenen Prodroms von einer beginnenden depressiven Episode ohne Hinzunahme weiterer Risikofaktoren nicht möglich ist [82, 83].

Um Frühinterventionszentren dauerhaft als Teil der Versorgungsstruktur zu etablieren, erscheint es unabdingbar, den günstigen Einfluß der Frühintervention auf den Schizophrenieverlauf an größeren Stichproben und über längere Zeiträume zu untersuchen und unter Beweis zu stellen. Dies erfordert randomisierte Kontrollstudien, denn nur damit ist der direkte Vergleich der Früherkennung mit den sonst üblichen Behandlungsbedingungen möglich. Erst wenn die Verhinderung von Klinikaufenthalten, von Übergängen in die Psychose, von Rückfällen im weiteren Verlauf und die Vermeidung schwerwiegender sozialer Konsequenzen nachgewiesen ist, eröffnet sich eine Perspektive für eine umfassendere und dauerhafte Etablierung von Frühinterventionszentren.

Danksagung

Diese Publikation wurde im Rahmen des Kompetenznetzes Schizophrenie im Teilprojekt 1.1.1 „Entwicklung und prospektive Evaluation eines Früherkennungsinventars“ (Leitung: Häfner/Maurer) des Projektverbundes I „Früherkennung und Frühintervention“ erstellt und vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) gefördert.

Literatur:

1. Joyce E, Hutton S, Mutsatsa S, Gibbins H, Webb E, Paul S, Robbins T, Barnes T. Executive dysfunction in first-episode schizophrenia and relationship to duration of untreated psychosis. *Br J Psychiatry* 2002; 181 (Suppl 43): 38–44.
2. Krstev H, Carbone S, Harrigan SM, Curry C, Elkins K, McGorry PD. Early intervention in first-episode psychosis. The impact of a community development campaign. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2004; 39: 711–9.
3. Köhn D, Niedersteberg A, Wieneke A, Bechdorf A, Pukrop R, Ruhrmann S, Schultze-Lutter F, Maier W, Klosterkötter J. Frühverlauf schizophrenen Ersterkrankungen mit langer Dauer der unbehandelten Erkrankung – eine vergleichende Studie. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2004; 72: 88–92.
4. Phillips LJ, Yung AR, McGorry PD. Identification of young people at risk of psychosis: validation of the Personal Assessment and Crisis Evaluation Clinic intake criteria. *Aust N Z J Psychiatry* 2000; 34: 164–9.
5. Häfner H, Maurer K, Ruhrmann S, Bechdorf A, Klosterkötter J, Wagner M, Maier W, Bottlender R, Möller HJ, Gaebel W, Wölwer W. Early detection and secondary prevention of psychosis: facts and visions. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2004; 254: 117–28.
6. Häfner H, Maurer K. Prodromal symptoms and early detection. In: Maj M, Lopez-Ibor JJ, Sartorius N, Sato M, Okasha A (eds). *Early*

Detection and Management of Mental Disorders. Wiley, Chichester, 2005; 1–49.

