

Früherkennung psychotischer Erkrankungen

PD Dr. Frauke Schultze-Lutter, Dipl.-Psych.

Head of the WG „Early detection“ and the FEZ; Department of Psychiatry and Psychotherapy, Medical Faculty, Heinrich-Heine University, Düsseldorf, Germany
Adjunct Professor; Department of Psychology, Faculty of Psychology, Airlangga University, Surabaya, Indonesia
Guest Lecturer; University Hospital of Child and Adolescent Psychiatry and Psychotherapy, University of Bern, Bern, Switzerland

Keine Interessenskonflikte.

Hintergrund

Schizophrene Psychosen sind eine **Hauptursache der ‘disability-adjusted life-years’** bereits ab einem Alter von 10 Jahren (Gore et al. 2011).

Psychosen entstehen selten akut, sondern folgen zumeist einer langjährigen **Prodromalphase**, in der sich bereits funktionelle Defizite entwickeln (Häfner et al. 1995) und die deutlich **verlängert** ist, **wenn das Prodrom vor dem Alter von 18 Jahren beginnt** (Schultze-Lutter, Rahman et al. 2015)

Die Früh-/Prodromalphase bleibt häufig über längere Zeiträume unbehandelt – auch nach Beginn der manifesten Erstepisode (Schaffner et al. 2012); diese **Behandlungsverzögerungen sind ebenfalls deutlich verlängert bei Kindern / Jugendlichen** (Schimmelfmann et al. 2007; 2008; Schultze-Lutter, Rahman et al. 2015)

Die Dauer der Behandlungsverzögerung **ist mit einem negativen Verlauf assoziiert** (Dell’osso & Altamura 2010; Marshall et al. 2005; Keshavan et al. 2003) und wurde **für den angenommenen per se schlechteren Verlauf von ‘early-onset’ Psychosen verantwortlich** gemacht (Schimmelfmann et al. 2007; 2008).

Fazit

**Eine frühere Diagnose und Behandlung ist damit eine
Notwendigkeit
– insbesondere bei Kindern und Jugendlichen!**

Eine Prävention von Psychosen folgt heute einem **indizierten Präventionsansatz**, d.h. der Früherkennung eines 'clinical high risk' für eine Psychose (CHR-P), dessen Kriterien an erwachsenen Patienten entwickelt und initial validiert wurden.

Ultra-high risk (UHR) Kriterien

zur Detektion einer unmittelbar drohenden Psychose binnen der nächsten 12 Monate

Attenuierte psychotische Symptome: **APS**

- Beziehungsideen
- Ungewöhnliche Denkinhalte oder magisches Denken
- Wahrnehmungsabweichungen
- ungewöhnliche Denk- und Sprechweise
- Verfolgungsideen

Das Symptom sollte deutlich von der Normalität abweichen.

Transiente psychotische Symptome: **B(L)IPS**

- Halluzinationen
- Wahn
- Formale Denkstörungen

Die Dauer jedes Symptoms ist kurz, bevor es von selbst verschwindet

Trait plus State Risikofaktor: **GRFD**

Erstgradiger Verwandter mit Psychose oder schizotypische Persönlichkeitsstörung beim Patienten
plus

Veränderung in der Befindlichkeit oder dem Funktionsniveau

(Yung et al. 1998)

Basissymptom-Kriterien

zur frühestmöglichen Detektion einer drohenden Psychose

'Kognitive Störungen' (COGDIS)

≥2 BS mit mindestens wöchentlichem Auftreten während der letzten 3 Monate:

- Gedankeninterferenz
- Gedankenblockierungen
- Gedankenjagen
- Störung der rezeptiven Sprache
- Störung der expressiven Sprache
- Störung der Symbolerfassung
- Eigenbeziehungstendenz
- Unfähigkeit, die Aufmerksamkeit zu spalten
- Fesselung durch Wahrnehmungsdetails

(Schultze-Lutter et al. 2007)

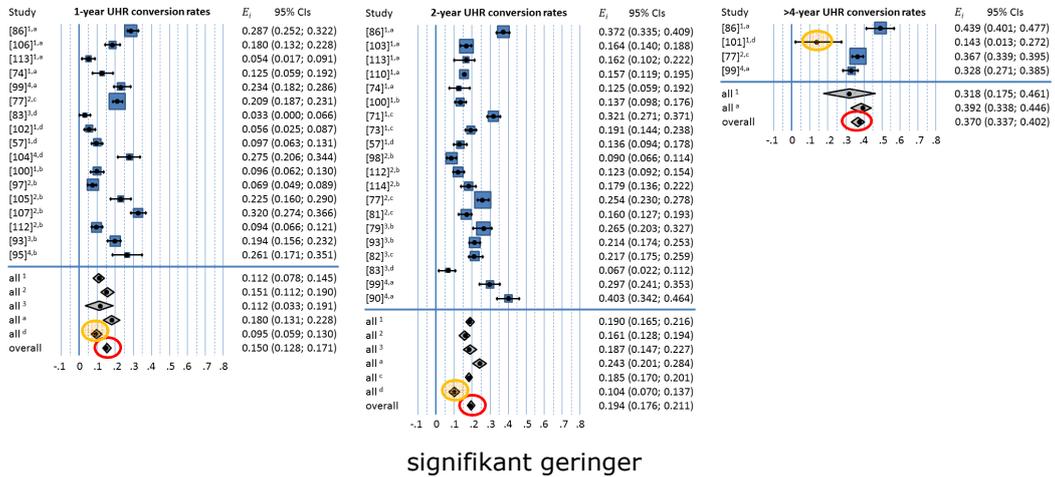
'Kognitiv-Perzeptive BS' (COPER)

≥1 BS mit mindestens wöchentlichem Auftreten während der letzten 3 Monate und erstem Auftreten oder signifikantem Anstieg in der Häufigkeit vor mehr als 12 Monaten:

- Gedankeninterferenz
- Gedankenperseveration
- Gedankenjagen
- Gedankenblockierungen
- Störung der rezeptiven Sprache
- Störung der Diskriminierung von Vorstellung und Wahrnehmung, ...
- Eigenbeziehungstendenz
- Derealisation
- Optische Wahrnehmungsstörungen
- Akustische Wahrnehmungsstörungen

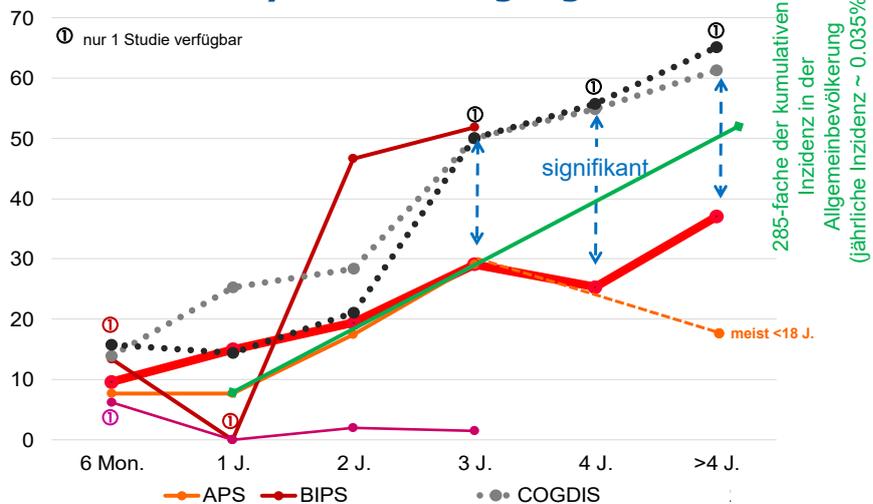
Alterseinflüsse auf die Übergangsraten in eine Psychose in CHR-Stichproben

Übergangsraten in eine Psychose in UHR Stichproben von Kindern und Jugendlichen



(Schultze-Lutter et al., 2015, Eur Psychiatry)

EPA-Guidance Projekt Metaanalyse der Übergangsraten



(Schultze-Lutter et al., 2015, Eur Psychiatry)