7. Yung AR, Phillips L, McGorry P, Ward J, Donovan K, Thompson K. The comprehensive assessment of at-risk mental states (CAARMS). Melbourne: University of Melbourne, Department of Psychiatry, Australia, 2000.
8. Miller TJ, McGlashan TH, Rosen JL, Somjee L, Marchovich PJ, Stein K, Woods SW. Prospective diagnosis of the initial prodrome for schizophrenia based on the Structured Interview for Prodromal Syndromes: preliminary evidence of interrater reliability and predictive validity. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 863–5.
9. Gross G, Huber G, Klosterkötter J, Linz M. Bonner Skala für die Bestimmung von Basissymptomen (BSABS). Springer Verlag, Berlin, 1987.
10. Schultze-Lutter F, Klosterkötter J. Schizophrenia Prediction Instrument, Adult Version (SPI-A). Universität Köln, 2004.
11. Häfner H, Riecher A, Maurer K, Meissner S, Schmidtke A, Fätkenheuer B, Löffler W, an der Heiden W. Ein Instrument zur retrospektiven Einschätzung des Erkrankungsbeginns bei Schizophrenie (Instrument for the Retrospective Assessment of the Onset of Schizophrenia – „IRAOS“). *Entwicklung und Ergebnisse. Z Klin Psychol* 1990; 19: 230–55.
12. Häfner H, Löffler W, Maurer K, Riecher-Rössler A, Stein A. IRAOS: Interview für die retrospektive Erfassung des Erkrankungsbeginns und -verlaufs bei Schizophrenie und anderen Psychosen. Verlag Hans Huber, Bern, 1999.
13. Maurer K, Könnecke R, Schultze-Lutter F, Weber D, Häfner H. ERlaos: Early Recognition Inventory. Erhebungsinstrumente für das Kompetenznetz Schizophrenie (KNS PV I / TP 1.1.1), Mannheim, unveröffentlicht, 2000.
14. Maurer K, Häfner H, Hörmann F, Schmidt M, Trendler G, Bechdorf A, Ruhrmann S, Klosterkötter J, Wagner M, Maier W, Bottlender R, Möller HJ, Wölwer W, Gaebel W. Le développement de l'inventaire de dépistage ERlaos: Un outil global d'appréciation du risque d'évolution psychotique. *Psychiatrie, Sciences Humaines, Neurosciences* 2005; III (Suppl 1): 29–41.
15. Klosterkötter J, Hellmich M, Steinmeyer EM, Schultze-Lutter F. Diagnosing schizophrenia in the initial prodromal phase. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 158–64.
16. Chapman LJ, Chapman PJ. Scales for rating psychotic or psychotic-like experiences as continua. *Schizophr Bull* 1980; 6: 476–89.
17. Olsen KA, Rosenbaum B. Prospective investigations of the prodromal state of schizophrenia: assessment instruments. *Acta Psychiatr Scand* 2005; 113: 273–82.
18. Gross G. Prodrome und Vorpostensyndrome schizophrener Erkrankungen. In: Huber G (Hrsg). *Schizophrenie und Zykllothymie*. Thieme, Stuttgart, 1969; 177–87.
19. Lindelius R. A study of schizophrenia: a clinical, prognostic and family investigation. *Acta Psychiatr Scand* 1970; 216 (Suppl): 1–125.
20. Huber G, Gross G, Schüttler R. Schizophrenie: Eine Verlaufs- und sozialpsychiatrische Langzeitstudie. Springer, Berlin, 1979.
21. Loebel AD, Lieberman JA, Alvir JMJ, Mayerhoff DJ, Geisler SH, Szymanski SR. Duration of psychosis and outcome in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 1183–8.
22. Beiser M, Erickson D, Flemming JAE, Iacono WG. Establishing the onset of psychotic illness. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 1349–54.
23. McGorry PD, Edwards J, Mihalopoulos C, Harrigan SM, Jackson HJ. EPPIC: an evolving system of early detection and optimal management. *Schizophr Bull* 1996; 22: 305–26.
24. Lewine RJ. Sex differences in age of symptom onset and first hospitalisation in schizophrenia. *Am J Orthopsychiatry* 1980; 50: 316–22.
25. Häfner H, Maurer K, Löffler W, Bustamante S, an der Heiden W, Riecher-Rössler A, Nowotny B. Onset and early course of schizophrenia. In: Häfner H, Gattaz WF (eds). *Search for the Causes of Schizophrenia*. Vol III. Springer, Berlin, 1995; 43–66.
26. Johannessen JO, Larsen TK, McGlashan T. Duration of untreated psychosis: an important target for intervention in schizophrenia? *Nord J Psychiatry* 1999; 53: 275–83.
27. Ho BC, Andreasen NC, Flaum M, Nopoulos P, Miller D. Untreated initial psychosis: its relation to quality of life and symptom remission in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 808–15.
28. Rowlands RP. Auditing first episode psychosis: giving meaning to clinical governance. *Int J Clin Pract* 2001; 55: 669–72.
29. Häfner H, Maurer K, Löffler W, an der Heiden W, Stein A, Könnecke R, Hambrecht M. Onset and prodromal phase as determinants of the course. In: Gattaz WF, Häfner H (eds). *Search for the Causes of Schizophrenia*. Vol IV. Balance of the Century. Steinkopff, Darmstadt; Springer, Berlin, 1999; 35–58.

30. Harrigan SM, McGorry PD, Krstev H. Does delay in first-episode psychosis really matter? *Psychol Med* 2003; 33: 97–110.
31. Drake RJ, Haley CJ, Akhtar S, Lewis SW. Causes and consequences of duration of untreated psychosis in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2000; 177: 511–5.
32. Black K, Peters L, Rui Q, Milliken H, Whiteborn D, Kopala LC. Duration of untreated psychosis predicts outcome in an early psychosis program. *Schizophrenia Res* 2001; 47: 215–22.
33. Bottlender R, Sato T, Jäger M, Wegener U, Wittmann J, Strauss A, Möller HJ. The impact of the untreated psychosis prior to first psychiatric admission on the 15-year outcome in schizophrenia. *Schizophrenia Res* 2003; 62: 37–44.
34. McGorry PD, Yung A, Phillips L. Ethics and early intervention in psychosis: keeping up the pace and staying in step. *Schizophrenia Research* 2001; 51: 17–29.
35. Verdoux H, Liraud F, Bergey C, Assens F, Abalan F, van Os J. Is the association between duration of untreated psychosis and outcome confounded? A two year follow-up study of first-admitted patients. *Schizophrenia Res* 2001; 49: 231–41.
36. Warner R. Early intervention in schizophrenia: a critique. *Epidemiol Psychiatr Soc* 2002; 11: 248–55.
37. Larsen TK, Moe LC, Vibe-Hansen L, Johannessen JO. Premorbid functioning versus duration of untreated psychosis in 1 year outcome in first-episode psychosis. *Schizophrenia Res* 2000; 45: 1–9.
38. Barnes TR, Hutton SB, Chapman MJ, Mutsatsa S, Puri BK, Joyce EM. West London first-episode study of schizophrenia. Clinical correlates of duration of untreated psychosis. *Br J Psychiatry* 2000; 177: 207–11.
39. Haley CJ, Drake RJ, Bentall RP, Lewis SW. Health beliefs link to duration of untreated psychosis and attitudes to later treatment in early psychosis. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2003; 86: 311–6.
40. de Haan L, van der Gaag M, Wolthaus J. Duration of untreated psychosis and the long term course of schizophrenia. *Eur Psychiatry* 2000; 15: 264–7.
41. Altamura AC, Bassetti R, Sassella F, Salvadori D, Mundo E. Duration of untreated psychosis as a predictor of outcome in first-episode schizophrenia: a retrospective study. *Schizophrenia Res* 2001; 52: 29–36.
42. Linszen D, Dingemans P, Lenior M. Early intervention and a five year follow up in young adults with a short duration of untreated psychosis: ethical implications. *Schizophrenia Res* 2001; 51: 55–61.
43. Bottlender R, Sato T, Jäger M, Groll C, Strauss A, Möller HJ. The impact of duration of untreated psychosis and premorbid functioning on outcome of first inpatient treatment in schizophrenic and schizoaffective patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2002; 252: 226–31.
44. Malla AK, Norman RM, Manchanda R, Ahmed MR, Scholten D, Harricharan R, Cortese L, Takhar J. One year outcome in first episode psychosis: influence of DUP and other predictors. *Schizophrenia Res* 2002; 54: 231–42.
45. Malla AK, Norman RM, Manchanda R, McLean TS, Harricharan R, Cortese L, Townsend LA, Scholten DJ. Status of patients with first-episode psychosis after one year of phase-specific community-oriented treatment. *Psychiatr Serv* 2002; 53: 458–63.
46. Amminger GP, Edwards J, Brewer WJ, Harrigan S, McGorry PD. Duration of untreated psychosis and cognitive deterioration in first-episode schizophrenia. *Schizophrenia Res* 2002; 54: 223–30.
47. de Haan L, Linszen DH, Lenior ME, de Win ED, Gorsira R. Duration of untreated psychosis and outcome of schizophrenia: delay in intensive psychosocial treatment versus delay in treatment with antipsychotic medication. *Schizophr Bull* 2003; 29: 341–8.
48. Malla AK, Norman RM, Takhar J, Manchanda R, Townsend L, Scholten D, Harricharan R. Can patients at risk for persistent negative symptoms be identified during their first episode of psychosis? *J Nerv Ment Dis* 2004; 192: 455–63.
49. Perkins D, Lieberman J, Gu H, Tohen M, McEvoy J, Green A, Zipursky R, Strakowski S, Sharma T, Gur R, Tollefson G. Predictors of antipsychotic treatment response in patients with first-episode schizophrenia, schizoaffective and schizophreniform disorders. *Br J Psychiatry* 2004; 185: 18–24.
50. Addington J, van Mastrigt S, Addington D. Duration of untreated psychosis: impact on 2-year outcome. *Psychol Med* 2004; 34: 277–84.
51. Fuchs J, Steinert T. Dauer der unbehandelten Psychose (DUP): Ein brauchbarer Prädiktor für den Krankheitsverlauf? *Fortschr Neurol Psychiatr* 2004; 72: 79–87.