EPA Empfehlungen für CHR Stadien bei Kindern und Jugendlichen

- “... CHR Kriterien sollten bei Kindern und jüngeren Adoleszenten nur mit **Vorsicht kommuniziert** werden, jedoch dennoch ... **erhoben und gemonitort** werden.”
- “... die derzeitige Evidenzbasis zur Psychose-prädiktiven Stärke der CHR-Kriterien und zur Effizienz psychologischer (und pharmakologischer) Interventionen bei Kindern und Jugendlichen ist **nicht ausreichend zur Rechtfertigung primär-präventiver Maßnahmen.**”
- “... bei Kinder und Jugendliche sollten spezifische **psychologische Interventionen mit dem Ziel der Funktionsverbesserung** als Teil eines Gesamtbehandlungsplans angeboten und **durch Interventionen für andere psychosoziale Probleme und komorbide psychische Störungen** gemäß deren Behandlungsleitlinien **ergänzt** werden. CHR-Symptome sollten über längere Zeiträume sorgfältig gemonitort und hinsichtlich einer etwaigen Progression reevaluiert werden, so dass der Behandlungsplan ggf. entsprechend dem Verlauf adaptiert werden kann.”
- „Niedrigdosierte Antipsychotika nur bei starker Exazerbation der Symptome oder kognitiven Defiziten mit Ziel der Herstellung der Psychotherapiefähigkeit erwogen werden.“

(Schmidt et al. 2015, Eur Psychiatry; Schultze-Lutter et al. 2015, Eur Psychiatry)

Prädiktoren des Übergangs in eine Psychose bei UHR-Patienten: Vergleich KJ und Erwachsene

Table 3. Cox regression for predicting the conversion to psychosis in adolescent and adult

Predictor variable	Beta	s.e.	Odds ratio	95% CI	Wald statistic	p value
Adolescent [converter (n = 52); non-converter (n = 164)]						
Negative symptoms	0.066	0.024	1.068	1.019–1.121	7.410	0.006
Adult [converter (n = 55); non-converter (n = 164)]						
GAF drop	0.049	0.019	1.050	1.011–1.090	6.294	0.012
Positive symptoms	0.090	0.035	1.094	1.021–1.172	6.585	0.010
General symptoms	–0.095	0.044	0.910	0.834–0.992	4.566	0.033

Notes: Beta is the regression coefficient. s.e. is the standard error. 95% CI is the estimated 95% confidence interval for the corresponding parameter. Odds ratio is the standardized regression coefficient. GAF drop is the GAF score baseline from highest in the past year.

(Zhang et al. 2021)

1-Jahres Übergangsraten in eine Psychose bei Kindern und Jugendlichen: Resultate der italienischen ReARMS Studie

- N=25 UHR Patienten, 13-18 Jahre alt
- In der UHR[+]-Gruppe erfüllten 20 (80 %) die COGDIS- und COPER-Kriterien und 5 (20 %) erfüllten nur die COPER-Kriterien.
- Alle UHR[+]-Personen erfüllten die COPER-Kriterien.
- Außerdem erfüllten 10 (23,3 %) der UHR[-]-Patienten die COGDIS-Kriterien und 16 (37,2 %) die COPER-Kriterien.
- Nach 12 Monaten Nachbeobachtung waren 2 der 20 verbliebenen UHR[+]-Teilnehmer (10 %) in eine ausgewachsene Psychose übergegangen.
- Nach 12 Monaten Nachbeobachtung waren 2 der 26 verbleibenden COGDIS[+]-Personen (7,7 %) und 2 der 33 verbleibenden COPER[+]-Personen (6,1 %) in eine ausgewachsene Psychose übergegangen, d. h. die 2 Konverter hatten sowohl COPER als auch COGDIS gemeldet. Beide waren auch Teil der UHR[+]-Gruppe gewesen.

(Pelizza et al. 2018)