52. Üçok A, Polat A, Genç A, Cakiotlar S, Turan N. Duration of untreated psychosis may predict acute treatment response in first-episode schizophrenia. *J Psychiatry Res* 2004; 38: 163–8.
53. Emsley R, Turner HJ, Oosthuizen PP, Carr J. Neurological abnormalities in first-episode schizophrenia: temporal stability and clinical outcome correlates. *Schizophrenia Res* 2005; 75: 35–44.
54. Alptekin K, Erkoc S, Gogus AK, Kultur S, Mete L, Üçok A, Yazici KM. Disability in schizophrenia: clinical correlates and prediction over 1-year follow-up. *Psychiatry Res* 2005; 135: 103–11.
55. Chen EY, Hui CL, Chan RC, Dunn EL, Miao MY, Yeung WS, Wong CK, Chan WF, Tang WN. A 3-year prospective study of neurological soft signs in first episode schizophrenia. *Schizophrenia Res* 2005; 75: 45–54.
56. Galinska B, Szulc A, Czernikiewicz A. Duration of untreated psychosis in first-episode schizophrenia: clinical and cognitive correlates. *Psychiatria Polska* 2005; 39: 859–68.
57. Gunduz-Bruce H, McMeniman M, Robinson DG, Woerner MG, Kane JM, Schooler NR, Lieberman JA. Duration of untreated psychosis and time to treatment response for delusions and hallucinations. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 1666–9.
58. Harris MG, Henry LP, Harrigan SM, Purcell R, Schwartz OS, Farrelly SE, Prasser AL, Jackson HJ, McGorry PD. The relationship between duration of untreated psychosis and outcome: an eight-year prospective study. *Schizophrenia Res* 2005; 79: 85–98.
59. Melle I, Friis S, Haahr U, Johannessen JO, Larsen TK, Opjordsmoen S, Roessberg JI, Rund BR, Simonsen E, Vaglum P, McGlashan T. Measuring quality of life in first-episode psychosis. *Eur Psychiatry* 2005; 20: 474–83.
60. Üçok A, Polat A, Çakir S, Genç A. One year outcome in first episode schizophrenia. Predictors of relapse. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2006; 256: 37–43.
61. Malla A, Norman R, Schmitz N, Manchanda R, Bechard-Evans L, Takhar J, Haricharan R. Predictors of rate and time to remission in first-episode psychosis: a two-year outcome study. *Psychol Med* 2006; 36: 649–58.
62. Flyckt L, Mattson M, Edman G, Carlsson R, Cullberg J. Predicting 5-year outcome in first-episode psychosis: construction of a prognostic rating scale. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 916–24.
63. Craig TJ, Bromet EJ, Fenning S, Tanenberg-Karant M, Lavelle J, Galambos N. Is there an association between duration of untreated psychosis and 24-month clinical outcome in a first-admission series? *Am J Psychiatry* 2000; 157: 60–6.
64. Ho BC, Alicata D, Ward J, Moser DJ, O'Leary DS, Arndt S, Andreasen NC. Untreated initial psychosis: relation to cognitive deficits and brain morphology in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 142–8.
65. Marshall M, Lockwood A. Early intervention for psychosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (2): CD004718.
66. Olsen KA, Rosenbaum B. Prospective investigations of the prodromal state of schizophrenia: review of studies. *Acta Psychiatr Scand* 2005; 113: 247–72.
67. Woods SW, Breier A, Zipursky RB, Perkins DO, Addington J, Miller TJ, Hawkins KA, Marquez E, Lindborg SR, Tohen M, McGlashan TH. Randomized trial of olanzapine versus placebo in the symptomatic acute treatment of the schizophrenic prodrome. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 453–64.
68. McGorry PD, Yung AR, Phillips LJ, Yuen HP, Francey S, Cosgrave EM, Germano D, Bravin J, McDonald T, Blair A, Adlard S, Jackson H. Randomized controlled trial of interventions designed to reduce the risk of progression to first-episode psychosis in a clinical sample with subthreshold symptoms. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59: 921–8.
69. Morrison AP, French P, Walford L, Lewis SW, Kilcommons A, Green J, Parker S, Bentall RP. Cognitive therapy for the prevention of psychosis in people at ultra-high risk. *Br J Psychiatry* 2004; 185: 291–7.
70. Bechdolf A, Ruhrmann S, Janssen B, Bottlender R, Wagner M, Maurer K, Häfner H, Maier W, Klosterkötter J. Prävention der Schizophrenie – Früherkennung und -intervention bei Personen mit erhöhtem Psychoserisiko. *Psychoneuro* 2004; 30: 606–14.
71. Bechdolf A, Phillips LJ, Francey SM, Leicester S, Morrison AP, Veith V, Klosterkötter J, McGorry PD. Recent approaches to psychological interventions for people at risk for psychosis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2006; 256: 159–73.
72. Sannomiya M, Katsu H, Nakayama K. A clinical study of emergent anxiety in neuroleptic-naive, first-episode schizophrenia patients following treatment with risperidone. *Seishin Shinkeigaku Zasshi* 2003; 105: 643–58.

73. Johannessen JO, McGlashan TH, Larsen TK, Horneland M, Joa I, Mardal S, Kvehaek R, Friis S, Melle I, Opjordsmoen S, Simonsen E, Ulrik H, Vaglum P. Early detection strategies for untreated first-episode psychosis. *Schizophrenia Res* 2001; 51: 39–46.
74. Carbone S, Harrigan S, McGorry PD, Curry C, Elkins K. Duration of untreated psychosis and 12-month outcome in first-episode psychosis: the impact of treatment approach. *Acta Psychiatr Scand* 1999; 100: 96–104.
75. Yung AR, Organ BA, Harris MG. Management of early psychosis in a generic adult mental health service. *Aust N Z J Psychiatry* 2003; 37: 429–36.
76. Marshall M, Lewis S, Lockwood A, Drake R, Jones P, Croudace T. Association between duration of untreated psychosis and outcome in cohorts of first-episode patients: a systematic review. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 975–83.
77. Perkins DO, Gu H, Boteva K, Lieberman JA. Relationship between duration of untreated psychosis and outcome in first-episode schizophrenia: a critical review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 1785–804.
78. Friis S, Larsen TK, Melle I, Opjordsmoen S, Johannessen JO, Haahr U, Simonsen E, Rund BR, Vaglum P, McGlashan T. Methodological pitfalls in early detection studies – the NAPE Lecture 2002. *Nordic Association for Psychiatric Epidemiology. Acta Psychiatr Scand* 2003; 107: 3–9.
79. Norman RM, Malla AK. Duration of untreated psychosis: a critical examination of the concept and its importance. *Psychol Med* 2001; 31: 381–400.
80. Yung AR, Phillips LJ, McGorry PD, McFarlane CA, Francey S, Harrigan S, Patton GC, Jackson HJ. Prediction of psychosis. A step towards indicated prevention of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1998; 172 (Suppl): 14–20.
81. Møller P. Duration of untreated psychosis: are we ignoring the mode of initial development? An extensive naturalistic case study of phenomenal continuity in first-episode schizophrenia. *Psychopathology* 2001; 34: 8–14.
82. Häfner H, Maurer K, Trendler G, an der Heiden W, Schmidt M, Könnecke R. Schizophrenia and depression: challenging the paradigm of two separate diseases. A controlled study of schizophrenia, depression and healthy controls. *Schizophrenia Res* 2005; 77: 11–24.
83. Maurer K, Trendler G, Schmidt M, an der Heiden W, Könnecke R, Häfner H. Schizophrenie und Depression. *Nervenarzt* 2006; 77: 809–22.



Dipl.-Psych. Dr. sc. hum. Kurt Maurer

Seit 1983 als wissenschaftlicher Mitarbeiter am Zentralinstitut für Seelische Gesundheit in Mannheim tätig. Seit 1987 Mitarbeit im DFG-Projekt „ABC-Studie“ (Leitung: Prof. H. Häfner). Seit Anfang 2000 gemeinsam mit Prof. Häfner Leitung zweier Projekte zur Früherkennung der Schizophrenie im Rahmen des BMBF-geförderten „Kompetenznetzes Schizophrenie“. Internationale Projektkooperationen mit der Bar Ilan University (Tel Aviv, Israel) und dem „Programma 2000“ (Mailand, Italien) sowie Forschungsaufenthalte am Early Psychosis Prevention and Intervention Centre (Melbourne, Australien).

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)