6-Jahres-Übergangsraten in eine Psychose

	TDC	UHR	UHR-NP	UHR-P	TDC vs UHR			UHR-NP vs UHR-P		
	(n=44)	(n=43)	(n=33)	(n=10)	t/χ ² /U	df	p	t/χ ² /U	df	p
Baseline assessment										
Age in years, M ± SD	15.4±1.3	15.2±2.2	15.0±2.2	15.9±2.4	t=0.55	69	0.587	t=-1.07	14	0.302
Gender, N male (%)	23 (52)	27 (63)	19 (58)	8 (80)	χ ² =0.98	1	0.321	χ ² =1.65	1	0.199
Parental education (y) ^a , M ± SD	13.7±2.1	13.6±1.7	13.7±1.7	13.1±1.7	U=834.5		0.437	U=125		0.314
SIPS/SOPS, M ± SD										
- Positive symptoms	0.4±0.8	8.4±3.9	7.5±3.5	11.4±3.8	U=1854		<0.001	U=258		0.006
- Negative symptoms	0.1±0.3	4.8±4.4	4.2±4.0	6.8±5.0	U=1716		<0.001	U=223.5		0.093
- Disorganized symptoms	0.3±0.6	5.0±3.6	4.3±3.2	7.1±4.1	U=1747.5		<0.001	U=236.5		0.038
- General symptoms	0.4±0.9	6.6±4.3	6.2±4.5	8.2±3.4	U=1776		<0.001	U=216.5		0.141
BSABS-P^b, M ± SD										
- Cognitive disturbances	0.5±1.0	13.0±8.0	11.0±6.7	19.6±9.0	U=1664		<0.001	U=212.5		0.008
- Perceptual disturbances	0.2±0.5	8.3±7.8	7.5±7.7	11.0±8.1	U=1754		<0.001	U=202		0.105
- Motor disturbances	0.0±0.0	1.5±2.1	1.3±1.7	2.2±3.4	U=1386		<0.001	U=152.5		0.904
GAF, M ± SD	96±6	57±16	58±16	56±15	U=36.5		<0.001	U=150.5		0.681
UHR inclusion criteria^c										
- APS, N (%)	-	37 (86)	27 (81)	10 (100)	-			χ ² =2.1	1	0.146
- BLIPS, N (%)	-	1 (3)	1 (3)	0 (0)	-			n.a.		1.000
- GRD, N (%)	-	2 (0)	0 (0)	2 (25)	-			n.a.		0.020
- COGDIS, N (%)	-	23 (53)	15 (45)	8 (89)	-			χ ² =5.39	1	0.020
Baseline medication ^d , N (%)	-	14 (42)	14 (42)	3 (30)	-			χ ² =0.50	1	0.481

(Ziermans et al. 2014)

Schlußfolgerung

- Die hohe Anzahl von Prädiktoren im Vergleich zu ähnlichen Analysen in Erwachsenen, die 7 Prädiktoren ergaben (Koutsouleris et al., 2021), und die geringe Spezifität in der älteren Validierungsstichprobe deuten darauf hin, dass die Vorhersage von Psychosen bei Kindern und Jugendlichen komplexer sein könnte als bei Erwachsenen, was wahrscheinlich auf die laufende Entwicklung zurückzuführen ist.
- Die große Anzahl ausgewählter Prädiktoren aus dem Bereich der Negativ-symptome stützt die Erkenntnisse, dass im Gegensatz zu Erwachsenen eher negative und weniger positive Symptome Psychosen in CHR-Stichproben vorhersagen (Zhang et al., 2021).
- Die große Anzahl kognitiver Symptome unterstützt die Bedeutung des kognitiven Bereichs bei der Entwicklung einer Psychose, während die geringe Anzahl neurokognitiver Defizite darauf hinweist, dass selbst erlebte und berichtete sowie beobachtete kognitive Defizite eine wichtigere Rolle spielen als objektiv gemessene Defizite.
- Die Vorteile einer Unterscheidung zwischen 8- bis 12-Jährigen und 13- bis 17-Jährigen bei der Vorhersage von Psychosen - und wahrscheinlich auch anderer Ergebnisse wie Remission - sollten in künftigen Studien untersucht werden.

**Sind die klinischen Hochrisikokriterien
für eine Psychose lediglich ein
pluripotentes oder transdiagnostisches
Risikostadium bei Kindern und
Jugendlichen?**

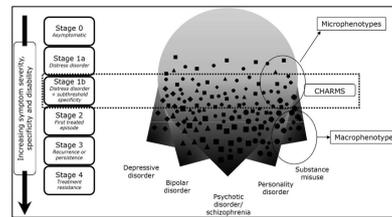
Alternative Erklärungsmodelle für CHR-Stadien

In Anbetracht der hohen Rate von Nicht-Übergängen in eine Psychose wurde vorgeschlagen, dass die CHR-Kriterien

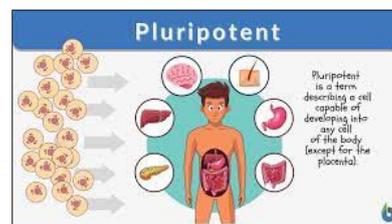
- ein transdiagnostischer Risikofaktor,
- ein pluripotientes Stadium, oder
- lediglich ein Schweregradmarker für psychische Störungen

und nicht spezifisch psychosevorhersagend seien.

Ob eines dieser 3 alternativen Erklärungsmodelle zutrifft lässt sich jedoch nicht allein durch die Verlaufsbeobachtung von CHR-Stadien feststellen, sondern bedarf v.a. der Prüfung in Personengruppen ohne CHR-Kriterien.



Transdiagnostisch (McGorry et al., 2018, World Psychiatry)



(Schultze-Lutter et al., 2022, World J Psychiatry)

Hypothese:

CHR als transdiagnostischer Risikofaktor (McGorry et al., 2018) **oder eine "transdiagnostische Dimension der Psychopathologie"** (van Os & Guloksuz, 2017, S.201)

Im Falle von CHR-Kriterien und -Symptomen, die einen transdiagnostischen Risikofaktor oder eine transdiagnostische Dimension darstellen, würde man erwarten, dass sie sich im extremen Bereich von Personen mit psychischen Störungen häufen.

Wenn also CHR-Kriterien und -Symptome bei stationären Patienten im Vergleich zu Personen aus der Allgemeinbevölkerung häufiger auftreten, dann stellen sie wahrscheinlich einen transdiagnostischen Risikofaktor oder eine transdiagnostische Dimension dar.

$$f_e (\text{Allgemeinbevölkerungsstichprobe}) < f_e (\text{klinische Stichprobe})$$

(Schultze-Lutter et al., 2022, World J Psychiatry)

Hypothese: CHR als ein pluripotentes Syndrom (McGorry P & van Os, 2013; Fusar-Poli et al., 2014)

Im Falle von CHR-Kriterien und -Symptome, die als pluripotentes Syndrom wirken, sollten diese nicht mehr nach dem Auftreten einer schweren psychischen Störung, d. h. nach ihrer Umwandlung in eine diagnostisch spezifische Störung in der Patientengruppe, nachweisbar sein. Vielmehr sollten CHR-Kriterien und -Symptome als potenzielle Vorläufer vorwiegend in der Allgemeinbevölkerungsstichprobe nachweisbar sein, von denen etwa ein Drittel im Laufe ihres Lebens eine psychische Störung entwickeln wird (Steel et al., 2014).

Wenn also CHR-Kriterien und -Symptome bei Personen aus der Allgemeinbevölkerung häufiger auftreten als bei stationären Patienten, dann sind sie wahrscheinlich pluripotent.

$$f_e (\text{Allgemeinbevölkerungsstichprobe}) > f_e (\text{klinische Stichprobe})$$

(Schultze-Lutter et al., 2022, World J Psychiatry)

Hypothese: CHR als "Marker für den Schweregrad von nicht- psychotischen Zuständen" (van Os & Guloksuz, 2017, S.201)

Schließlich wurden die CHR-Kriterien und -Symptome als Schweregradmarker der Psychopathologie mit dem Schweregrad der Erkrankung und damit verbunden mit dem Grad der funktionellen Beeinträchtigung in Verbindung gebracht.

Wenn also die CHR-Kriterien und -Symptome eine signifikante negative Korrelation mit der Funktionsfähigkeit aufweisen, dann stellen sie wahrscheinlich einen Schweregradmarker der Psychopathologie dar.

$$\text{CHR} \uparrow \leftrightarrow \text{Funktionsniveau} \downarrow$$

(Schultze-Lutter et al., 2022, World J Psychiatry)

Prävalenz der CHR Kriterien in den Kontrollstichproben

n (%)	Essstg. (n=97)	ADHS (n=87)	Angst & Zwang (n=92)	Asperger (n=29)	Allgemein- bevölk. (N=233)
Kein CHR	86 (88.7)	81 (94.2)*	82 (87.2)	28 (96.6)	216 (92.7)
nur GRFD	0	1 (1.2)	1 (1.1)	0	0
nur COPER	4 (4.1)	2 (2.3)	5 (5.3)	1 (3.4)	8 (3.4)*
nur COGDIS	0	1 (1.2)*	1 (1.1)	0	2 (0.9)
COPER + COGDIS	3 (3.1)	1 (1.2)	2 (2.1)	0	2 (0.9)
nur APS	2 (2.1)	0	2 (2.1)	0	5 (2.1)
APS + COPER	1 (1.0)	0	0	0	0
APS, COPER + COGDIS	1 (1.0)	0	1 (1.1)*	0	0

Keine BLIPS Kriterien erfüllt.

$\chi^2_{(28)}=20.675$; $p=0.839$, $V=0.098$

* 1 Übergang in eine Psychose binnen 2 J.

(Schultze-Lutter et al., 2022, World J Psychiatry)

CHR Symptome in stationären Patienten und Probanden aus der Allgemeinbevölkerung: Resultate der BEARS-Kid Studie

Vergleich der Prävalenzraten und der Assoziation mit Funktionseinbußen zeigte nur für 4 Symptome eine höhere Prävalenzrate und Ausprägung in der Patientenstichprobe (v.a. bei Ess- und Angst/Zwangsstörungen sowie Asperger), die mit der Annahme ihres Status' als transdiagnostischer Risikofaktor vereinbar wäre:

- *Misstrauen/Verfolgungsideen* (UHR) (Rosenthal's $r = 0.184$),
- *Gedankendrängen/-jagen* (COPER/COGDIS) (Rosenthal's $r = 0.114$),
- *Derealisation* (COPER) (Rosenthal's $r = 0.169$) und
- *visuelle Wahrnehmungsstörungen* (COPER) (Rosenthal's $r = 0.122$)

Der größte Effekt fand sich für den Übergang in eine Psychose binnen 2 Jahren (0.2% in beiden Stichproben vs. 6.5% in denen mit CHR (Cramer's $V=0.206$) bzw. bezogen auf die mit FU: 0,3% vs. 11.5% (Cramer's $V=0.276$)).

(Schultze-Lutter et al., 2022, World J Psychiatry)

Schlussfolgerung

Trotz der oftmals geringeren Übergangsraten in eine manifeste Psychose in Kinder- und Jugendstichproben sowie der höheren Prävalenz und geringeren klinischen Signifikanz von CHR-relevanten Symptomen insbesondere bei Kindern und jüngeren Adoleszenten (z.B. Schultze-Lutter et al., 2021) stützen die Befunde auch bei Kindern und Jugendlichen nicht die Annahme, dass CHR Kriterien per se lediglich ein pluripotentes oder transdiagnostisches Risikosyndrom oder lediglich ein Schweregradmarker psychischer Störungen seien.

Sie unterstreichen vielmehr die notwendige Untersuchung des Stellenwertes auch einzelner Symptome und ggf. der Straffung der CHR-Kriterien sowie der gezielten altersadjustierten Früherkennung bei Kindern und Jugendlichen.

(Schultze-Lutter et al., in review)

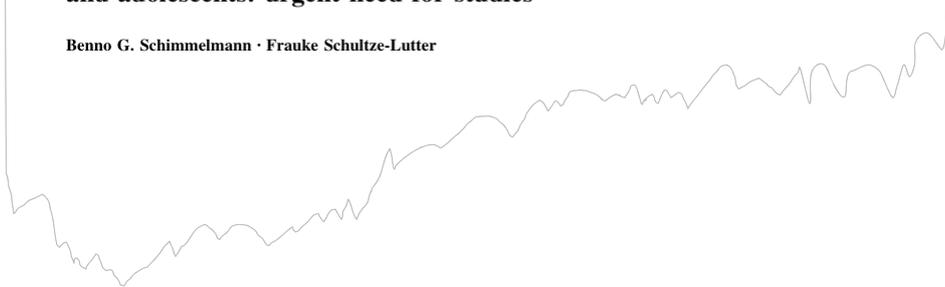
Fazit

Eur Child Adolesc Psychiatry (2012) 21:239–241
DOI 10.1007/s00787-012-0271-z

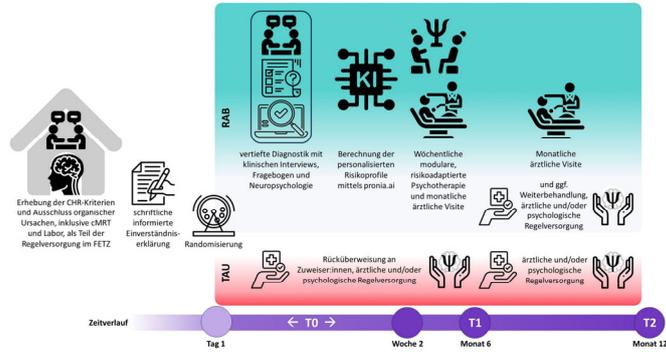
EDITORIAL

Early detection and intervention of psychosis in children and adolescents: urgent need for studies

Benno G. Schimmelmann · Frauke Schultze-Lutter



Translation Computer-assistierte Risikoevaluation (CARE)



Mehr Informationen unter:
<https://care-network.eu/>



Ich danke Ihnen!
Fragen, Kommentare?